COMPUESTOS INHIBIDORES DE RIP1 Y MÉTODOS PARA HACER Y UTILIZAR LOS MISMOS

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica el beneficio de las fechas de presentación anteriores de la solicitud provisional de EE. UU. núm. 62/897.223, presentada el 6 de septiembre de 2019, la solicitud provisional de EE. UU. núm. 62/932.404, presentada el 7 de noviembre de 2019, la solicitud provisional de EE. UU. núm. 63/004.290, presentada el 2 de abril de 2020, la solicitud provisional de EE. UU. núm. 63/001.016, presentada el 27 de marzo de 2020, la solicitud provisional de EE. UU. núm. 63/004.301, presentada el 2 de abril de 2020, y la solicitud provisional de EE. UU. núm. 63/004.319, presentada el 2 de abril de 2020.

CAMPO

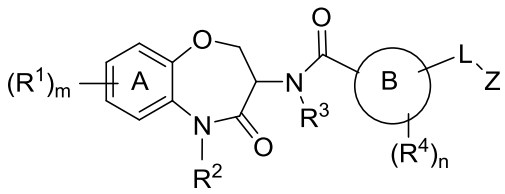
La presente descripción se refiere a compuestos y métodos para preparar y usar los compuestos, tales como para inhibir la proteína quinasa 1 que interactúa con el receptor ("RIP1") y para tratar enfermedades y/o afecciones relacionadas con RIP1.

ANTECEDENTES

La proteína quinasa 1 que interactúa con el receptor (a la que se hace referencia en la presente como "RIP1") pertenece a la familia similar a la tirosina quinasa y es una proteína quinasa serina/treonina implicada en la señalización inmunitaria innata. RIP1 desempeña un papel central en la regulación de la señalización celular y su papel en la muerte celular programada se ha vinculado a diversas enfermedades inflamatorias, tales como la enfermedad inflamatoria intestinal, la psoriasis y otras enfermedades y/o afecciones asociadas con la inflamación y/o la muerte celular necroptótica.

COMPENDIO

Los compuestos descritos de acuerdo con la presente descripción pueden tener una Fórmula I



Fórmula I,

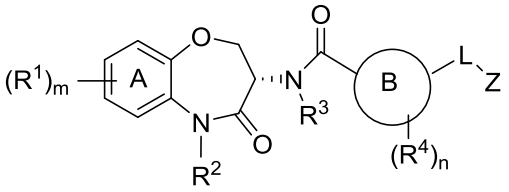
o un N-óxido, solvato, tautómero o estereoisómero, o sal farmacéuticamente aceptables de estos. Con referencia a la Fórmula 1, el anillo B es heteroarilo de 5 miembros o 6 miembros, en donde el heteroarilo tiene al menos un átomo en el anillo y el resto de los átomos en el anillo son carbono; L es un heteroátomo o R^a, siempre que R^a no sea H o D; Z es alifático $C_{1\text{-}10}$, incluido cicloalifático, o arilo; cada R^1 es independientemente un grupo halógeno, -C≡CH o -enlazador-R^6, en donde el enlazador es un enlace o R^a siempre que R^a no sea H o D, y R^6 es heterociclilo, R^b, -$C(R^f)_3$, o -$C(R^f)=C(R^f)_2$; R^2 es R^a; R^3 es R^a; cada R^4 independientemente es R^e; R^a es independientemente para cada aparición H o D, excepto para las modalidades donde L es R^a, alifático $C_{1\text{-}10}$, haloalifático $C_{1\text{-}10}$, heteroalifático $C_{1\text{-}10}$, arilo $C_{5\text{-}10}$, cicloalifático $C_{3\text{-}6}$ o heterocicloalifático $C_{3\text{-}6}$; R^b es independientemente para cada aparición -OH, -SH, -OR^c, -SR^c, -NR^dR^d, -$Si(R^a)_3$, -C(O)OH, -C(O)OR^c, -C(O)NR^dR^d, -OC(O)NR^dR^d, -OC(O)alquilo $C_{1\text{-}10}$ sustituido con uno o dos NR^dR^d, carboxilo o una combinación de estos, y opcionalmente sustituido adicionalmente con un resto aromático, -SH, -O-acilo, o -C(O)NH_2; R^c es independientemente para cada aparición alquilo $C_{1\text{-}10}$, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^e, alquenilo $C_{2\text{-}10}$, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^e, alquinilo $C_{2\text{-}10}$, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^e, cicloalquilo $C_{3\text{-}6}$, opcionalmente sustituido con

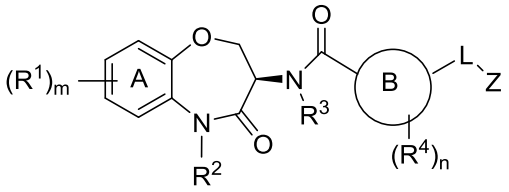
1, 2 o 3 R^e, o aromático C_{5-10}, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^e; R^d es independiente para cada aparición H; alquilo C_{1-6}, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^e o un heterociclilo C_{3-9}; cicloalquilo C_{3-6}, que puede estar sustituido con 1, 2 o 3 R^e; heterocíclico C_{3-6}, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^e; arilo C_{5-10}, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^b; heteroarilo C_{5-10}, opcionalmente con 1, 2 o 3 R^e; o dos grupos R^d junto con el nitrógeno unido a ellos proporcionan un heterocíclico C_{3-9}, opcionalmente sustituido con uno o más R^e, o un heteroarilo C_{5-10}, opcionalmente con uno o más R^e; R^e es independientemente para cada aparición halógeno, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-10}, alquinilo C_{2-10}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heteroarilo C_{5-10} o -OR^a; y R^f es independientemente para cada aparición: fosfato de alquilo, R^a, R^b, o R^e, o dos grupos R^f junto con el átomo de carbono unido a estos proporcionan un grupo alquenilo C_{2-6}, un grupo cicloalquilo C_{3-6}, opcionalmente sustituido con uno o más R^e, o un heterocíclico C_{3-10}, opcionalmente con uno o más R^e o acilo; m es 1, 2, 3 o 4; y n es 0, 1 o 2.

Para ciertas modalidades, el compuesto no es: I-56 - (*S*)-i-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida; I-64 - (*S*)-*N*-(8-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida; I-68 - (*S*)-*N*-(7-(3-hidroxi-3-(metil-*d*3)but-1-in-1-il-4,4,4-*d*3)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida; I-72 - (*S*)-*N*-(8-((3-hidroxioxetan-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida; o I-77 - (*S*)-1-bencil-*N*-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-pirazol-3-carboxamida. En ciertas otras modalidades, el compuesto no es I-1 a I-97 o I-187 a I-189.

Para ciertas modalidades, el anillo B es pirazolilo o piridinilo. Por ejemplo, cuando el anillo B es pirazolilo o piridinilo, L puede ser un heteroátomo o alifático C_{1-10}; Z puede ser alifático C_{1-10} o arilo; cada R^1 puede ser heterociclilo o alifático C_{1-10}; R^2

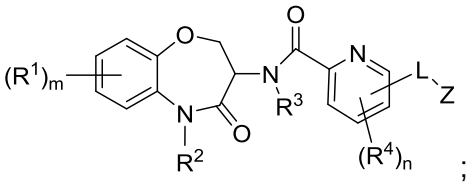
puede ser H o alifático C_{1-10}; R^3 puede ser H o alifático C_{1-10}; cada R^4 puede ser independientemente halógeno o alifático C_{1-10}; m puede ser 1, 2, 3 o 4; y n puede ser 0, 1 o 2. Un experto en la técnica apreciará que los compuestos de todos los estereoisómeros están incluidos en la fórmula 1, incluidos, de modo no taxativo, compuestos que tienen una fórmula

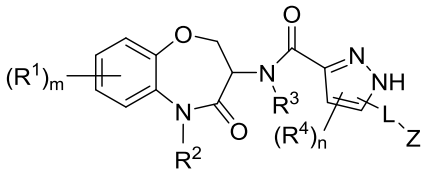


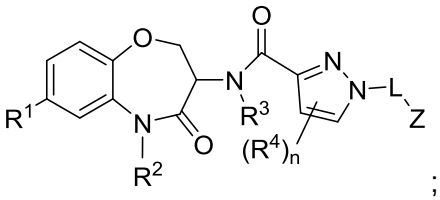
o


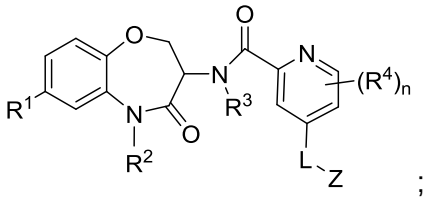
.

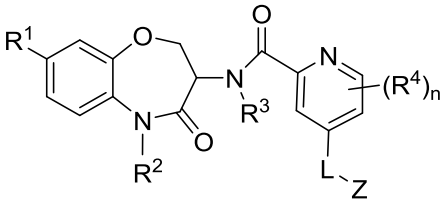
Con referencia a modalidades ilustrativas particulares de compuestos de tipo piridina y pirazol descritos, dichos compuestos pueden tener una fórmula como se indica a continuación, incluidos cualquiera y todos los estereoisómeros de estos:

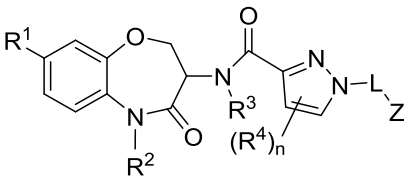


;


;


;


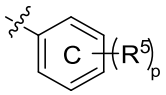
;


; o


.

Con referencia a cada una de las fórmulas generales anteriores, los compuestos particulares tienen R^2 y/o R^3 como H o alquilo C_{1-6}, tal como metilo; cada R^4 independientemente como halógeno o alquilo C_{1-6}, como cloro, flúor o metilo; n es 0, 1

o 2; L es un heteroátomo, tal como oxígeno, o alquilo C_{1-10} o alquilo C_{1-6}, tal como -CH_2-; y Z es arilo o cicloalquilo C_{3-6}.

Para compuestos particulares, Z es  , donde cada R^5 es independientemente R^e y

p es 0, 1, 2, 3, 4 o 5. Por ejemplo, cada R^5 independientemente puede ser halógeno o alquilo C_{1-6}, como flúor o metilo. Z también puede ser alquilo C_{1-6}, tal como metilo; o cicloalquilo, tal como ciclobutilo o ciclopentilo. Para ciertas modalidades, el resto -L-Z es fenoxi, 4-fluorofenoxi, 3-fluorofenoxi, 2-fluorofenoxi, 2,4-difluorofenoxi, 2,6-difluorofenoxi, 4-fluorobencil, 2,6-dimetilfenoxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, metoxi, 4-metilfenoxi, o bencilo.

Para compuestos particulares, cada R^1 es independientemente heterociclilo, alifático C_{1-10} no sustituido o alifático C_{1-10} sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de -OH, halógeno, carboxilo, éster carboxílico, heterociclilo, amino, alcoxi, fosfato, cicloalquilo, alquenilo, -OC(O)NH(alquiloC_{1-4})-amino, -OC(O)R^8; o -OC(O)$(CHR^9)_2CO_2H$. El sustituyente -OC(O)-R^8 puede derivar de un aminoácido, particularmente de un aminoácido natural, donde el resto -OC(O)- de -OC(O)-R^8 corresponde a un resto ácido en el aminoácido y R^8 comprende -$N(R^{10})_2$ o un heterociclilo no aromático que contiene nitrógeno, donde R^{10} es H o éster carboxílico. R^1 también puede ser un alquino C_{1-10} o un alquino sustituido, tal como un alquino sustituido con hidroxilo, oxetanilo, azetidinilo, piridinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo o fosfato. R^1 puede ser también un espiroheterociclilo de 8 a 12 miembros.

Los compuestos descritos ilustrativos incluyen los compuestos I-98 a I-211 y II-1 a II-61, e incluyen los compuestos de picolinamida I-98 a I-174, I-177 y I-190 a I-211; y compuestos de pirazol I-175 y I-178 a I-184.

Las modalidades descritas también incluyen composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos descritos. Dichas composiciones pueden comprender además un excipiente, un agente terapéutico adicional o combinaciones de estos.

Un método puede comprender administrar a un sujeto un compuesto o compuestos descritos, o una composición que comprende un compuesto o compuestos descritos, como para tratar una enfermedad. En algunas modalidades, el sujeto puede tener, o se puede sospechar que tiene o desarrolla, la enfermedad, tal como una enfermedad que involucra una proteína quinasa 1 que interactúa con el receptor (RIP1). Los ejemplos de enfermedades que se pueden tratar de acuerdo con esta modalidad del método incluyen enfermedades o trastornos asociados con inflamación, necroptosis o ambos. En ciertas modalidades, las enfermedades a tratar con los presentes compuestos son trastornos inflamatorios o inmunorreguladores, que incluyen trastornos autoinmunes y proliferativos. En la presente se describen enfermedades ilustrativas.

Los anteriores y otros objetos y características de la presente descripción se harán más evidentes a partir de la siguiente descripción detallada.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

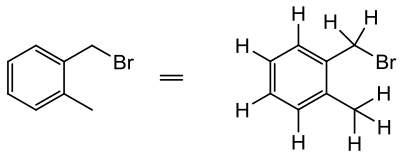
I. Descripción general de términos

Las siguientes explicaciones de términos y métodos se proporcionan para describir mejor la presente descripción y para guiar a los expertos en la técnica en la práctica de la presente descripción. Las formas singulares "un", "una" y "el/la" se refieren a uno o más de uno, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. El término "o" se refiere a un solo elemento de elementos alternativos declarados o una combinación de dos o más elementos, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Como se usa en la presente, "comprende" significa "incluye". Por lo tanto, "que comprende A o B" significa "que incluye A, B o A y B", sin excluir elementos adicionales.

A menos que se indique lo contrario, todos los números que expresan cantidades de componentes, pesos moleculares, porcentajes, temperaturas, tiempos, etc., como se usan en la memoria descriptiva o en las reivindicaciones, deben entenderse como modificados por el término "aproximadamente". En consecuencia, a menos que se indique lo contrario, implícita o explícitamente, los parámetros numéricos expuestos son aproximaciones que pueden depender de las propiedades deseadas buscadas y/o los límites de detección bajo condiciones/métodos de prueba estándar. Cuando se distinguen directa y explícitamente modalidades de la técnica anterior analizada, los números de la modalidad no son aproximados a menos que se cite expresamente la palabra "aproximadamente".

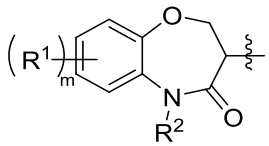
A menos que se explique lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente descripción tienen el mismo significado que el que entiende comúnmente un experto en la técnica a la que pertenece esta descripción. Aunque métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en la presente descripción pueden usarse en la práctica o las pruebas de la presente descripción, se describen más abajo métodos y materiales adecuados. Los materiales, métodos, y ejemplos son solo ilustrativos y no pretenden ser limitantes.

Cuando se representan o describen estructuras químicas, a menos que se indique explícitamente lo contrario, se supone que todos los carbonos incluyen hidrógeno, de modo que cada carbono se ajuste a una valencia de cuatro. Por ejemplo, en la estructura del lado izquierdo del siguiente esquema hay nueve átomos de hidrógeno implicados. Los nueve átomos de hidrógeno se representan en la estructura de la derecha.



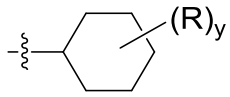
A veces, un átomo particular en una estructura se describe en una fórmula textual como si tuviera hidrógeno o átomos de hidrógeno, por ejemplo, $-CH_2CH_2-$. Un experto en la técnica entenderá que las técnicas descriptivas antes mencionadas son comunes en las técnicas químicas para proporcionar brevedad y simplicidad a la descripción de estructuras orgánicas.

Si un grupo R se representa como "flotante" en un sistema de anillo, como por ejemplo con R^1 en el grupo:



después, a menos que se defina de otro modo, un sustituyente R (por ejemplo, R^1 arriba) puede residir en cualquier átomo del sistema de anillos bicíclicos condensados, excluyendo el átomo que lleva el enlace con el símbolo " ~ ", siempre que se forme una estructura estable.

Cuando un grupo R se representa como existente en un sistema de anillos que contiene carbonos saturados, como por ejemplo en la fórmula:



donde, en este ejemplo, y puede ser más de uno, asumiendo que cada uno reemplaza un hidrógeno actualmente representado, implícito o definido expresamente en el anillo; entonces, a menos que se defina de otro modo, dos R pueden residir en el mismo carbono. Un ejemplo simple es cuando R es un grupo metilo. La estructura representada puede existir como un dimetilo geminal en un carbono del anillo representado (un carbono "anular"). En otro ejemplo, dos R en el mismo carbono, incluido ese mismo carbono, se pueden incluir en un anillo, creando así una estructura de anillo espirocíclico (un grupo "espirociclilo").

Como se usa en la presente, el término **“sustituido”** se refiere a todos los modificadores posteriores en un término, por ejemplo, en el término “arilalquilo C_{1-8} sustituido”, la sustitución puede producirse en la porción “alquilo C_{1-8}”, la porción “arilo” o en ambas porciones del grupo arilalquilo C_{1-8}.

"Sustituido", cuando se usa para modificar un grupo o resto especificado, significa que al menos uno, y quizás dos o más, átomos de hidrógeno del grupo o resto especificado están reemplazados independientemente con los mismos o diferentes grupos sustituyentes como se define más abajo. En una modalidad particular, un grupo, resto o sustituyente puede estar sustituido o no sustituido, a menos que se defina expresamente ya sea como "no sustituido" o "sustituido". Por consiguiente, cualquiera de los grupos especificados en la presente puede estar sustituido o no sustituido a menos que el contexto indique lo contrario o una fórmula estructural en particular excluya la sustitución. En modalidades particulares, un sustituyente puede o no definirse expresamente como sustituido, pero todavía se contempla que esté opcionalmente sustituido. Por ejemplo, un resto "alifático" o "cíclico" puede estar no sustituido o sustituido, pero un "alifático no sustituido" o un "cíclico no sustituido" no está sustituido.

"Sustituyentes" o "grupos sustituyentes" para sustituir uno o más átomos de hidrógeno en los átomos de carbono saturados en el grupo o resto especificado pueden ser, a menos que se especifique lo contrario, $-R^{60}$, halo, =O, $-OR^{70}$, $-SR^{70}$, $-N(R^{80})_2$, haloalquilo, perhaloalquilo, -CN, $-NO_2$,

$=N_2$, $-N_3$, $-SO_2R^{70}$, $-SO_3^-M^+$, $-SO_3R^{70}$, $-OSO_2R^{70}$, $-OSO_3^-M^+$, $-OSO_3R^{70}$, $-P(O)(O^-)_2(M^+)_2$, $-P(O)(O^-)_2M^{2+}$, $-P(O)(OR^{70})O^-M^+$, $-P(O)(OR^{70})_2$, $-C(O)R^{70}$, $-C(S)R^{70}$, $-C(NR^{70})R^{70}$, $-CO_2^-M^+$, $-CO_2R^{70}$, $-C(S)OR^{70}$, $-C(O)N(R^{80})_2$, $-C(NR^{70})(R^{80})_2$, $-OC(O)R^{70}$, $-OC(S)R^{70}$, $-OCO_2^-M^+$, $-OCO_2R^{70}$, $-OC(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)R^{70}$, $-NR^{70}C(S)R^{70}$, $-NR^{70}CO_2^-M^+$, $-NR^{70}CO_2R^{70}$, $-NR^{70}C(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)N(R^{80})_2$, $-NR^{70}C(NR^{70})R^{70}$ y $-NR^{70}C(NR^{70})N(R^{80})_2$, donde R^{60} es alifático C_{1-10}, heteroalifático o cicloalifático, típicamente alifático C_{1-6}, más

típicamente alquilo C_{1-6}, donde R^{60} puede estar opcionalmente sustituido; cada R^{70} es independientemente para cada aparición hidrógeno o R^{60}; cada R^{80} es independientemente para cada aparición R^{70} o alternativamente, dos grupos R^{80}, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterocicloalifático de 3 a 7 miembros, que incluye opcionalmente de 1 a 4 de los mismos o diferentes heteroátomos adicionales seleccionados de O, N y S, de los cuales N tiene opcionalmente sustitución R^{70}, tal como H o sustitución alquilo C_1-C_3; y cada M+ es un contraión con una sola carga neta positiva. Cada M^+ es independientemente para cada aparición, por ejemplo, un ion de metal alcalino, tal como K^+, Na^+, Li^+; un ion amonio, tal como $^+N(R^{60})_4$; un ion de aminoácido protonado, tal como un ion lisina o un ion arginina; o un ion de metal alcalinotérreo, tal como $[Ca^{2+}]_{0,5}$, $[Mg^{2+}]_{0,5}$ o $[Ba^{2+}]_{0,5}$ (un subíndice "0,5" significa, por ejemplo, que uno de los contraiones para tales iones alcalinotérreos divalentes pueden ser una forma ionizada de un compuesto de la descripción y el otro un contraión típico tal como cloruro, o dos compuestos ionizados pueden servir como contraiones para tales iones alcalinotérreos divalentes, o un compuesto doblemente ionizado puede servir como el contraión para tales iones alcalinotérreos divalentes). Como ejemplos específicos, $-N(R^{80})_2$ incluye $-NH_2$, -NH-alquilo, -NH-pirrolidin-3-ilo, *N*-pirrolidinilo, *N*-piperazinilo, 4*N*-metil-piperazin-1-ilo, *N*-morfolinilo y similares. Dos átomos de hidrógeno cualesquiera en un solo carbono también pueden reemplazarse con, por ejemplo, =O, $=NR^{70}$, $=N\text{-}OR^{70}$, $=N_2$ o =S.

Los grupos sustituyentes para reemplazar átomos de hidrógeno en átomos de carbono insaturados en grupos que contienen carbonos insaturados son, a menos que se especifique lo contrario, $-R^{60}$, halo, $-O^-M^+$, $-OR^{70}$, $-SR^{70}$, $-S^-M^+$, $-N(R^{80})_2$, perhaloalquilo, -CN, -OCN, -SCN, -NO, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2R^{70}$, $-SO_3^-M^+$, $-SO_3R^{70}$, $-OSO_2R^{70}$, $-OSO_3^-M^+$, $-OSO_3R^{70}$, $-PO_3^{-2}(M^+)_2$, $-PO_3^{-2}M^{2+}$, $-P(O)(OR^{70})O^-M^+$, $-P(O)(OR^{70})_2$, $-C(O)R^{70}$, $-C(S)R^{70}$, $-C(NR^{70})R^{70}$, $-CO_2^-M^+$, $-CO_2R^{70}$, $-C(S)OR^{70}$, -

$C(O)NR^{80}R^{80}$, $-C(NR^{70})N(R^{80})_2$, $-OC(O)R^{70}$, $-OC(S)R^{70}$, $-OCO_2^-M^+$, $-OCO_2R^{70}$, $-OC(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)R^{70}$, $-NR^{70}C(S)R^{70}$, $-NR^{70}CO_2^-M^+$, $-NR^{70}CO_2R^{70}$, $-NR^{70}C(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)N(R^{80})_2$, $-NR^{70}C(NR^{70})R^{70}$ y $-NR^{70}C(NR^{70})N(R^{80})_2$, donde R^{60}, R^{70}, R^{80} y M^+ son como se definió previamente. En una modalidad independiente, los sustituyentes no son $-O^-M^+$, $-OR^{70}$, $-SR^{70}$ ni $-S^-M^+$.

Los grupos sustituyentes para reemplazar átomos de hidrógeno en átomos de nitrógeno en grupos que contienen tales átomos de nitrógeno son, a menos que se especifique lo contrario, $-R^{60}$, $-O^-M^+$, $-OR^{70}$, $-SR^{70}$, $-S^-M^+$, $-N(R^{80})_2$, perhaloalquilo, -CN, -NO, $-NO_2$, $-S(O)_2R^{70}$, $-SO_3^-M^+$, $-SO_3R^{70}$, $-OS(O)_2R^{70}$, $-OSO_3^-M^+$, $-OSO_3R^{70}$, $-PO_3^{2-}(M^+)_2$, $-PO_3^{2-}M^{2+}$, $-P(O)(OR^{70})O^-M^+$, $-P(O)(OR^{70})(OR^{70})$, $-C(O)R^{70}$, $-C(S)R^{70}$, $-C(NR^{70})R^{70}$, $-CO_2R^{70}$, $-C(S)OR^{70}$, $-C(O)NR^{80}R^{80}$, $-C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$, $-OC(O)R^{70}$, $-OC(S)R^{70}$, $-OCO_2R^{70}$, $-OC(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)R^{70}$, $-NR^{70}C(S)R^{70}$, $-NR^{70}CO_2R^{70}$, $-NR^{70}C(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)N(R^{80})_2$, $-NR^{70}C(NR^{70})R^{70}$ y $-NR^{70}C(NR^{70})N(R^{80})_2$, donde R^{60}, R^{70}, R^{80} y M^+ son como se definió previamente.

En una modalidad, un grupo que está sustituido tiene al menos un sustituyente hasta el número de sustituyentes posibles para un resto particular, como 1 sustituyente, 2 sustituyentes, 3 sustituyentes o 4 sustituyentes.

Adicionalmente, en las modalidades en las que un grupo o resto está sustituido con un sustituyente sustituido, el anidamiento de tales sustituyentes sustituidos se limita a tres, lo que evita de esta manera la formación de polímeros. Por lo tanto, en un grupo o resto que comprende un primer grupo que es un sustituyente de un segundo grupo que es en sí mismo un sustituyente en un tercer grupo, que está conectado a la estructura principal, el primer grupo (el más externo) solo puede estar sustituido con sustituyentes no sustituidos. Por ejemplo, en un grupo que comprende -(aril-1)-(aril-2)-(aril-3), aril-3 solo puede estar sustituido con sustituyentes que no están sustituidos en sí mismos.

Cualquier grupo o resto definido en la presente descripción puede conectarse a cualquier otra porción de una estructura descrita, tal como una estructura principal o central, como lo entendería un experto en la técnica, tal como al considerar las reglas de valencia, la comparación con especies ilustrativas y/o considerar la funcionalidad, a menos que la conectividad del grupo o resto a la otra porción de la estructura se indique expresamente o esté implícita por el contexto.

"**Acilo**" se refiere al grupo –C(O)R, donde R es H, alifático, heteroalifático o aromático (incluidos tanto arilo como heteroarilo). Los restos acilo ilustrativos incluyen, de modo no taxativo, -C(O)H, -C(O)alquilo, -C(O)alquiloC_1-C_6, -C(O)haloalquiloC_1-C_6, -C(O)cicloalquilo, -C(O)alquenilo, -C(O)cicloalquenilo, -C(O)arilo, -C(O)heteroarilo o -C(O)heterociclilo. Los ejemplos específicos incluyen -C(O)H, -C(O)Me, -C(O)Et o -C(O)ciclopropilo.

"**Alifático**" se refiere a un grupo o resto sustancialmente basado en hidrocarburos. Un grupo o resto alifático puede ser acíclico, lo que incluye **grupos alquilo**, **alquenilo** o **alquinilo** (así como también grupos alquileno, alquenileno o alquinileno), versiones cíclicas de los mismos, tales como grupos o restos **cicloalifáticos,** lo que incluye **cicloalquilo**, **cicloalquenilo** o **cicloalquinilo**, e incluye además disposiciones de cadena lineal y ramificada, y todos los isómeros estéreo y de posición también. A menos que se indique expresamente lo contrario, un grupo alifático contiene de uno a veinticinco átomos de carbono (C_{1-25}); por ejemplo, de uno a quince (C_{1-15}), de uno a diez (C_{1-10}) de uno a seis (C_{1-6}) o de uno a cuatro átomos de carbono (C_{1-4}) para un grupo o resto alifático acíclico, o de tres a quince (C_{3-15}), de tres a diez (C_{3-10}), de tres a seis (C_{3-6}) o de tres a cuatro (C_{3-4}) átomos de carbono para un grupo o resto cicloalifático. Un grupo alifático puede estar sustituido o no sustituido, a menos que se haga referencia expresamente a un "alifático no sustituido" o un "alifático sustituido". Un grupo alifático puede estar sustituido con uno o más sustituyentes (hasta

dos sustituyentes por cada carbono de metileno en una cadena alifática, o hasta un sustituyente por cada carbono de un doble enlace -C=C- en una cadena alifática, o hasta un sustituyente de un carbono de un grupo metino terminal).

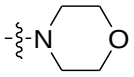
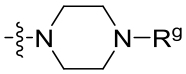
"**Alifático inferior**" se refiere a un grupo alifático que contiene de uno a diez átomos de carbono (C_{1-10}), tal como de uno a seis (C_{1-6}) o de uno a cuatro (C_{1-4}) átomos de carbono; o de tres a diez (C_{3-10}), tal como de tres a seis (C_{3-6}) átomos de carbono para un grupo cicloalifático inferior.

"**Alcoxi**" se refiere al grupo -OR, donde R es un grupo alquilo sustituido o no sustituido o un cicloalquilo sustituido o no sustituido. En ciertos ejemplos, R es un grupo alquilo C_{1-6} o un grupo cicloalquilo C_{3-6}. Metoxi ($-OCH_3$) y etoxi ($-OCH_2CH_3$) son grupos alcoxi ilustrativos. En un alcoxi sustituido, R es alquilo sustituido o cicloalquilo sustituido, ejemplos de los cuales en los compuestos descritos en la presente incluyen grupos haloalcoxi, tales como $–OCF_2H$.

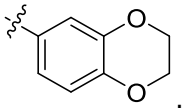
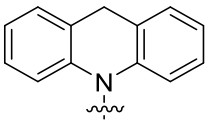
"**Alcoxialquilo**" se refiere al grupo -alquil-OR, donde R es un grupo alquilo sustituido o no sustituido o cicloalquilo sustituido o no sustituido; $–CH_2CH_2$-O-CH_2CH_3 es un grupo alcoxialquilo ilustrativo.

"**Alquilo**" se refiere a un grupo hidrocarbilo alifático saturado que tiene de 1 a al menos 25 átomos de carbono (C_{1-25}), más típicamente de 1 a 10 átomos de carbono (C_{1-10}) tal como 1 a 6 (C_{1-6}) átomos de carbono. Un resto alquilo puede estar sustituido o no sustituido. Este término incluye, a modo de ejemplo, grupos hidrocarbilo lineales y ramificados tales como metilo (CH_3), etilo ($-CH_2CH_3$), n-propilo ($-CH_2CH_2CH_3$), isopropilo ($-CH(CH_3)_2$), n-butilo ($-CH_2CH_2CH_2CH_3$), isobutilo ($-CH_2CH_2(CH_3)_2$), sec-butilo ($-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, t-butilo ($-C(CH_3)_3$), n-pentilo ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$) y neopentilo ($-CH_2C(CH_3)_3$).

"**Amino**" se refiere al grupo $-NH_2$, -NHR o -NRR, donde cada R se selecciona independientemente de H, alifático, heteroalifático, aromático, lo que incluye tanto arilo

como heteroarilo, o heterocicloalifático, o dos grupos R junto con el nitrógeno conectado a los mismos forman un anillo heterocíclico. Ejemplos de tales anillos heterocíclicos incluyen aquellos en donde dos grupos R junto con el nitrógeno al que están conectados forman un anillo $–(CH_2)_{2-5}–$ opcionalmente interrumpido por uno o dos grupos heteroátomos, tales como –O– o –N(R^g) tal como en los grupos  y  en donde R^g es R^{70}, -C(O)R^{70}, -C(O)OR^{60} o -C(O)N(R^{80})$_2$.

"**Amida**" se refiere al grupo -N(R)acilo, en donde R es hidrógeno, heteroalifático o alifático, tal como alquilo, particularmente, alquilo C_{1-6}.

"**Aromático**" se refiere a un grupo o resto cíclico conjugado de, a menos que se especifique lo contrario, 5 a 15 átomos de anillo que tienen un solo anillo (por ejemplo, fenilo, piridinilo o pirazolilo) o múltiples anillos condensados en los que al menos un anillo es aromático (por ejemplo, naftilo, indolilo o pirazolopiridinilo), que es al menos un anillo, y opcionalmente, múltiples anillos condensados, tienen un sistema de n-electrones deslocalizado continuo. Típicamente, el número de n-electrones fuera del plano corresponde a la regla de Hückel (4n + 2). El punto de conexión a la estructura principal típicamente es a través de una porción aromática del sistema de anillo condensado. Por ejemplo,  . Sin embargo, en ciertos ejemplos, el contexto o la descripción expresa pueden indicar que el punto de conexión es a través de una porción no aromática del sistema de anillo condensado. Por ejemplo,  . Un grupo o resto aromático puede comprender solo átomos de carbono en el anillo, tal como en un grupo o resto arilo, o puede comprender uno o más átomos de carbono en el anillo y uno o más heteroátomos del anillo que comprenden un solo par de electrones

(por ejemplo, S, O, N, P o Si), tal como en un grupo o resto heteroarilo. A menos que se indique lo contrario, un grupo aromático puede estar sustituido o no sustituido.

"**Arilo**" se refiere a un grupo carbocíclico aromático de, a menos que se especifique lo contrario, 6 a 15 átomos de carbono que tienen un solo anillo (por ejemplo, fenilo) o múltiples anillos condensados en los que al menos un anillo es aromático (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolina, benzodioxol y similares). Si cualquier porción de anillo aromático contiene un heteroátomo, el grupo es heteroarilo y no arilo. Los grupos arilo pueden ser, por ejemplo, monocíclicos, bicíclicos, tricíclicos o tetracíclicos. A menos que se indique lo contrario, un grupo arilo puede estar sustituido o no sustituido.

"**Aralifático**" se refiere a un grupo arilo conectado al principal a través de un resto alifático. Aralifático incluye grupos aralquilo o arilalquilo tales como bencilo y feniletilo.

"**Carboxilo**" se refiere a $-CO_2H$.

"**Carboxamida**" se refiere a -C(O)amino.

"**Éster carboxilo**" o "**éster carboxi**" se refiere al grupo -C(O)OR, donde R es alifático, heteroalifático o aromático (lo que incluye tanto arilo como heteroarilo).

"**Carboxilato**" se refiere a $-C(O)O^-$ o sales de este.

"**Ciano**" se refiere al grupo -CN.

"**Cicloalifático**" se refiere a un grupo alifático cíclico que tiene un solo anillo (por ejemplo, ciclohexilo) o múltiples anillos, tal como en un sistema fusionado, con puente o espirocíclico, el anillo o al menos uno de los anillos del sistema es alifático. Típicamente, el punto de conexión a la estructura principal es mediante una porción alifática del sistema de anillos múltiples. Cicloalifático incluye sistemas saturados e insaturados, lo que incluye **cicloalquilo, cicloalquenilo** y **cicloalquinilo**. Un grupo cicloalifático puede contener de tres a veinticinco átomos de carbono; por ejemplo, de tres a quince, de tres a diez o de tres a seis átomos de carbono. A menos que se indique

lo contrario, un grupo cicloalifático puede estar sustituido o no sustituido. Los grupos cicloalifáticos ilustrativos incluyen, de modo no taxativo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo o ciclohexenilo.

"**Halo**", "**haluro**" o "**halógeno**" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

"**Haloalquilo**" se refiere a un resto alquilo sustituido con uno o más halógenos. Los restos haloalquilo ilustrativos incluyen $–CH_2F$, $-CHF_2$ y $-CF_3$.

"**Heteroalifático**" se refiere a un compuesto o grupo alifático que tiene al menos un heteroátomo y al menos un átomo de carbono, es decir, al menos un átomo de carbono de un compuesto o grupo alifático que comprende al menos dos átomos de carbono, se ha reemplazado por un átomo que tiene al menos un par de electrones, típicamente, nitrógeno, oxígeno, fósforo, silicio o azufre. Los compuestos o grupos heteroalifáticos pueden ser sustituidos o no sustituidos, ramificados o no ramificados, quirales o aquirales y/o acíclicos o cíclicos, tales como un grupo heterocicloalifático.

"**Heteroarilo**" se refiere a un grupo o resto aromático que tiene, a menos que se especifique lo contrario, de 5 a 15 átomos en el anillo que comprenden al menos un átomo de carbono y al menos un heteroátomo, tal como N, S, O, P o Si. Un grupo o resto heteroarilo puede comprender un solo anillo (por ejemplo, piridinilo, pirimidinilo o pirazolilo) o múltiples anillos condensados (por ejemplo, indolilo, benzopirazolilo o pirazolopiridinilo). Los grupos o restos heteroarilo pueden ser, por ejemplo, monocíclicos, bicíclicos, tricíclicos o tetracíclicos. A menos que se indique lo contrario, un grupo o resto heteroarilo puede estar sustituido o no sustituido.

"**Heterociclilo**", "**heterocíclico**" y "**heterociclo**" se refieren a sistemas de anillos tanto aromáticos como no aromáticos, y más específicamente se refieren a un resto de anillo estable de tres a quince miembros que comprende al menos un átomo de carbono, y típicamente varios átomos de carbono, y al menos uno, tal como de uno a cinco, heteroátomos. El o los heteroátomos pueden ser átomos de nitrógeno, fósforo, oxígeno,

silicio o azufre. El resto heterociclilo puede ser un resto monocíclico o puede comprender múltiples anillos, tal como en un sistema de anillo bicíclico o tricíclico, siempre y cuando al menos uno de los anillos contenga un heteroátomo. Tal resto de anillos múltiples puede incluir sistemas de anillos fusionados o con puente, así como también sistemas espirocíclicos; y cualquier átomo de nitrógeno, fósforo, carbono, silicio o azufre en el resto heterociclilo puede oxidarse opcionalmente a diversos estados de oxidación. Por conveniencia, se entiende que los nitrógenos, en particular, pero no exclusivamente, los definidos como nitrógenos aromáticos anulares, incluyen su correspondiente forma de N-óxido, aunque no se definen explícitamente como tales en un ejemplo particular. Por lo tanto, para un compuesto que tiene, por ejemplo, un anillo piridinilo, el piridinil-N-óxido correspondiente se incluye como otro compuesto de la descripción, a menos que se excluya o se excluya expresamente por el contexto. Además, los átomos de nitrógeno anulares pueden estar opcionalmente cuaternizados. El heterociclo incluye restos **heteroarilo y restos heteroaliciclilo** o **heterocicloalifáticos**, que son anillos heterociclilo que están parcial o totalmente saturados. Los ejemplos de grupos heterociclilo incluyen, de modo no taxativo, azetidinilo, oxetanilo, acridinilo, benzodioxolilo, benzodioxanilo, benzofuranilo, carbazoilo, cinolinilo, dioxolanilo, indolizinilo, naftiridinilo, perhidroazepinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrazoilo, tetrahidroisoquinolilo, piperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, 2-oxoazepinilo, azepinilo, pirrolilo, 4-piperidinilo, pirrolidinilo, pirazoilo, pirazolidinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, dihidropiridinilo, tetrahidropiridinilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, triazolilo, isoxazolilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, quinuclidinilo, isotiazolidinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, quinolilo,

isoquinolilo, decahidroisoquinolilo, bencimidazolilo, tiadiazolilo, benzopiranilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, furilo, diazabiciclohéptano, diazapano, diazepina, tetrahidrofurilo, tetrahidropiranilo, tienilo, benzotieliilo, tiamorfolinilo, tiamorfolinil sulfóxido, tiamorfolinil sulfona, dioxafosfolanilo y oxadiazolilo.

"**Hidroxilo**" se refiere al grupo –OH.

"**Nitro**" se refiere al grupo $–NO_2$.

"**Fosfato**" se refiere al grupo $–O\text{-}P(O)(OR')_2$, donde cada -OR' es independientemente -OH; -O-alifático, tal como -O-alquilo u -O-cicloalquilo; -O-aromático, lo que incluye tanto -O-arilo como -O-heteroarilo; –O-aralquilo; u -OR' es $–O^-M^+$, donde M^+ es un contraión con una única carga positiva. Cada M^+ puede ser un ion alcalino, tal como K^+, Na^+, Li^+; un ion amonio, tal como $^+N(R")_4$ donde R" es H, alifático, heteroalifático o aromático (lo que incluye tanto arilo como heteroarilo); o un ion alcalinotérreo, tal como $[Ca^{2+}]_{0,5}$, $[Mg^{2+}]_{0,5}$ o $[Ba^{2+}]_{0,5}$. Fosfonooxialquilo se refiere al grupo -alquilfosfato, tal como, por ejemplo, $-CH_2OP(O)(OH)_2$, o una sal del mismo, tal como $-CH_2OP(O)(O^-Na^+)_2$, y (((dialcoxifosforil)oxi)alquilo) se refiere al éster de dialquilo de un grupo fosfonooxialquilo, tal como, por ejemplo, $-CH_2OP(O)(O\text{-terc-butilo})_2$.

"**Fosfonato**" se refiere al grupo $–P(O)(OR')_2$, donde cada -OR' es independientemente -OH; -O-alifático tal como -O-alquilo u -O-cicloalquilo; -O-aromático, lo que incluye tanto -O-arilo como -O-heteroarilo; u -O-aralquilo; u –OR' es $–O^-M^+$ y M^+ es un contraión con una única carga positiva. Cada M^+ es un contraión cargado positivamente y puede ser, a modo de ejemplo, un ion de metal alcalino, tal como K^+, Na^+, Li^+; un ion amonio, tal como $^+N(R")_4$ donde R" es H, alifático, heteroalifático o aromático (lo que incluye tanto arilo como heteroarilo); o un ion de metal alcalinotérreo, tal como $[Ca^{2+}]_{0,5}$, $[Mg^{2+}]_{0,5}$ o $[Ba^{2+}]_{0,5}$. Fosfonoalquilo se refiere al grupo -alquilfosfonato, tal como, por ejemplo, $-CH_2P(O)(OH)_2$ o $-CH_2P(O)(O^-Na^+)_2$, y

((dialcoxifosforil)alquilo) se refiere al dialquil éster de un grupo fosfonoalquilo, tal como, por ejemplo, $-CH_2P(O)(O\text{-terc-butilo})_2$.

"**Paciente**" o "**sujeto**" puede referirse generalmente a cualquier ser vivo, pero más típicamente se refiere a mamíferos y otros animales, particularmente humanos. Por lo tanto, los métodos descritos son aplicables tanto a la terapia humana como a aplicaciones veterinarias.

"**Excipiente farmacéuticamente aceptable**" se refiere a una sustancia, distinta del ingrediente activo, que está incluida en una composición que comprende el ingrediente activo. Como se usa en la presente, un excipiente puede incorporarse dentro de las partículas de una composición farmacéutica, o puede mezclarse físicamente con las partículas de una composición farmacéutica. Puede usarse un excipiente, por ejemplo, para diluir un agente activo y/o para modificar las propiedades de una composición farmacéutica. Los excipientes pueden incluir, de modo no taxativo, antiadherentes, aglutinantes, recubrimientos, recubrimientos entéricos, desintegrantes, saborizantes, edulcorantes, colorantes, lubricantes, deslizantes, sorbentes, conservantes, portadores o vehículos. Los excipientes pueden ser almidones y almidones modificados, celulosa y derivados de celulosa, sacáridos y sus derivados tales como disacáridos, polisacáridos y alcoholes de azúcar, proteínas, polímeros sintéticos, polímeros reticulados, antioxidantes, aminoácidos o conservantes. Los excipientes ilustrativos incluyen, de modo no taxativo, estearato de magnesio, ácido esteárico, estearina vegetal, sacarosa, lactosa, almidones, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, xilitol, sorbitol, maltitol, gelatina, polivinilpirrolidona (PVP), polietilenglicol (PEG), succinato de tocoferil polietilenglicol 1000 (también conocido como vitamina E TPGS o TPGS), carboximetilcelulosa, dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC), vitamina A, vitamina E, vitamina C, palmitato de retinilo, selenio, cisteína, metionina, ácido cítrico, citrato de sodio, metilparabeno, propilparabeno, azúcar, sílice,

talco, carbonato de magnesio, almidón glicolato de sodio, tartrazina, aspartamo, cloruro de benzalconio, aceite de sésamo, galato de propilo, metabisulfito de sodio o lanolina.

Un "**adyuvante**" es un componente que modifica el efecto de otros agentes, típicamente el ingrediente activo. Los adyuvantes son a menudo agentes farmacológicos y/o inmunológicos. Un adyuvante puede modificar el efecto de un ingrediente activo al aumentar una respuesta inmunitaria. Un adyuvante también puede actuar como agente estabilizador para una formulación. Los adyuvantes ilustrativos incluyen, de modo no taxativo, hidróxido de aluminio, alumbre, fosfato de aluminio, bacterias muertas, escualeno, detergentes, citocinas, aceite de parafina y adyuvantes de combinación, tales como adyuvante completo de Freund o adyuvante incompleto de Freund.

"**Portador farmacéuticamente aceptable**" se refiere a un excipiente que es un portador o vehículo, tal como un auxiliar de suspensión, un auxiliar de solubilización o un auxiliar de aerosolización. *Remington: The Science and Practice de Pharmacy*, The University of the Sciences in Philadelphia, Editor, Lippincott, Williams, & Wilkins, Philadelphia, 21a edición (2005), incorporado en la presente descripción como referencia, describe composiciones y formulaciones ilustrativas adecuadas para el suministro farmacéutico de una o más composiciones terapéuticas y agentes farmacéuticos adicionales.

En general, la naturaleza del portador dependerá del modo particular de administración que se emplee. Por ejemplo, las formulaciones parenterales comprenden generalmente fluidos inyectables que incluyen fluidos farmacéutica y fisiológicamente aceptables tales como agua, solución salina fisiológica, soluciones salinas equilibradas, dextrosa acuosa, glicerol o similares como vehículo. En algunos ejemplos, el portador farmacéuticamente aceptable puede ser estéril para ser adecuado para la administración a un sujeto (por ejemplo, mediante inyección parenteral, intramuscular o

subcutánea). Además de los portadores biológicamente neutros, las composiciones farmacéuticas a administrar pueden contener cantidades menores de sustancias auxiliares no tóxicas, tales como agentes humectantes o emulsionantes, conservantes y agentes amortiguadores del pH y similares, por ejemplo, acetato de sodio o monolaurato de sorbitán.

"**Sal farmacéuticamente aceptable**" se refiere a sales farmacéuticamente aceptables de un compuesto que se derivan de una variedad de contraiones orgánicos e inorgánicos como será conocido por un experto en la técnica e incluye, a modo de ejemplo únicamente, sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio, tetraalquilamonio y similares; y cuando la molécula contiene una funcionalidad básica, sales de ácidos orgánicos o inorgánicos, tales como clorhidrato, bromhidrato, tartrato, mesilato, acetato, maleato, oxalato y similares. Las "sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables" son un subconjunto de "sales farmacéuticamente aceptables" que conservan la eficacia biológica de las bases libres en tanto están formadas por parejas ácidas. En particular, los compuestos descritos forman sales con una variedad de ácidos farmacéuticamente aceptables, lo que incluye, sin limitación, ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, así como también ácidos orgánicos tales como aminoácidos, ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, mandélico ácido, ácido bencenosulfónico, ácido isetiónico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido salicílico, ácido xinafoico y similares. "Sales de adición de base farmacéuticamente aceptables" son un subconjunto de "sales farmacéuticamente aceptables" que se derivan de bases inorgánicas tales como sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, sales de aluminio y similares.

Sales ilustrativas son las sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen, de modo no taxativo, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas lo que incluye aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, tris(hidroximetil)aminometano (Tris), etanolamina, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, diciclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, glucamina, metilglucamina, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, *N*-etilpiperidina, resinas de poliamina y similares. Bases orgánicas ilustrativas son isopropilamina, dietilamina, tris(hidroximetil)aminometano (Tris), etanolamina, trimetilamina, diciclohexilamina, colina y cafeína. (Ver, por ejemplo, S. M. Berge, *et al.*, “Pharmaceutical Salts,” J. Pharm. Sci., 1977; 66:1-19 que se incorpora en la presente descripción como referencia). En modalidades descritas en particular, los compuestos pueden ser un formiato, trifluoroacetato, clorhidrato o sal sódica.

"**Cantidad eficaz**" con respecto a un compuesto o composición farmacéutica se refiere a una cantidad del compuesto o composición farmacéutica suficiente para lograr un resultado deseado particular, tal como inhibir una proteína o enzima. En modalidades particulares, una "cantidad eficaz" es una cantidad suficiente para inhibir RIP1; para provocar una respuesta biológica o médica deseada en un tejido, sistema, sujeto o paciente; para tratar un trastorno o enfermedad específicos; para mejorar o erradicar uno o más de sus síntomas; y/o para prevenir la aparición de la enfermedad o trastorno. La cantidad de un compuesto que constituye una "cantidad eficaz" puede variar en dependencia del compuesto, el resultado deseado, el estado de la enfermedad y su gravedad, el tamaño, la edad y el sexo del paciente a tratar y similares, como entenderá un experto en la técnica.

"**Profármaco**" se refiere a compuestos que se transforman *in vivo* para producir un compuesto biológicamente activo, o un compuesto más biológicamente activo que el compuesto original. La transformación *in vivo* puede producirse, por ejemplo, por hidrólisis o conversión enzimática. Los ejemplos comunes de restos de profármaco incluyen, de modo no taxativo, formas de éster y amida de un compuesto que tiene una forma activa que porta un resto de ácido carboxílico. Los ejemplos de ésteres farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta descripción incluyen, de modo no taxativo, ésteres de grupos fosfato y ácidos carboxílicos, tales como ésteres alifáticos, particularmente ésteres de alquilo (por ejemplo, ésteres de alquilo C_{1-6}). Otros restos de profármaco incluyen ésteres de fosfato, tales como $-CH_2–O-P(O)(OR')_2$ o una sal del mismo, en donde R' es H o alquilo C_{1-6}. Los ésteres aceptables también incluyen ésteres de cicloalquilo y ésteres de arilalquilo tales como, pero no limitados a, bencilo. Los ejemplos de amidas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta descripción incluyen, de modo no taxativo, amidas primarias y amidas de alquilo secundarios y terciarios (por ejemplo, con entre aproximadamente uno y aproximadamente seis carbonos). Las amidas y ésteres de las modalidades ilustrativas descritas de compuestos de acuerdo con la presente descripción pueden prepararse de acuerdo con métodos convencionales. En T. Higuchi y V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", Vol. 14 de la serie de simposios ACS, y en Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987, ambos incorporados en la presente descripción como referencia para todos los propósitos, se proporciona un análisis detallado de los profármacos.

"**Solvato**" se refiere a un complejo formado por la combinación de moléculas de solvente con moléculas o iones de un soluto. El solvente puede ser un solvente orgánico, un solvente inorgánico o una mezcla de ambos. Los solventes ilustrativos incluyen, de modo no taxativo, alcoholes, tales como metanol, etanol, propanol; amidas tales como

amidas N,N-dialifáticas, tales como N,N-dimetilformamida; tetrahidrofurano; alquilsulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido; agua; y sus combinaciones. Los compuestos descritos en la presente descripción pueden existir en formas solvatadas y no solvatadas cuando se combinan con solventes, farmacéuticamente aceptables o no, tales como agua, etanol y similares. Las formas solvatadas de los compuestos descritos en la presente están dentro del alcance de las modalidades descritas en la presente descripción.

"**Sulfonamida**" se refiere al grupo o resto $–SO_2$amino, o –N(R)sulfonilo, donde R es H, alifático, heteroalifático o aromático (lo que incluye tanto arilo como heteroarilo).

"**Sulfanilo**" se refiere al grupo o resto -SH, -S-alifático, -S-heteroalifático, -S-aromático, (lo que incluye tanto -S-arilo como -S-heteroarilo).

"**Sulfinilo**" se refiere al grupo o resto –S(O)H, –S(O)alifático, –S(O)heteroalifático o –S(O)aromático (lo que incluye tanto –S(O)arilo como –S(O)heteroarilo).

"**Sulfonilo**" se refiere al grupo: $–SO_2$H, $–SO_2$alifático, $–SO_2$heteroalifático, $–SO_2$aromático (lo que incluye tanto $–SO_2$arilo como $–SO_2$heteroarilo).

"**Tratar**" o "**tratamiento**", como se usa en la presente, se refiere al tratamiento de una enfermedad o afección de interés en un paciente o sujeto, particularmente un ser humano que tiene la enfermedad o afección de interés, e incluye a modo de ejemplo, y sin limitación:

(i) prevenir que la enfermedad o afección se produzca en un paciente o sujeto, en particular, cuando tal paciente o sujeto está predispuesto a la afección, pero aún no se ha diagnosticado que la padezca;

(ii) inhibir la enfermedad o afección, por ejemplo, detener o ralentizar su desarrollo;

(iii) aliviar la enfermedad o afección, por ejemplo, provocar la disminución de un síntoma o la regresión de la enfermedad o afección o un síntoma de esta; o

(iv) estabilizar la enfermedad o condición.

Como se usa en la presente, los términos "enfermedad" y "afección" pueden usarse indistintamente o pueden ser diferentes en el sentido de que la enfermedad o afección en particular puede no tener un agente causal conocido (por lo que la etiología aún no se ha determinado) y, por lo tanto, no es aún reconocida como una enfermedad, sino solo como una afección o síndrome indeseable, donde los médicos han identificado un conjunto más o menos específico de síntomas.

Las definiciones anteriores y las siguientes fórmulas generales no pretenden incluir patrones de sustitución no permisibles (por ejemplo, metilo sustituido con 5 grupos flúor). Tales patrones de sustitución no permisibles son fácilmente reconocidos por un experto en la técnica.

Un experto en la técnica apreciará que los compuestos pueden exhibir los fenómenos de tautomerismo, isomería conformacional, isomería geométrica y/o isomería óptica. Por ejemplo, ciertos compuestos descritos pueden incluir uno o más centros quirales y/o dobles enlaces y, como consecuencia, pueden existir como estereoisómeros, tales como isómeros de doble enlace (es decir, isómeros geométricos), enantiómeros, diasterómeros y mezclas de los mismos, tales como mezclas racémicas. Como otro ejemplo, ciertos compuestos descritos pueden existir en varias formas tautoméricas, lo que incluye la forma enol, la forma ceto y mezclas de las mismas. Como los diversos nombres de compuestos, fórmulas y dibujos de compuestos dentro de la memoria descriptiva y las reivindicaciones pueden representar solo una de las posibles formas tautoméricas, isoméricas conformacionales, isoméricas ópticas o isoméricas geométricas, un experto en la técnica apreciará que los compuestos descritos abarcan cualquier forma tautomérica, isomérica conformacional, isomérica

óptica y/o isomérica geométrica de los compuestos descritos en la presente descripción, así como también mezclas de estas diversas formas isoméricas diferentes. Pueden separarse mezclas de diferentes formas isoméricas, lo que incluye mezclas de enantiómeros y/o estereoisómeros, para proporcionar cada enantiómero y/o estereoisómero por separado mediante el uso de técnicas conocidas por los expertos en la técnica, particularmente con el beneficio de la presente descripción que proporciona métodos tales como HPLC quiral para separar tales mezclas. En casos de rotación limitada, por ejemplo, alrededor del enlace amida o entre dos anillos conectados directamente tales como anillos piridinilo, grupos bifenilo y similares, también son posibles los atropisómeros y también se incluyen específicamente en los compuestos de la descripción.

En cualquier modalidad, cualquiera o todos los hidrógenos presentes en el compuesto, o en un grupo o resto particular dentro del compuesto, pueden reemplazarse por un deuterio o un tritio. Por lo tanto, una enumeración de alquilo incluye alquilo deuterado, donde desde uno hasta el número máximo de hidrógenos presentes pueden ser reemplazados por deuterio. Por ejemplo, etilo se refiere tanto a C_2H_5 como a C_2H_5 en donde de 1 a 5 hidrógenos se reemplazan por deuterio, tal como en $C_2D_xH_{5-x}$.

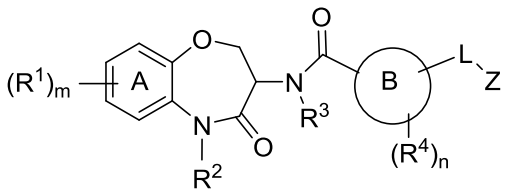
II. Compuestos activos sobre RIP1 y composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos activos sobre RIP1

A. Compuestos

En la presente se describen compuestos y composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos que son útiles para inhibir RIP1 y/o para tratar enfermedades y/o afecciones asociadas con RIP1. En algunas modalidades, los compuestos son inhibidores selectivos de quinasas. Por ejemplo, los compuestos

ilustrativos pueden inhibir selectivamente RIP1 sobre RIP2, RIP3 o tanto RIP2 como RIP3.

En algunas modalidades, un compuesto de la presente descripción tiene una estructura de acuerdo con la Fórmula I



Fórmula I

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Un experto en la técnica apreciará que los compuestos dentro del alcance de la Fórmula I también incluyen estereoisómeros, N-óxidos, tautómeros, hidratos, solvatos, isótopos y/o profármacos de los mismos, a menos que se especifique lo contrario. Con respecto a la Fórmula I, el anillo B es heteroarilo, tal como un heteroarilo de 5 miembros o 6 miembros. En algunas modalidades, el anillo B es un heteroarilo de 5 miembros o 6 miembros en donde el heteroarilo tiene al menos un átomo de nitrógeno en el anillo, y quizás uno, dos o tres átomos de nitrógeno en el anillo, y el resto de los átomos en el anillo son carbono. En algunas modalidades, el anillo B no incluye tres átomos de nitrógeno en el anillo, y el anillo B no es un triazol, triazina o un heteroarilo que comprende un átomo de oxígeno o azufre en el anillo, como oxazol, tiazol o isoxazol. En ciertas modalidades, el anillo B es pirazolilo y, en otras modalidades particulares, el anillo B es piridinilo.

Cada R^1 puede ser independientemente halógeno, -C≡CH, o un grupo -enlazador-R^6, en donde el enlazador es un enlace o R^a, siempre que R^a no sea H o D, y R^6 sea heterociclilo, R^b, $-C(R^f)_3$, o $-C(R^f)=C(R^f)_2$.

R^2 es R^a.

R^3 es R^a.

Si está presente, cada R^4 es independientemente R^e.

L es un heteroátomo o R^a, siempre que R^a no sea H o D.

Z, si está presente, es arilo o cicloalifáticos, incluyendo cicloalquilo, tal como un cicloalquilo C_{3-6};

m es 1, 2, 3, o 4, y n es 0, 1 o 2.

R^a es independientemente para cada aparición H o D, excepto para las modalidades donde L es R^a, alifático C_{1-10}, haloalifático C_{1-10}, heteroalifático C_{1-10}, arilo C_{5-10}, cicloalifático C_{3-6} o heterocicloalifático C_{3-6}.

R^b es independiente para cada aparición -OH, -SH, -OR^c, -SR^c, -NR^dR^d, -$Si(R^a)_3$, -C(O)OH, -$C(O)OR^c$, -$C(O)NR^dR^d$, -$OC(O)NR^dR^d$, OC(O)alquiloC_{1-10} sustituido con uno o dos NR^dR^d, carboxilo o una combinación de estos, y opcionalmente sustituido además con un resto aromático, -SH, -O-acilo, o -$C(O)NH_2$.

R^c es independientemente para cada aparición alquilo C_{1-10}, que puede estar sustituido con 1, 2 o 3 R^e; alquenilo C_{2-10}, que puede estar sustituido con 1, 2 o 3 R^e; alquinilo C_{2-10}, que puede estar sustituido con 1, 2 o 3 R^e; cicloalquilo $C_{3-6,}$ que puede estar sustituido con 1, 2 o 3 R^e; o aromático C_{5-10}, que puede estar sustituido con 1, 2 o 3 R^e.

R^d es independientemente para cada aparición H; alquilo $C_{1-6,}$ que puede estar sustituido con 1, 2 o 3 R^e o un heterociclilo C_{3-9}; cicloalquilo C_{3-6}, que puede estar sustituido con 1, 2 o 3 R^e; heterocíclico C_{3-6}, que puede estar sustituido con 1, 2 o 3 R^e; arilo C_{5-10}, que puede estar sustituido con 1, 2 o 3 R^b; heteroarilo C_{5-10}, que puede estar sustituido con 1, 2 o 3 R^e; o dos grupos R^d junto con el nitrógeno unido a ellos proporcionan un heterocíclico C_{3-9}, que puede estar sustituido con uno o más R^e; o un heteroarilo $C_{5-10,}$ que puede estar sustituido con uno o más R^e.

R^e es independientemente para cada aparición halógeno, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-10}, alquinilo C_{2-10}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heteroarilo C_{5-10}, o -OR^a.

Y R^f es independientemente para cada aparición –alquilo-fosfato, R^a, R^b, o R^e, o dos grupos R^f junto con el átomo de carbono unido a este proporcionan un grupo alquenilo C_{2-6}, un grupo cicloalquilo C_{3-6}, que puede estar sustituido con uno o más R^e, o un heterocíclico C_{3-10}, que puede estar sustituido con uno o más R^e o acilo.

En algunas modalidades de la Fórmula I, el compuesto no es ninguno cualquiera de los compuestos I-1 a I-97 o I-187 a I-189. En otras modalidades, el compuesto no es:

I-56: (*S*)-i-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-64: (*S*)-*N*-(8-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-68: (*S*)-*N*-(7-(3-hidroxi-3-(metil-*d*3)but-1-in-1-il-4,4,4-*d*3)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-72: (*S*)-*N*-(8-((3-hidroxioxetan-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida; o

I-77: (*S*)-1-bencil-*N*-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-pirazol-3-carboxamida.

En una modalidad independiente, el compuesto no es ninguno de los siguientes:

(S)-N-(7-(4-(clorometil)-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1-(4-fluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

(S)-1-(4-fluorobencil)-N-(5-metil-4-oxo-7-(7-oxa-2-azaspiro[3.5]nonan-2-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

(S)-5-bencil-N-(5-metil-4-oxo-7-(7-oxa-2-azaspiro[3.5]nonan-2-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida;

(S)-1-(4-fluorobencil)-N-(5-metil-4-oxo-7-(2-oxa-7-azaspiro[3.5]nonan-7-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

(S)-5-bencil-N-(5-metil-4-oxo-7-(7-oxa-2-azaspiro[3.5]nonan-2-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

N-((S)-7-((1S,4S)-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-bencilisoxazol-3-carboxamida;

N-((S)-7-((1S,4S)-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1-(4-fluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

(S)-1-(4-fluorobencil)-N-(5-metil-7-(1,4-oxazepan-4-il)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

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

(S)-5-(4-fluorobencil)-N-(5-metil-7-(1,4-oxazepan-4-il)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

(S)-5-(4-fluorobencil)-N-(5-metil-4-oxo-7-(7-oxa-2-azaspiro[3.5]nonan-2-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

(S)-5-bencil-N-(5-metil-7-(1,4-oxazepan-4-il)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

N-((3S)-7-(8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-bencilisoxazol-3-carboxamida;

(S)-N-(7-(1,4-diazabiciclo[3.2.2]nonan-4-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-bencilisoxazol-3-carboxamida;

(*S*)-5-bencil-*N*-(5-metil-4-oxo-8-(3-oxa-9-azaspiro[5.5]undecan-9-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

(S)-N-(7-(1,4-diazabiciclo[3.2.2]nonan-4-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-bencil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

(S)-5-bencil-N-(7-((3-cloropropil)amino)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

(S)-5-bencil-N-(5-metil-4-oxo-7-(1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

(S)-5-(4-fluorobencil)-N-(5-metil-4-oxo-7-(1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

(S)-N-(7-(azetidin-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-bencil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

(S)-5-bencil-N-(5-metil-4-oxo-7-(2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

(S)-5-bencil-N-(5-metil-4-oxo-7-(8-oxa-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

(S)-5-bencil-N-(7-(2-bencil-1-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]decan-8-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

(S)-5-bencil-N-(7-(2-bencil-1-oxo-2,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

(S)-5-bencil-N-(5-metil-4-oxo-7-(3-oxa-9-azaspiro[5.5]undecan-9-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

(S)-5-bencil-N-(7-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida; y

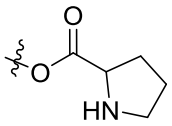
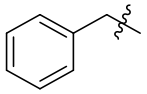
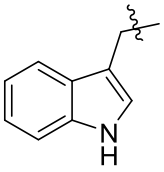
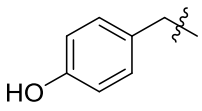
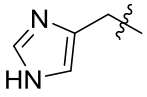
(S)-5-bencil-N-(7-(3-fluoroazetidin-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida.

En ciertas modalidades de Fórmula I, el anillo B es piridinilo o pirazolilo; L es un heteroátomo, como oxígeno, o alifático C_{1-10}, como alifático C_{1-5}, que incluye -CH_2 o alifático C_{1-5} sustituido, como alifático C_{1-5} sustituido con cicloalifático, como cicloalifáticos C_{1-5}, como ciclopropilo; Z es arilo, con ciertas modalidades ilustrativas siendo fenilo o fenilo sustituido, o alifático C_{1-10}, incluyendo cicloalifáticos, tales como cicloalquilo, con ciertas modalidades ilustrativas de ser cicloalquilo C_{3-6}; cada R^1 es heterociclilo, o alifático C_{1-10}; R^2 es H o alifático C_{1-10}; R^3 es H o alifático C_{1-10}; cada R^4 es independientemente halógeno o alifático C_{1-10}; m es 1, 2, 3 o 4; y n es 0, 1 o 2.

En algunas modalidades, cada R^1 es independientemente heterociclilo, alifático C_{1-10} no sustituido o alifático C_{1-10} sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre -OH, halógeno, carboxilo, éster carboxílico, heterociclilo, amino, alcoxi, fosfato, cicloalquilo, alquenilo, -OC(O)NH(alquiloC_{1-4})-amino, -OC(O)R^8, o -OC(O)$(CHR^9)_2CO_2H$. El resto -OC(O)-R^8 puede derivar de un aminoácido donde el resto -OC(O)- de -OC(O)-R^8 corresponde a un resto ácido en el aminoácido y R^8 comprende -$N(R^{10})_2$ o un heterociclilo no aromático que contiene nitrógeno, donde R^{10} es H o éster carboxílico. Y cada R^9 es independientemente H o -O-acilo.

Con respecto al resto -OC(O)-R^8, el heterociclilo no aromático que contiene nitrógeno puede ser un heterociclilo que contiene nitrógeno insaturado de 5 miembros o 6 miembros, por ejemplo, pirrolidinilo. El aminoácido puede ser cualquier aminoácido, como un aminoácido natural, y puede ser un aminoácido seleccionado de glicina, valina, alanina, leucina, isoleucina, metionina, fenilalanina, triptófano, tirosina, serina, treonina, asparagina, glutamina, arginina, histidina, lisina, ácido aspártico, ácido glutámico, cisteína o prolina. Un experto en la técnica comprenderá que si el aminoácido comprende uno o más centros quirales, se contemplan todos los enantiómeros, diastereómeros y/o mezclas de estos. Por ejemplo, el aminoácido puede ser el L-

aminoácido, el D-aminoácido o una mezcla de estos. En algunas modalidades, el aminoácido es el L-aminoácido. Y en ciertas modalidades,

-OC(O)-R^8 es -OC(O)CH(NH_2)R^{11},  , o -OC(O)-$(CH_2)_{1-2}$C(NH_2)CO_2H, donde R^{11} es una cadena lateral de aminoácido, y/o puede ser H, -CH_3, isopropilo, -CH_2CH(CH_3)$_2$, -CH(CH_3)Et, -$CH_2CH_2SCH_3$,  ,  ,  , -CH_2OH, -CH(OH)CH_3, -CH_2C(O)NH_2, -CH_2CH_2C(O)NH_2, -CH_2SH, -$CH_2CH_2CH_2$NHC(O)(NH)NH_2,  , -$CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$, -CH_2CO_2H, o $CH_2CH_2CO_2$H.

Con respecto a R^1, al menos un R^1 puede ser un espiroheterociclilo de 8 a 12 miembros o un alquino C_{1-10}. El alquino C_{1-10} puede incluir sustituyentes, tales como uno o dos sustituyentes. Un sustituyente ilustrativo particular puede ser -OH. En algunas modalidades, un sustituyente es oxetanilo, azetidinilo, piridinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, o fosfato, y/o en algunas modalidades, un sustituyente es -OC(O)-R^8.

En algunas modalidades, m es 1, 2 o 3, y puede ser 1 o 2, y en ciertas modalidades, m es 1.

R^2 puede ser Ho alquilo C_{1-6}, como metilo.

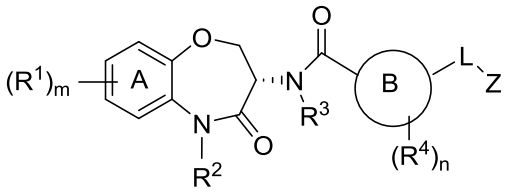
R^3 puede ser H o alquilo C_{1-6} y, en ciertas modalidades, R^3 es H.

Cada R^4 independientemente puede ser halógeno, como F, Br, Cl o I, o alifático C_{1-10}, como alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, cada R^4 es independientemente cloro, fluoro o metilo.

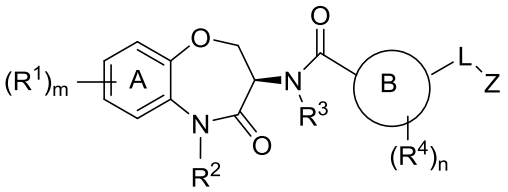
En determinadas modalidades n es 0, y en otras modalidades particulares, n es 1.

También con respecto a la Fórmula I, L puede ser un heteroátomo o R^a, siempre que R^a no sea H o D. L puede ser oxígeno o alquilo C_{1-10}, tal como alquilo C_{1-6}, más particularmente metileno (-CH_2-). Z es alifático C_{1-10} o arilo. En algunas modalidades, Z es cicloalquilo $C_{3-6,}$ tal como ciclobutilo o ciclopentilo, o alquilo C_{1-6}, tal como metilo. En ciertas modalidades, el resto -L-Z es fenoxi, 4-fluorofenoxi, 3-fluorofenoxi, 2-fluorofenoxi, 2,4-difluorofenoxi, 2,6-difluorofenoxi, 4-fluorobencilo, 2,6-dimetilfenoxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, metoxi, 4-metilfenoxi o bencilo.

En algunas modalidades de la Fórmula I, el compuesto puede tener una estructura de acuerdo con las fórmulas I-1 o I-2:

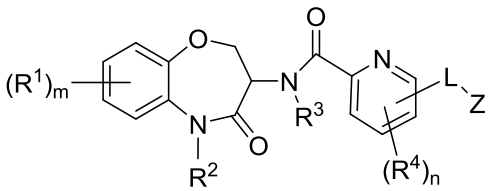


Fórmula I-1



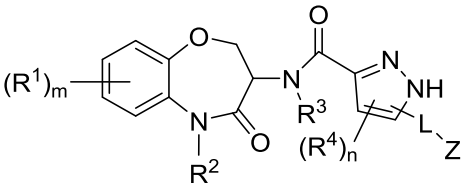
Fórmula I-2.

En algunas modalidades, el compuesto puede tener una estructura de acuerdo con una o más de las siguientes fórmulas



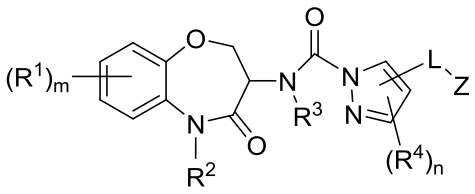
,

Fórmula I-3



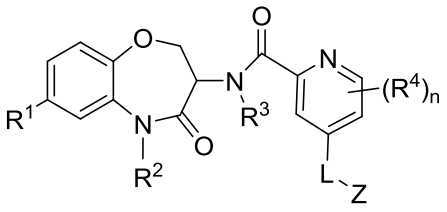
,

Fórmula I-4



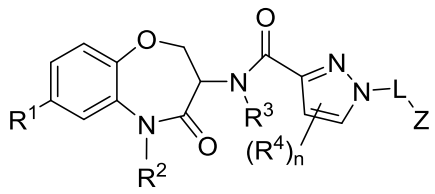
,

Fórmula I-5



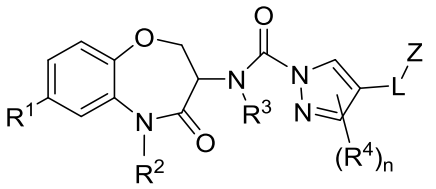
,

Fórmula I-6



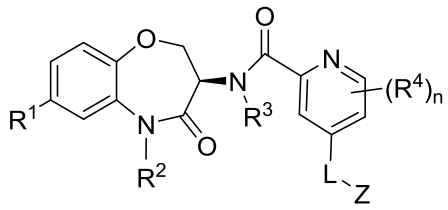
,

Fórmula I-7



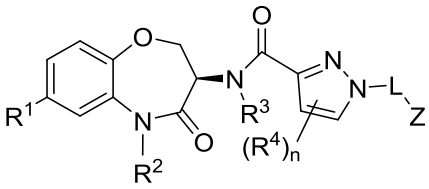
,

Fórmula I-8



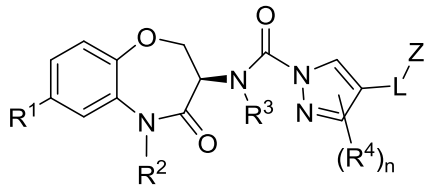
,

Fórmula I-9



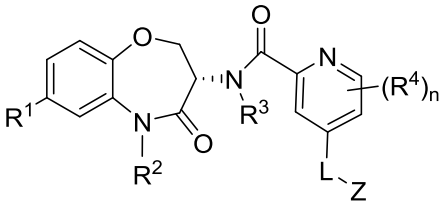
,

Fórmula I-10



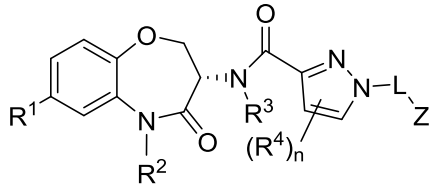
,

Fórmula I-11



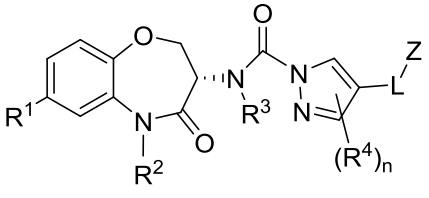
,

Fórmula I-12



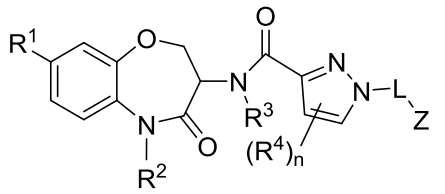
,

Fórmula I-13



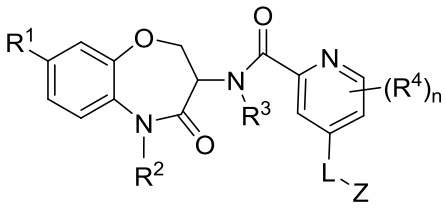
,

Fórmula I-14



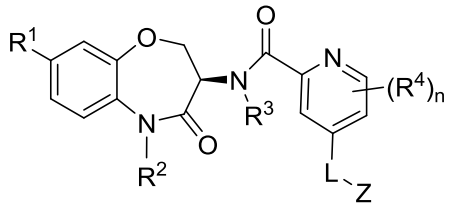
,

Fórmula I-15



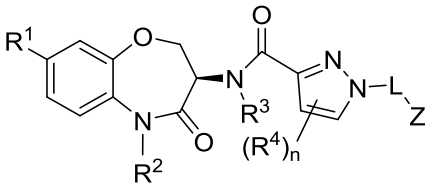
,

Fórmula I-16



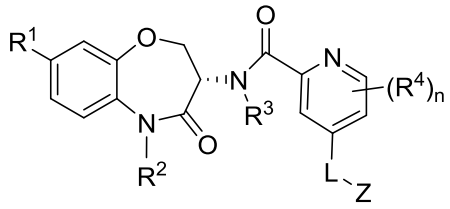
,

Fórmula I-17



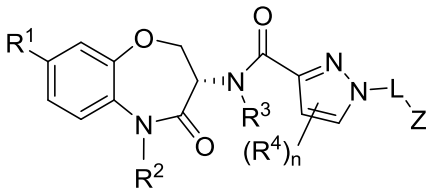
,

Fórmula I-18



, o

Fórmula I-19

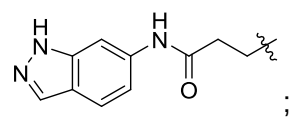


.

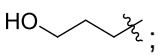
Fórmula I-20

Con respecto a las Fórmulas I-1 a I-20, el anillo B, L, Z, R^1, R^2, R^3, R^4, m y n, si están presentes, son como se definen en la presente para la Fórmula I.

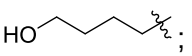
En cualquiera de las modalidades anteriores relacionadas con la Fórmula I y/o las Fórmulas I-1 a I-20, R^1 puede seleccionarse de cualquiera de los siguientes:



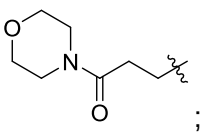
;



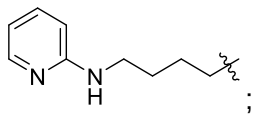
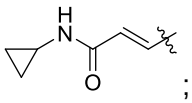
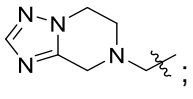
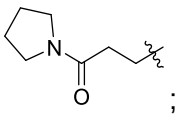
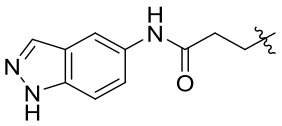
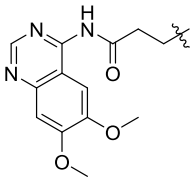
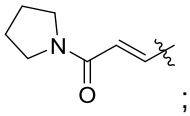
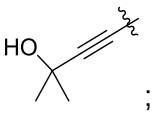
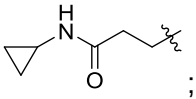
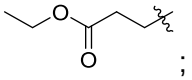
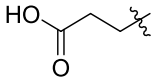
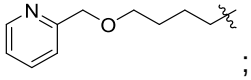
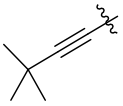
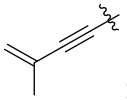
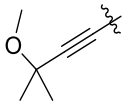
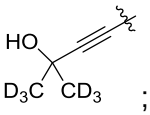
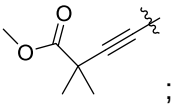
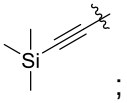
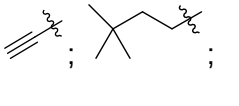
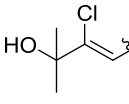
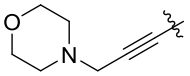
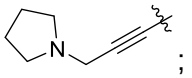
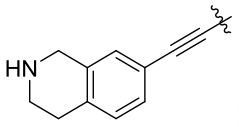
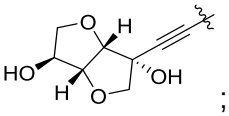
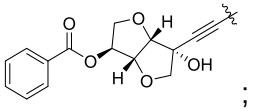
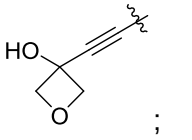
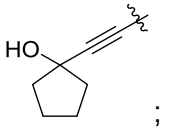
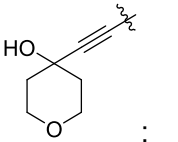
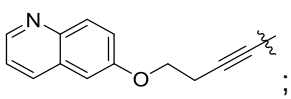
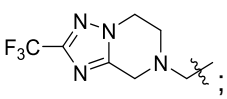
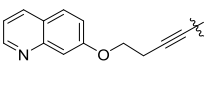
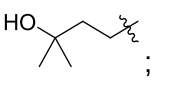
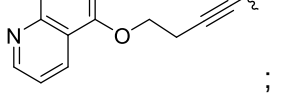
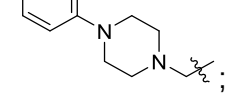
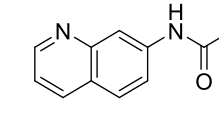
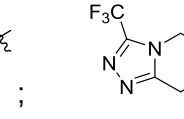
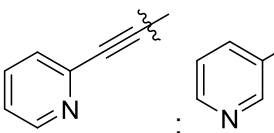
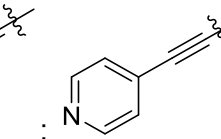
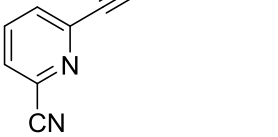
;



;



;

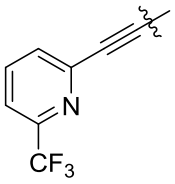
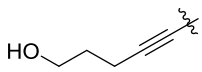
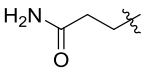
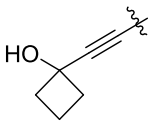
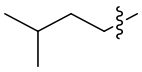
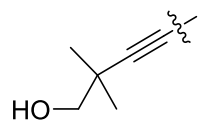
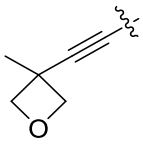
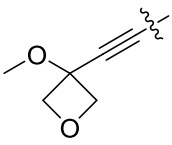
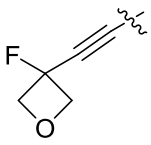
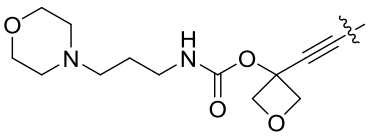
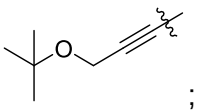
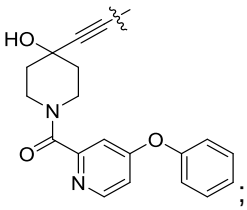
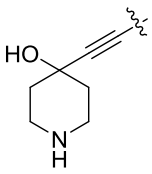
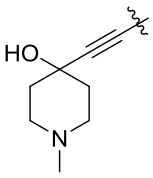
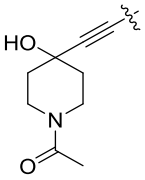
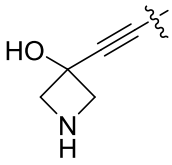
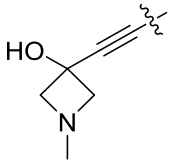
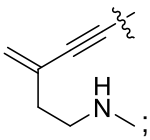
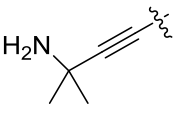
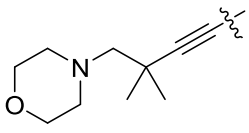
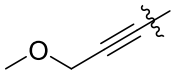
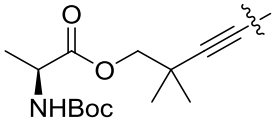
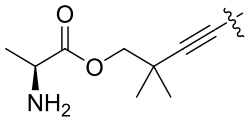
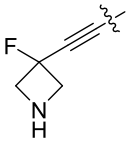
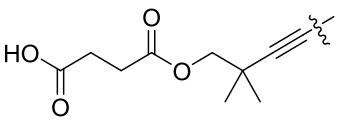
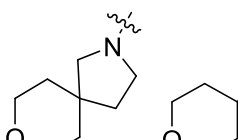
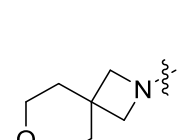
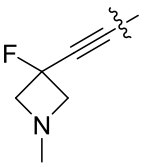
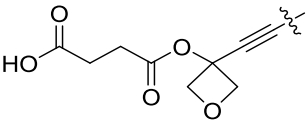
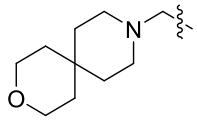
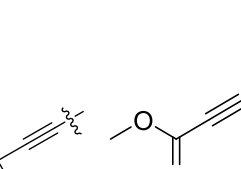
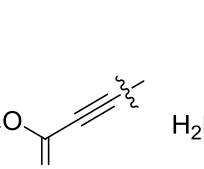
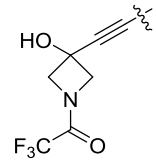
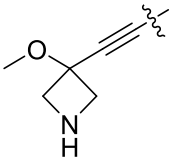
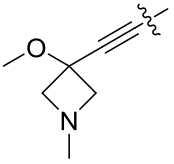
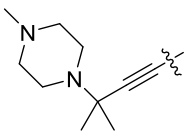

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

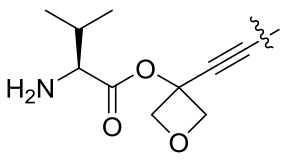
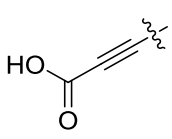
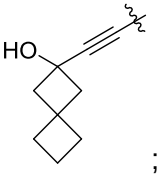
;

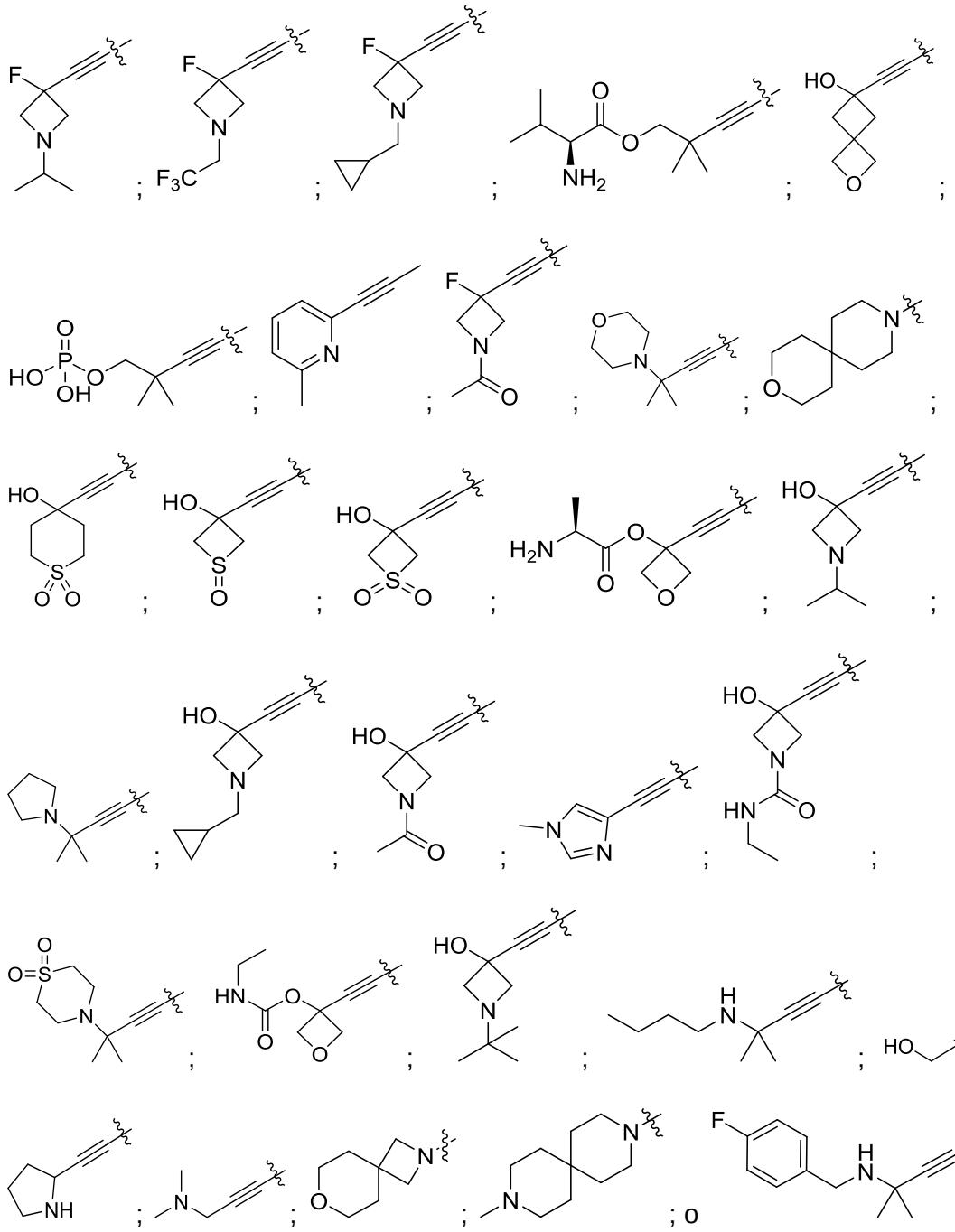
;

;

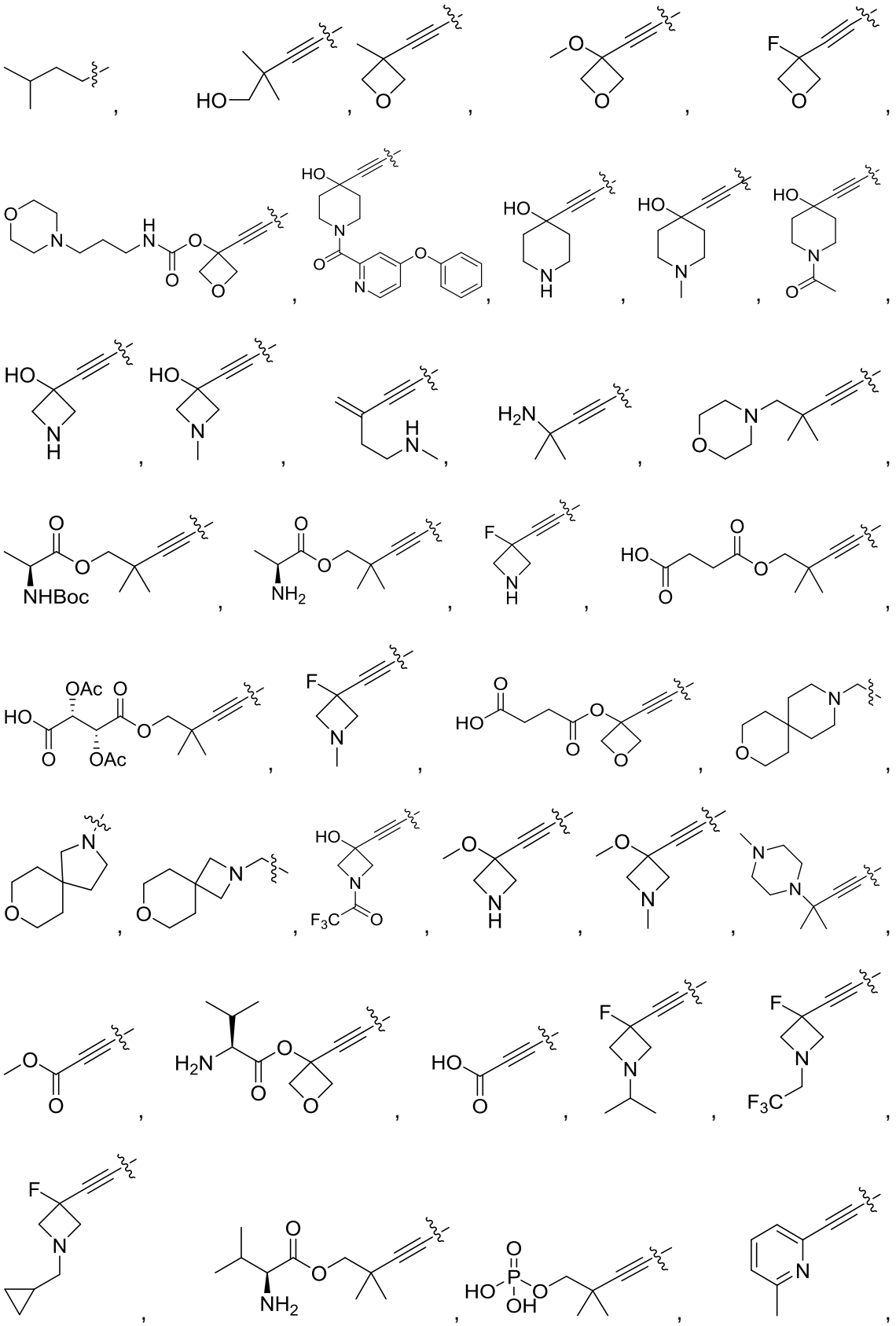
;

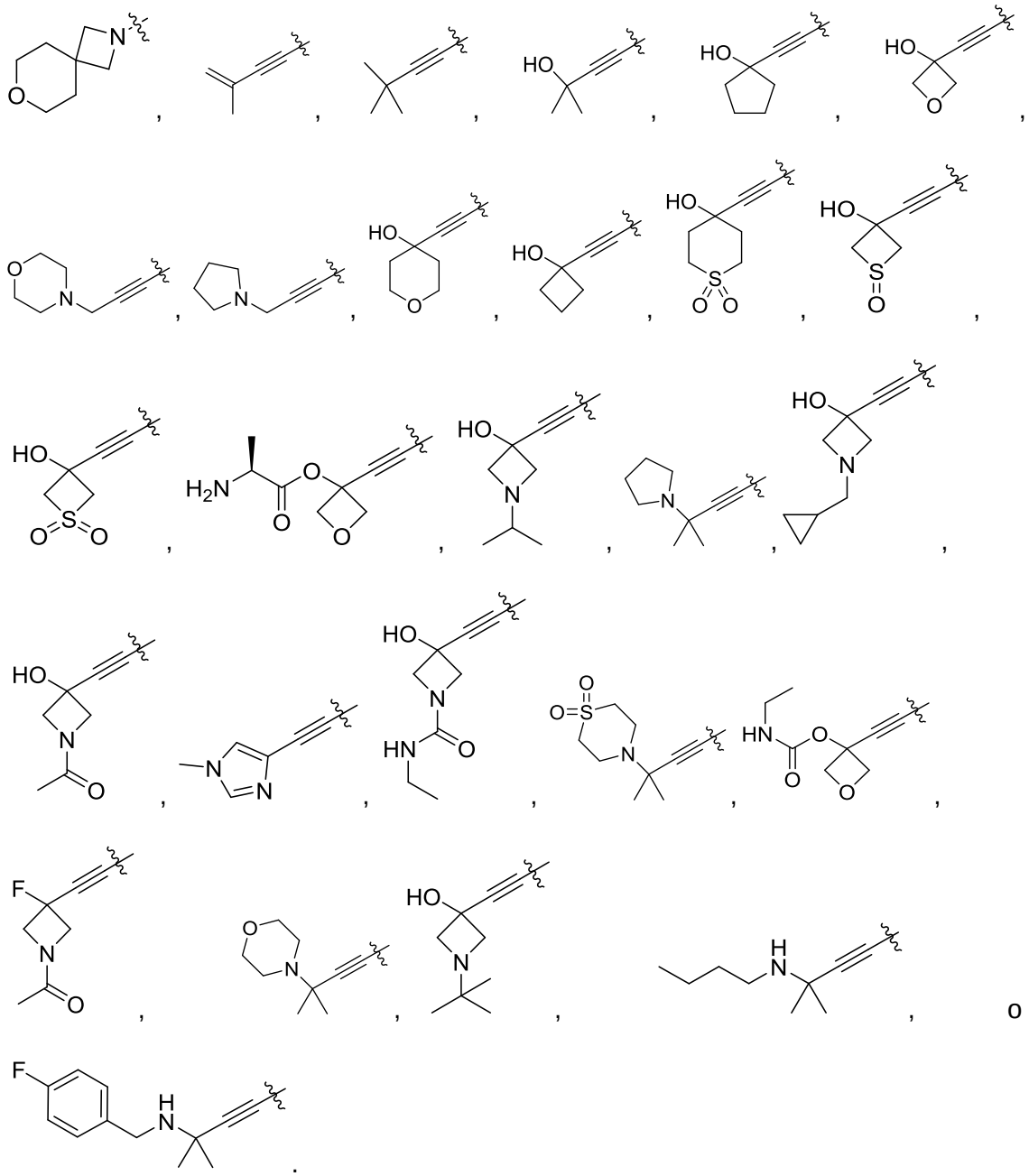





































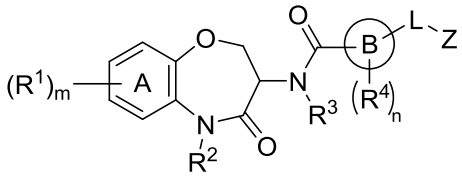


Y, en ciertas modalidades de Fórmula I y/o Fórmulas I-1 a I-32, R^1 puede seleccionarse de cualquiera de los siguientes:





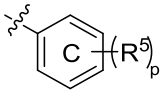
En otras modalidades de Fórmula I



Fórmula I

el anillo B es heteroarilo de 5 miembros o 6 miembros;

L es un heteroátomo o R^a, siempre que R^a no sea H o D;

Z es alifático C_{1-10} (tales como alquilo C_{1-10}, alquenilo C_{2-10}, alquinilo C_{2-10}, o cicloalquilo C_{3-6}); o  ;

R^1 es un halógeno (-F, -Cl, -Br, -I)-C≡CH, o un grupo -enlazador-R^6, en donde el enlazador es R^a, siempre que R^a no sea H o D, y R^6 sea R^b, -C $(R^f)_3$, o -C(R^f)=C$(R^f)_2$;

R^2 y R^3 son independientemente R^a;

R^4 y R^5 son independientemente R^e;

R^a es independientemente para cada aparición H o D (excepto para modalidades en las que L es R^a), alifático C_{1-10} (tale como alquilo C_{1-10}, alquenilo C_{2-10}, alquinilo C_{2-10}, o cicloalquilo C_{3-6}), haloalifático $_{1-10}$, arilo C_{5-10}, cicloalifático C_{3-6} o heterocicloalifático C_{3-6};

R^b es independientemente para cada aparición -OH, -SH, -OR^c, -SR^c, -NR^dR^d, -Si$(R^a)_3$, -C(O)OH, -C(O)OR^c, o -C(O)NR^dR^d;

R^c es independientemente para cada aparición alquilo C_{1-10} (que puede estar sustituido con 1, 2 o 3 R^e), alquenilo C_{2-10} (que puede estar sustituido con 1, 2 o 3 R^e), alquinilo C_{2-10} (que puede estar sustituido con 1, 2 o 3 R^e), cicloalquilo C_{3-6} (que puede estar sustituido con 1, 2 o 3 R^e), o aromático C_{5-10} (que puede estar sustituido con 1, 2 o 3 R^e);

R^d es independientemente para cada aparición H; alquilo C_{1-6} (que puede estar sustituido con 1, 2 o 3 R^e); cicloalquilo C_{3-6} (que puede estar sustituido con 1, 2 o 3 R^e); heterocíclico C_{3-6} (que puede estar sustituido con 1, 2 o 3 Re); arilo C_{5-10} (que puede estar sustituido con 1, 2 o 3 R^b); heteroarilo C_{5-10} (que puede estar sustituido con 1, 2 o 3 R^e); o dos grupos R^d junto con el nitrógeno unido a estos proporcionan un heterocíclico

C_{3-9} (que puede estar sustituido con uno o más R^e), o un heteroarilo C_{5-10} (que puede estar sustituido con uno o más R^e);

R^e es independientemente para cada aparición halógeno, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-10}, alquinilo C_{2-10}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heteroarilo C_{5-10}, o $-OR^a$; y

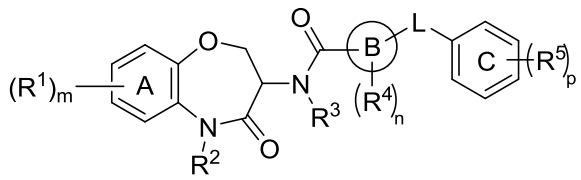
R^f es independientemente para cada aparición R^a, R^b, o R^e, o dos grupos R^f junto con el átomo de carbono unido a este proporcionan un grupo cicloalquilo C_{3-6} (que puede estar sustituido con uno o más R^e), o un heterocíclico C_{3-10} (que puede estar sustituido con uno o más R^e);

m es 1 a 4, tal como 1, 2, 3 o 4, siendo las modalidades particulares 1 o 2;

n es 0, 1 o 2; y

p es 0, 1, 2, 3, 4 o 5.

En algunas modalidades, un compuesto de la presente descripción puede tener una estructura que satisfaga la Fórmula IA



Fórmula IA,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Un experto en la técnica apreciará que las fórmulas generales descritas incluyen dentro de su alcance todos los estereoisómeros, N-óxidos, tautómeros, hidratos, solvatos, isótopos y/o profármacos de compuestos que tienen características estructurales requeridas por tales fórmulas.

Con referencia a la Fórmula IA:

el anillo B es heteroarilo de 5 miembros o 6 miembros;

L es un heteroátomo o R^a, siempre que R^a no sea H o D;

R^1 es un halógeno, $-C{\equiv}CH$, o un grupo enlazador-R^6, en donde el enlazador es R^a, siempre que R^a no sea H o D, y R^6 sea R^b, $-C(R^f)_3$, o $-C(R^f){=}C(R^f)_2$;

R^2 y R^3 son independientemente R^a;

R^4 y R^5 son independientemente R^e;

R^a es independientemente para cada aparición H o D (excepto para modalidades en las que L es R^a), alifáticos C_{1-10} (tales como alquilo C_{1-10}, alquenilo C_{2-10}, alquinilo C_{2-10}, o cicloalifáticos C_{3-6} tales como cicloalquilo C_{3-6}), haloalifáticos C_{1-10}, heteroalifáticos C_{1-10}, arilo C_{5-10} o heterocicloalifáticos C_{3-6}, tales como heterocicloalquilo C_{3-6};

R^b es independiente para cada aparición -OH, -SH, $-OR^c$, $-SR^c$, $-NR^dR^d$, $-Si(R^a)_3$, -C(O)OH, $-C(O)OR^c$, o $-C(O)NR^dR^d$;

R^c es independientemente para cada aparición alquilo C_{1-10} (que puede estar sustituido con 1, 2 o 3 R^e), alquenilo C_{2-10} (que puede estar sustituido con 1, 2 o 3 R^e), C_{2-10} alquinilo (que puede estar sustituido con 1, 2 o 3 R^e), cicloalquilo C_{3-6} (que puede estar sustituido con 1, 2 o 3 R^e), o C_{5-10} aromático (que puede estar sustituido con 1, 2 o 3 R^e);

R^d es independientemente para cada aparición H; alquilo C_{1-6} (que puede estar sustituido con 1, 2 o 3 R^e); cicloalquilo C_{3-6} (que puede estar sustituido con 1, 2 o 3 R^e); heterocíclico C_{3-6} (que puede estar sustituido con 1, 2 o 3 Re); arilo C_{5-10} (que puede estar sustituido con 1, 2 o 3 R^b); heteroarilo C_{5-10} (que puede estar sustituido con 1, 2 o 3 R^e); o dos grupos R^d junto con el nitrógeno unido a estos proporcionan un heterocíclico C_{3-9} (que puede estar sustituido con uno o más R^e), o un heteroarilo C_{5-10} (que puede estar sustituido con uno o más R^e);

R^e es independientemente para cada aparición halógeno, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-10}, alquinilo C_{2-10}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heteroarilo C_{5-10}, o $-OR^a$; y

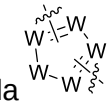
R^f es independientemente para cada aparición R^a, R^b, o R^e o dos grupos R^f junto con el átomo de carbono unido a este proporcionan un grupo cicloalquilo C_{3-6} (y en algunas modalidades, el grupo cicloalquilo C_{3-6} es sustituido con uno o más R^e), o un

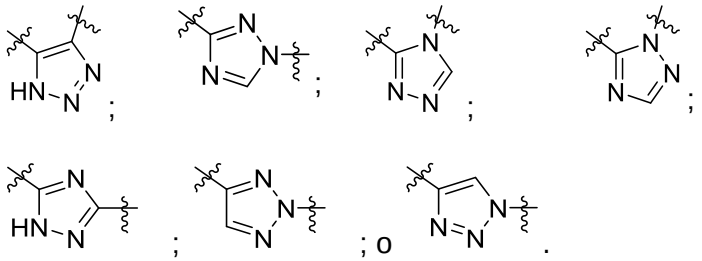
heterocíclico C_{3-10} (y en algunas modalidades, el grupo heterocíclico C_{3-10} está sustituido con uno o más R^e);

m es 1 a 4, tal como 1, 2, 3 o 4, siendo las modalidades particulares 1 o 2;

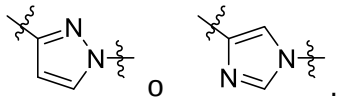
n es 0, 1 o 2; y

p es 0, 1, 2, 3, 4 o 5.

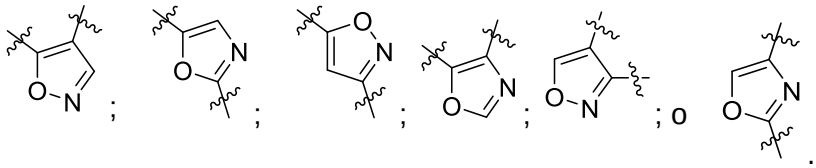
En modalidades particulares de Fórmulas I o IA, el grupo heteroarilo de 5 miembros puede tener una estructura que satisfaga la fórmula  , en donde al menos un W es nitrógeno, y cada W restante se selecciona independientemente de carbono, CH, oxígeno, azufre, nitrógeno o NH. En algunas modalidades, el grupo heteroarilo de 5 miembros es un diazol, un triazol, un oxadiazol o un oxazol. Los triazoles ilustrativos incluyen cualquiera de los siguientes:



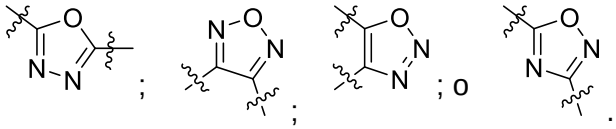
Los diazoles ilustrativos se seleccionan de cualquiera de los siguientes:



Los oxazoles ilustrativos se seleccionan de cualquiera de los siguientes:



Los oxadiazoles ilustrativos se seleccionan de cualquiera de los siguientes:



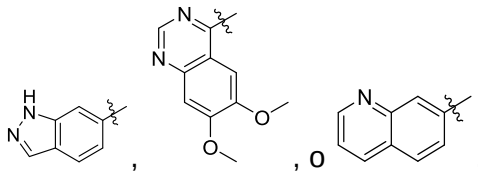
En modalidades particulares de las Fórmulas I o IA, L es oxígeno o R^a en donde R^a es alquilo C_1-C_4, tal como -CH_2-, -CH_2CH_2-, -$CH_2CH_2CH_2$-, o -$CH_2CH_2CH_2CH_2$-. En algunas modalidades, L es -CH_2- o oxígeno.

El grupo enlazador de los grupos R^1 donde R^1 es enlazador-R^6 es un grupo alifático C_1, C_2, C_3, o C_4 como un grupo alquilo C_2, un grupo alquenilo o un grupo alquinilo, o un grupo haloalifático C_1, C_2, C_3, o C_4, tal como un grupo haloalquilo C_2 o un grupo haloalquenilo. En algunas modalidades, el grupo enlazador de R^1 es R^a, en donde R es un alquilo C_1-C_4, tal como -CH_2-, -CH_2CH_2-, -$CH_2CH_2CH_2$- o -$CH_2CH_2CH_2CH_2$-; o el grupo enlazador es alquenilo C_2-C_4, tal como -CH=CH-, -CH=$CHCH_2$-, -CH_2CH=CH- o -CH_2CH=$CHCH_2$-; o el grupo enlazador es alquinilo C_2-C_4, tal como -C≡C-, -C≡CCH_2-, -CH_2C≡C- o -CHC≡C-CH_2-. En algunas modalidades, el grupo enlazador es haloalquenilo C_2-C_4, tal como -CF=CH-, -CCl=CH-, -CH=CCl-, -CH=CF-, -CCl=CCl-, -CF=CF-, o –CCl=CF-, -CF=CCl-. En algunas modalidades, el grupo enlazador es -CH_2-, -CH_2CH_2-, -$CH_2CH_2CH_2$-, -$CH_2CH_2CH_2CH_2$-, -CH=CH-, -CCl=CH-, -CH=CCl- o -C≡C-.

El grupo R^6 de R^1 es $C(R^f)_3$ en algunas modalidades, en donde un R^f es R^e, en donde R^e es –OR^a (por ejemplo, hidroxilo o OMe) y cada otro R^f es independientemente R^a, en donde R^a es alifático C_{1-4} y, preferentemente, cada otro R^f es R^a, en donde R^a es independientemente para cada aparición alquilo C_{1-4}. En modalidades particulares, cada otro R^f es R^a, en donde R^a es metilo o CD_3. En incluso algunas modalidades adicionales, R^6 es -$C(R^f)_3$, en donde cada R^f es R^a, en donde R^a es metilo o H o en donde cada R^f es R^a, en donde R^a es metilo o R^b, en donde R^b es -C(O)OR^c. En algunas modalidades adicionales, un R^f es R^e es -OR^a (por ejemplo, hidroxilo u OMe) y los otros dos grupos

R^f se unen para proporcionar un grupo alicíclico (por ejemplo, ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano o ciclohexano) o grupo heterocíclico (por ejemplo, epóxido, oxetano, tetrahidrofurano, tetrahidropirano o hexahidrofuro[3,2-b]furano) con el átomo de carbono al que están unidos. En algunas de tales modalidades, el grupo alicíclico y/o heterocíclico puede estar sustituido, en algunas modalidades particulares, sustituido con uno o más grupos hidroxilo o grupos bencilcarbonilo.

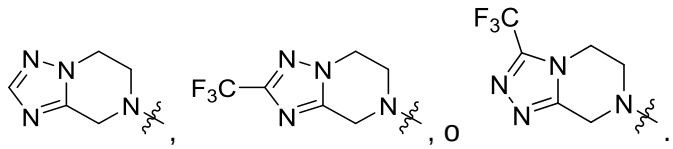
Algunas modalidades de compuestos tienen un grupo enlazador que es un grupo C_{2-4}, que puede comprender un alquino. En modalidades particulares, R^1 es un -enlazador-grupo R^6 y el enlazador es R^a, en donde R^a es $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$, -CH=CH- o $-C\equiv C-$ o $-CH_2C\equiv C-$, y R^6 es R^b, en donde R^b es -C(O)OEt o es $-C(O)NR^dR^d$ o $-NR^dR^d$, en donde cada R^d es independientemente para cada aparición hidrógeno, heteroarilo C_{5-10}, cicloalquilo C_{3-6} o ambos grupos R^d se unen para proporcionar un grupo heterocíclico con el átomo de nitrógeno al que están unidos, que pueden comprender además uno o más heteroátomos adicionales además del átomo de nitrógeno al que los grupos R^d están unidos. En algunas modalidades, un R^d es hidrógeno y el otro R^d es heteroarilo C_{5-10}, que puede estar sustituido con uno o más R^e, tal como uno de los siguientes:



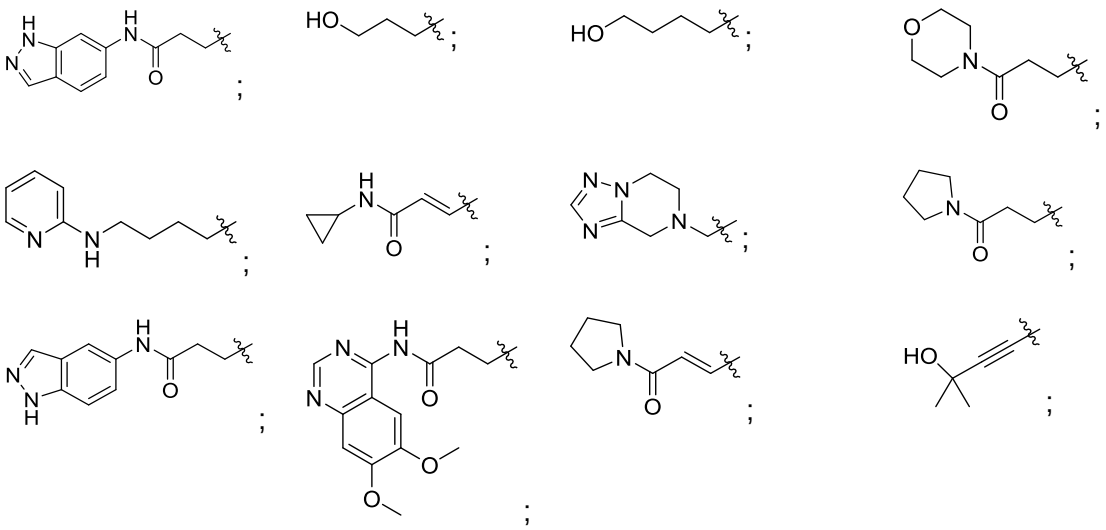
R^6 también puede ser R^b en donde R^b es heterociclilo, tal como piridinilo, que puede estar sustituido o no sustituido. En aun modalidades adicionales, R^6 puede ser R^b en donde Rb es -OH o $-OR^c$ (en donde R^c es alquilo C_{1-6} y en algunas modalidades el alquilo C_{1-6} está sustituido con heteroarilo C_{5-10}, como piridinilo; o en donde R^c es heteroarilo C_{5-10}, como quinolinilo), o R^b puede ser $-NR^dR^d$ en donde R^d es independientemente para cada aparición H, heteroarilo C_{5-10} (y en algunas modalidades,

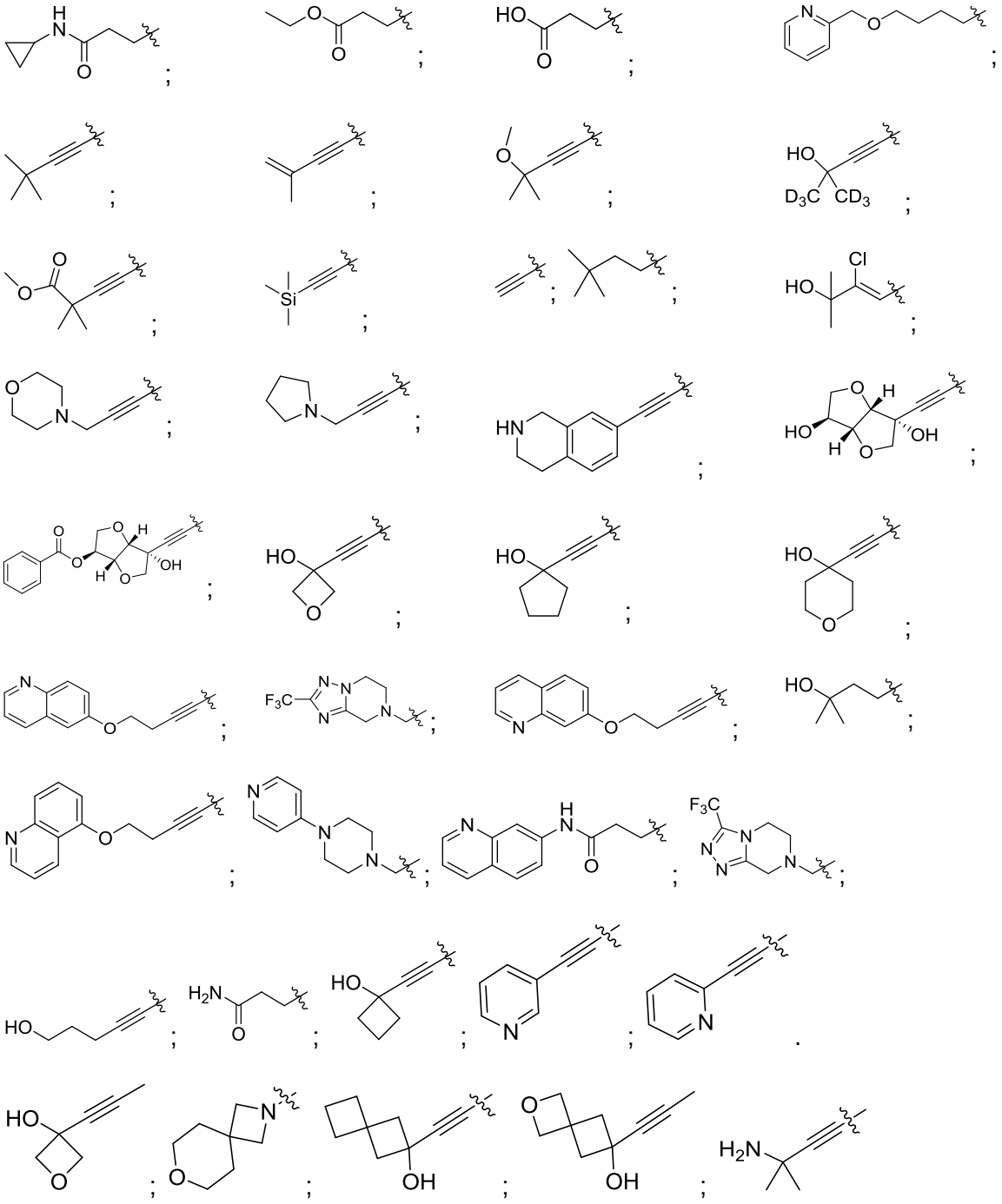
el grupo heteroarilo C_{5-10} está sustituido con uno o más grupos R^e), o dos grupos R^d junto con el nitrógeno unido a ellos proporcionar un heterocíclico C_{3-9} (y en algunas realizaciones, el heterocíclico C_{3-9} está sustituido con uno o más grupos R^e) o un heteroarilo C_{5-10} (y en algunas realizaciones, el heteroarilo C_{5-10} está sustituido con uno o más grupos R^e). En modalidades con R^e sustitución, R^e independientemente para cada aparición heteroarilo C_{5-10}, o $-OR^a$, en donde R^a es alquilo C_{1-10}.

Algunos compuestos comprenden un enlazador que es un grupo C_1 y un grupo R^6 que es R^b, en donde R^b es $-NR^dR^d$ en donde R^d es H y el otro R^d es piridinilo, o en donde ambos grupos R^d junto con el nitrógeno unido a este proporcionan un heteroarilo C_{5-10}; o R^b es OR^c, en donde R^c es alquilo C_{1-4} sustituido con un grupo piridinilo. En algunas modalidades, R^b es



En algunas modalidades, R^1 se puede seleccionar de cualquiera de los siguientes:



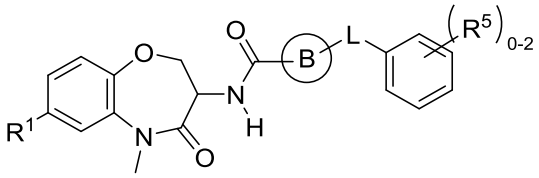


En algunas modalidades, cada uno de R^2 y R^3 es independientemente R^a en donde R^a es independientemente en cada caso hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, o hexilo. En modalidades particulares, cada uno de R^2 y R^3 es independientemente R^a que es independientemente para cada caso hidrógeno, metilo, o etilo. En modalidades ilustrativas, R^2 es metilo y R^3 es hidrógeno.

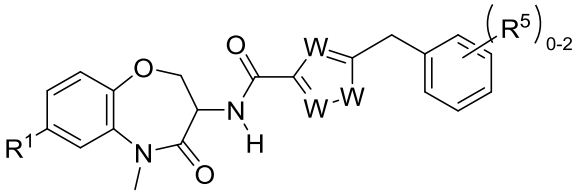
En algunas modalidades, cada R^4 es independientemente y/o cada R^5 es independientemente $R^{e,}$ en donde R^e es alquilo, alquenilo, alquinilo, cloro, bromo, yodo, o fluoro. En modalidades particulares, cada R^4 y/o cada R^5 es independientemente R^e en donde R^e es alifático inferior (por ejemplo, metilo), fluoro o cloro.

En algunas modalidades, m es 1; n es 0 ó 1; y p es 0, 1 o 2. En modalidades particulares, m es 1, n es 0 y p es 0, 1 o 2.

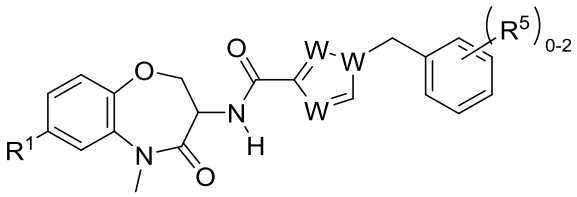
Los compuestos de Fórmulas I o IA también pueden tener estructuras que satisfagan una cualquiera o más de las Fórmulas II y IIA-IIF.



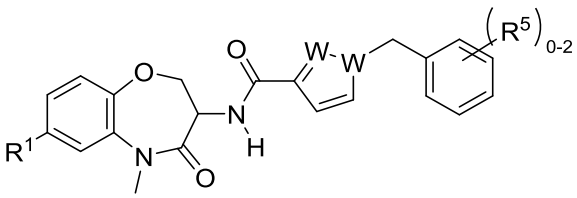
Fórmula II



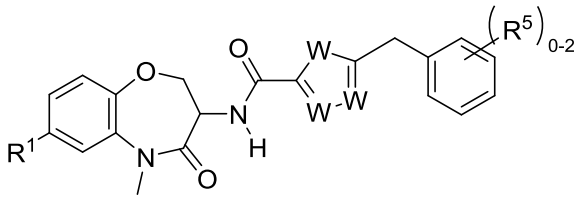
Fórmula IIA



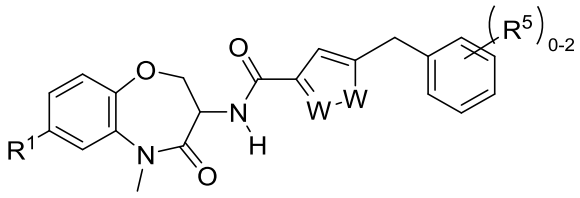
Fórmula IIB



Fórmula IIC



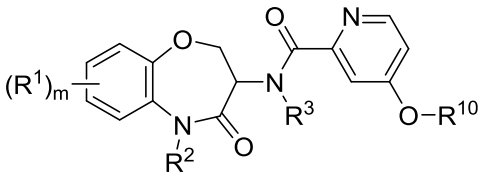
Fórmula IID



Fórmula IIE

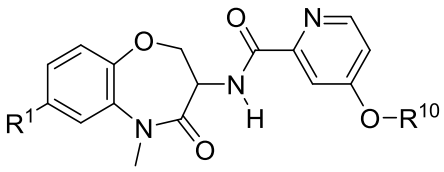
Con referencia a las Fórmulas II y IIA-IIE, cada uno de R^1 y R^5 son como se indica anteriormente para las Fórmulas I y/o IA. En modalidades particulares, 0, 1, o 2 los grupos R^5 están presentes. R^5 puede ser R^e, particularmente donde R^e es fluoro o cloro. En otras modalidades particulares, R^5 no está presente. Con referencia a las Fórmulas IIA-IIE, cada W es independientemente nitrógeno u oxígeno, y particularmente nitrógeno.

Ciertas modalidades descritas tienen una Fórmula IIF.



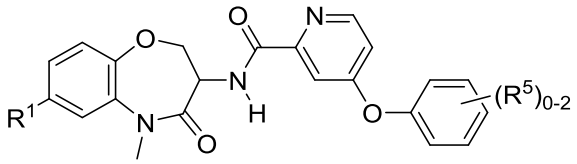
Fórmula IIF

Con referencia a la Fórmula IIF, IIF, R^1, R^2 y R^3 son como se indicó anteriormente. R^{10} es alquilo, alquilo cíclico o arilo. Más particularmente, R^{10} es alquilo inferior, tal como alquilo $C_{1\text{-}10}$, más particularmente alquilo $C_{1\text{-}5}$, incluidos metilo, etilo, propilo, butilo y pentilo. Los grupos alquilo cíclicos se seleccionan típicamente de ciclobutilo, ciclopentilo o ciclocohexilo, particularmente ciclobutilo o ciclopentilo. En algunas modalidades, los compuestos de acuerdo con la presente descripción tienen una Fórmula IIG.



Fórmula IIG

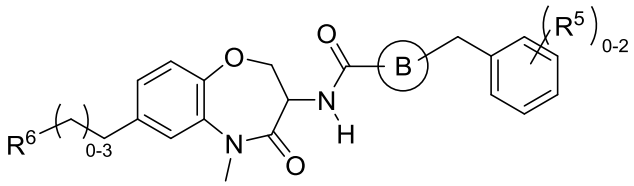
Para muchas de las modalidades descritas, R^{10} es fenilo. En consecuencia, ciertas modalidades descritas de la presente descripción tienen una Fórmula IIH.



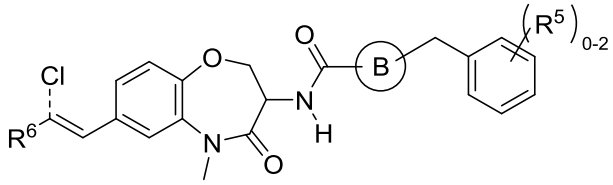
Fórmula IIH

Con referencia a las Fórmulas IIG y IIH, cada uno de R^1 y R^5 son como se indica anteriormente para las Fórmulas I y/o IA. R^5 puede ser R^e. En modalidades particulares, 0, 1, o 2 los grupos R^5 están presentes. En ciertas modalidades, R^5 no está presente o es halógeno, como fluoro o cloro, particularmente fluoro, o alquilo C_{1-6}, como metilo.

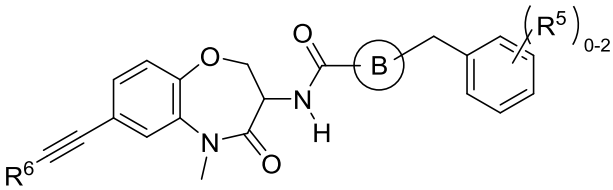
En algunas modalidades, los compuestos de las Fórmulas I o IA también pueden tener estructuras que satisfagan una cualquiera o más de las Fórmulas III-VI:



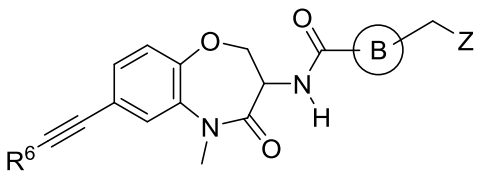
Fórmula III



Fórmula IV

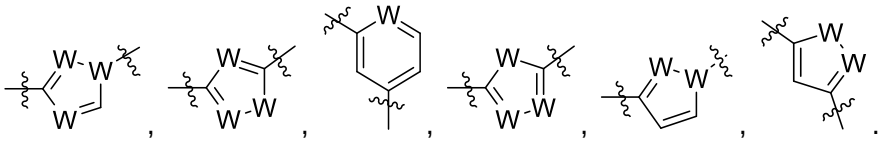


Fórmula V

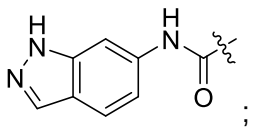


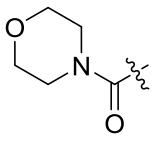
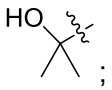
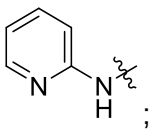
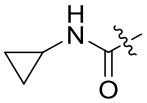
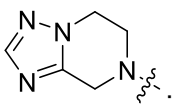
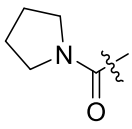
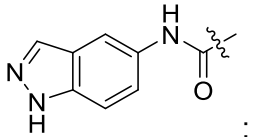
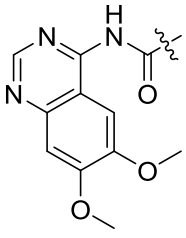
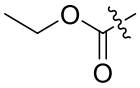
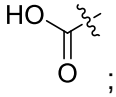
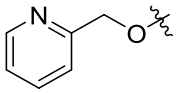
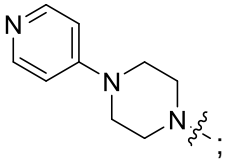
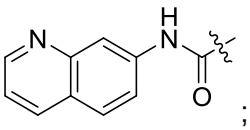
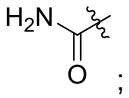
Fórmula VI

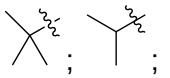
Con referencia a las Fórmulas III-VI, cada R^5 puede ser independientemente como se indicó anteriormente y en algunas modalidades particulares es alifático inferior (por ejemplo, metilo) o halógeno, como cloro o flúor. Además, el anillo B es como se indica anteriormente y en algunas modalidades se puede seleccionar de



R^6 como se ilustra en las Fórmulas III-VI es como se ha citado anteriormente y en algunas modalidades se selecciona de uno de los siguientes:

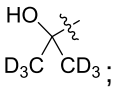
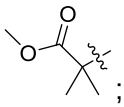


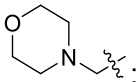
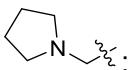
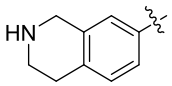
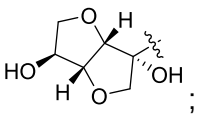
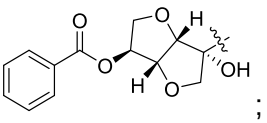















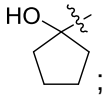
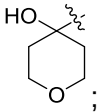
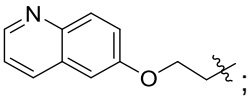
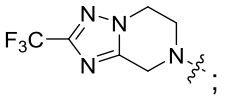
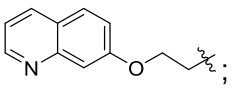
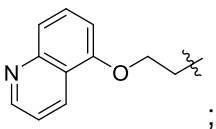
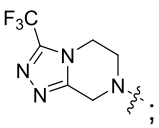
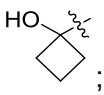
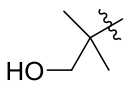
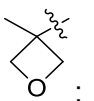
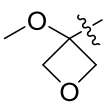
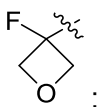
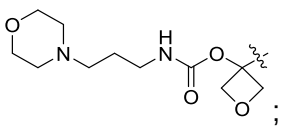
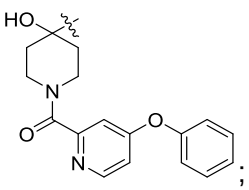
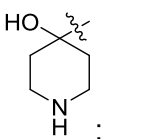
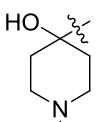

;

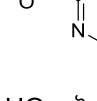
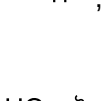
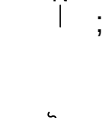
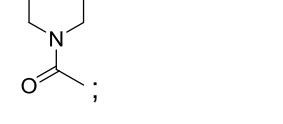
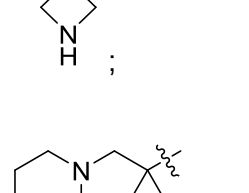
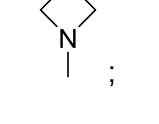
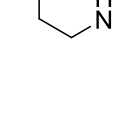
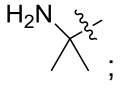
;

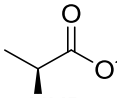
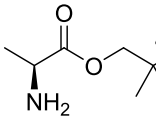
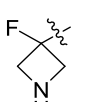
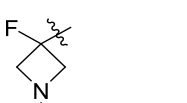
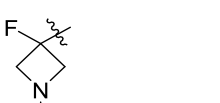
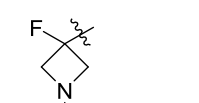
;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

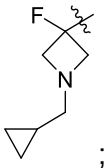
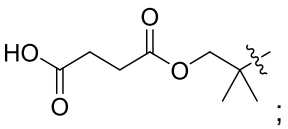
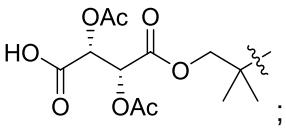
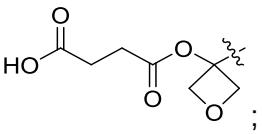
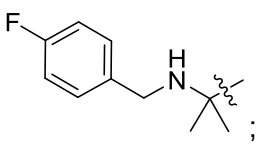
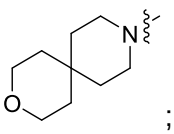
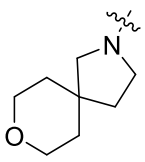
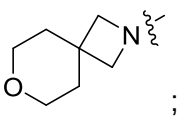
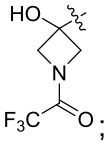
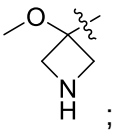
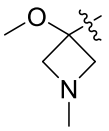
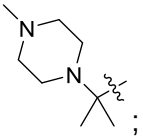
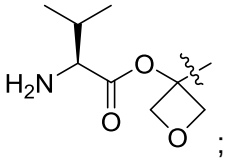
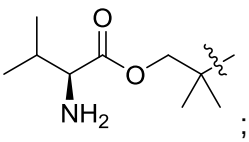
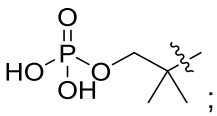
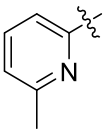
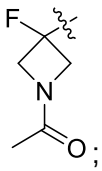
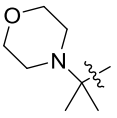
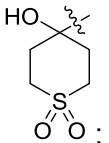
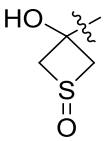
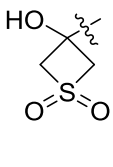
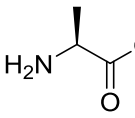
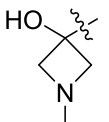
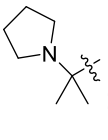
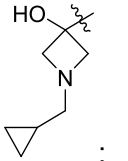
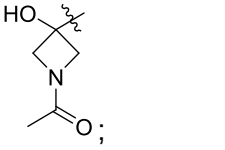
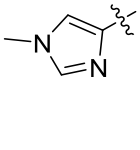
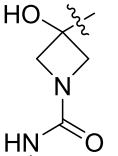
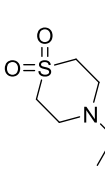
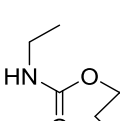
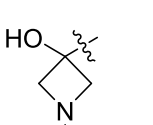
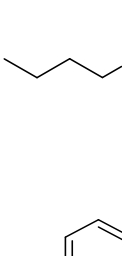
;

;

;

;

;

;

;

;

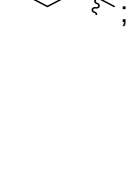
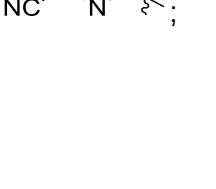
;

;

;


;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

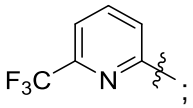
;

; o

.

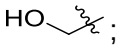
;

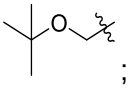
;

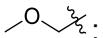
;

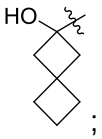
;

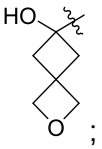


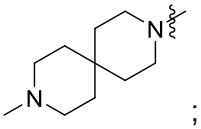
;


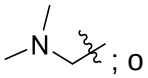
;


;


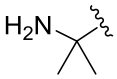
;


;


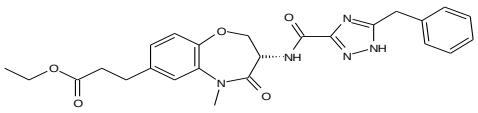
;


;


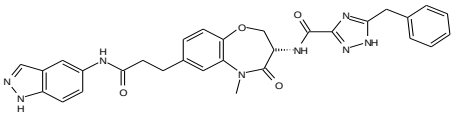
; o


.


Ciertos compuestos ilustrativos descritos dentro del alcance de una o más de las Fórmulas I, I-1 a 1-35, IA, II, IIA-IIJ y III-VI incluyen:

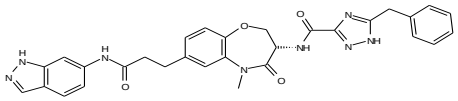


I-1;

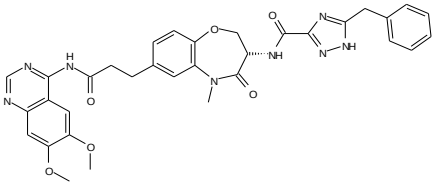


I-2;

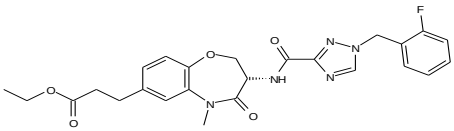
qaz



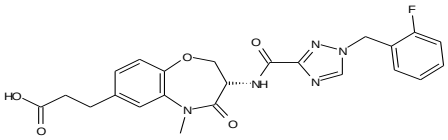
I-3;



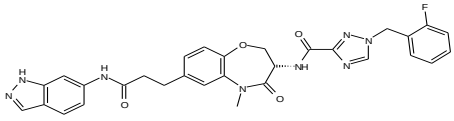
I-4;



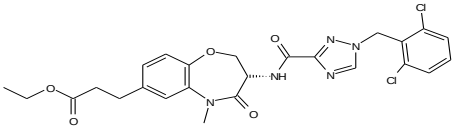
I-5;



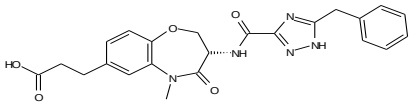
I-6;



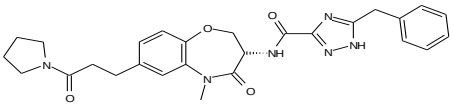
I-7;



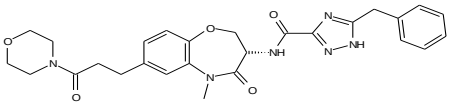
I-8;



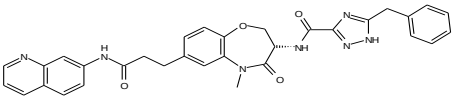
I-9;



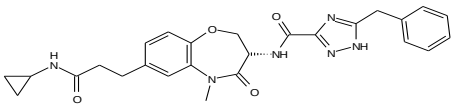
I-10;



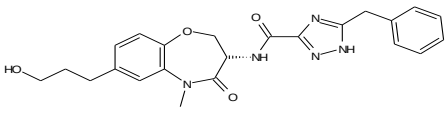
I-11;



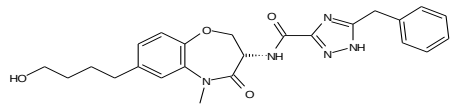
I-12;



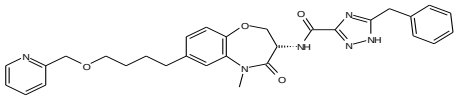
I-13;



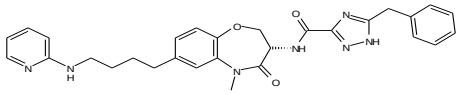
I-14;



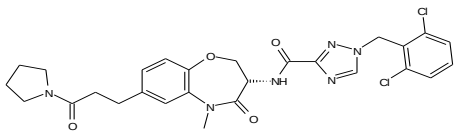
I-15;



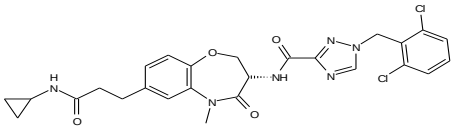
I-16;



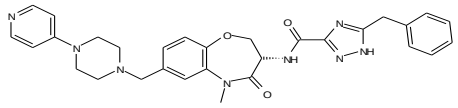
I-17;



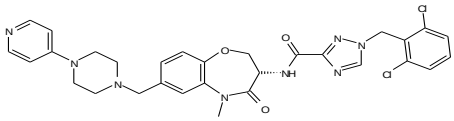
I-18;



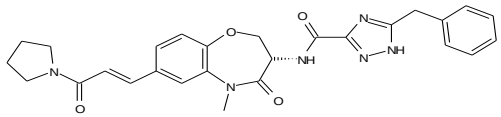
I-19;



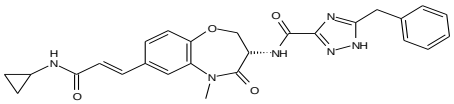
I-20;



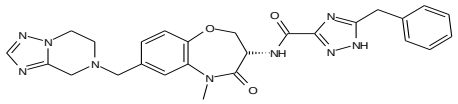
I-21;



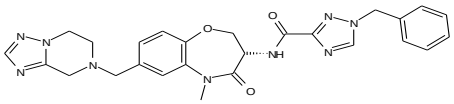
I-22;



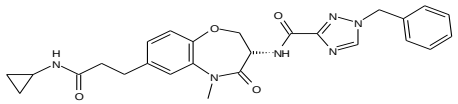
I-23;



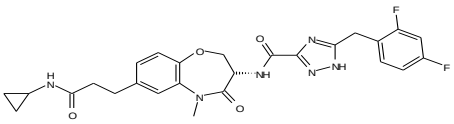
I-24;



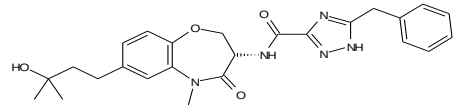
I-25;



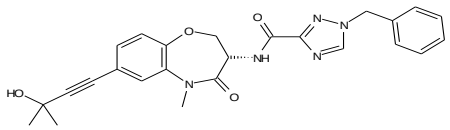
I-26;



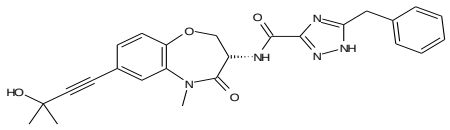
I-27;



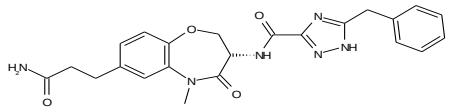
I-28;



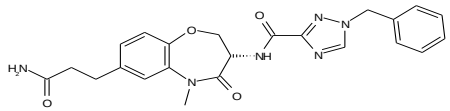
I-29;



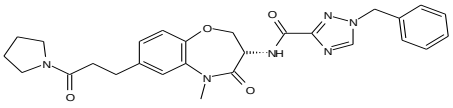
I-30;



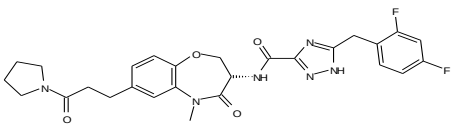
I-31;



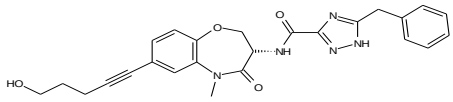
I-32;



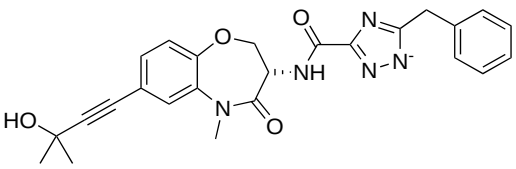
I-33;



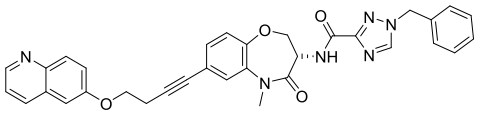
I-34;



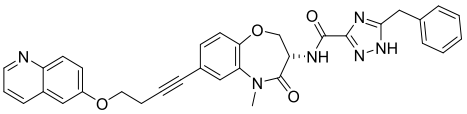
I-35;



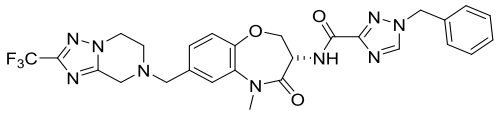
I-36;



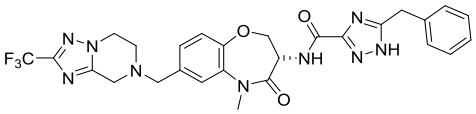
I-37;



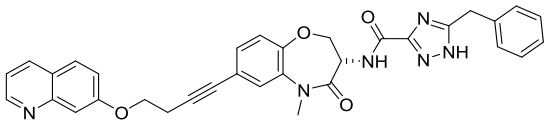
I-38;



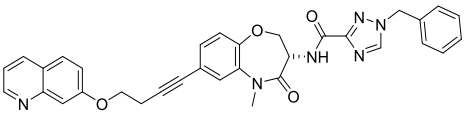
I-39;



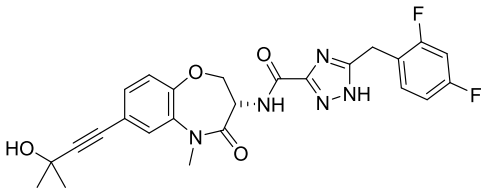
I-40;



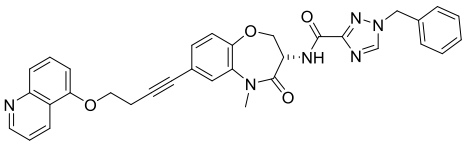
I-41;



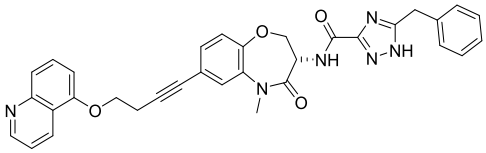
I-42;



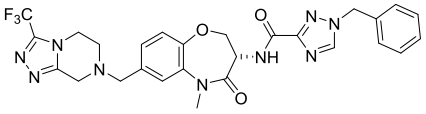
I-43;



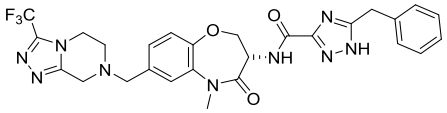
I-44;



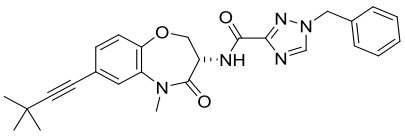
I-45;



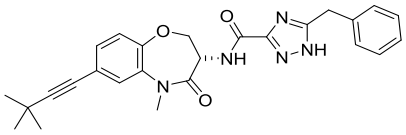
I-46;



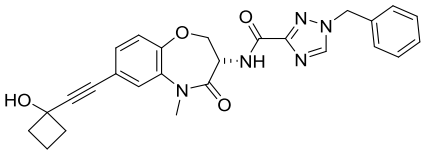
I-47;



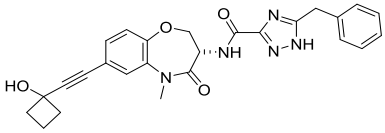
I-48;



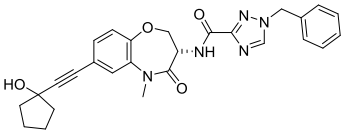
I-49;



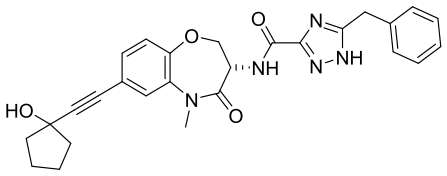
I-50;



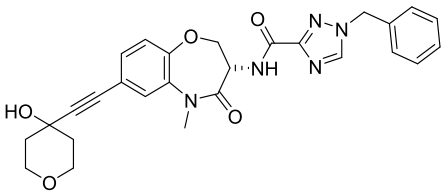
I-51;



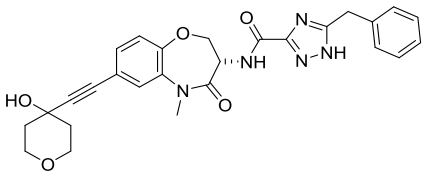
I-52;



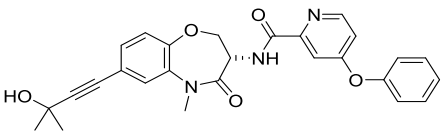
I-53;



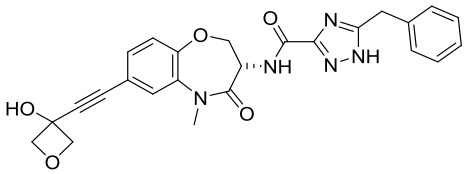
I-54;



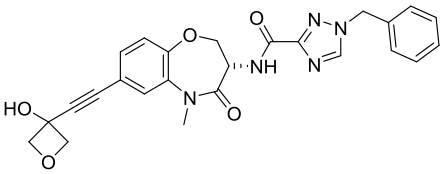
I-55;



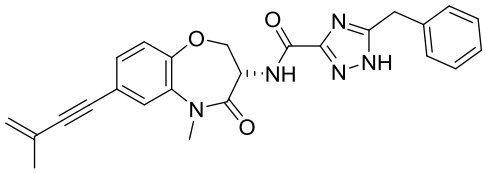
I-56;



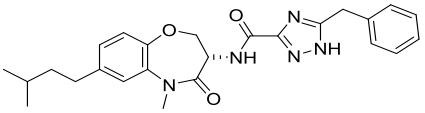
I-57;



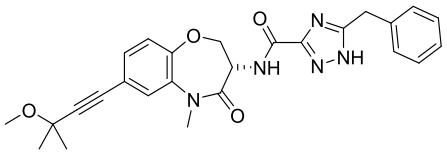
I-58;



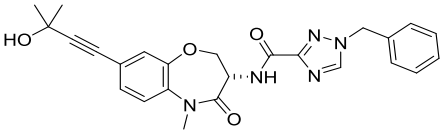
I-59;



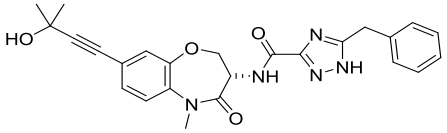
I-60;



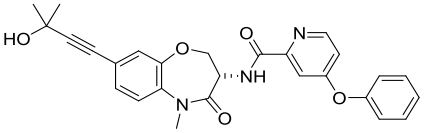
I-61;



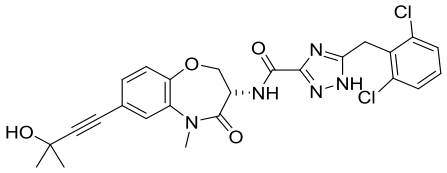
I-62;



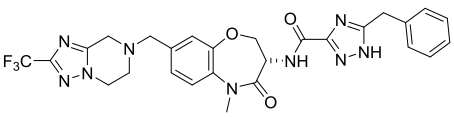
I-63;



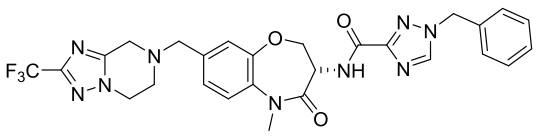
I-64;

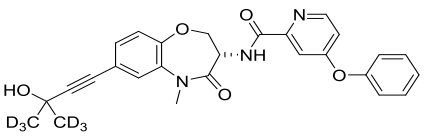


I-65;

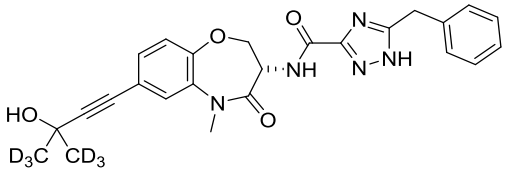


I-66;

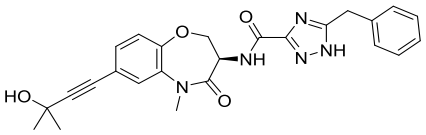




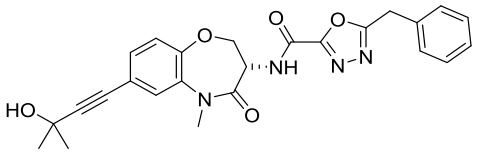
I-67;



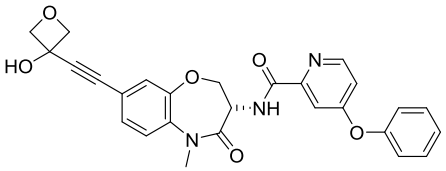
I-68;



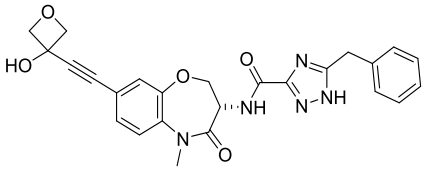
I-69;



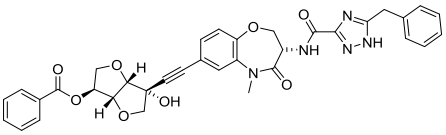
I-70;



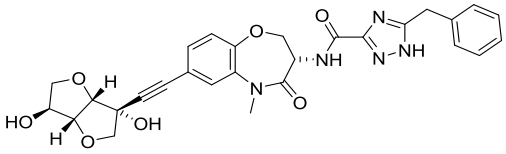
I-71;



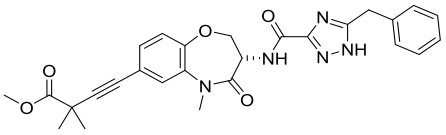
I-72;



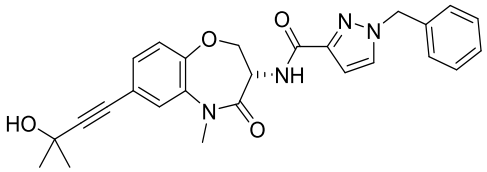
I-73;



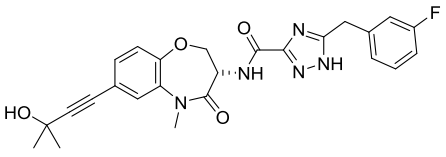
I-74;



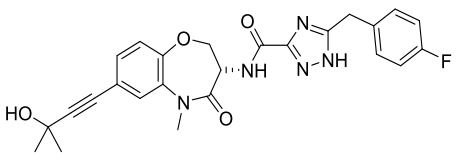
I-75;



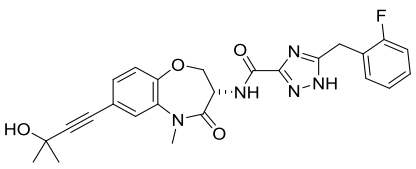
I-76;



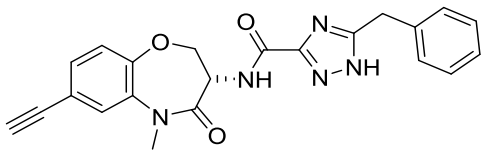
I-77;



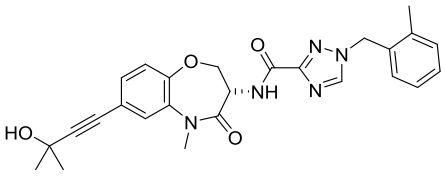
I-78;



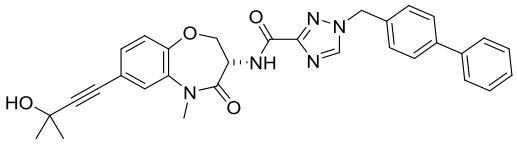
I-79;



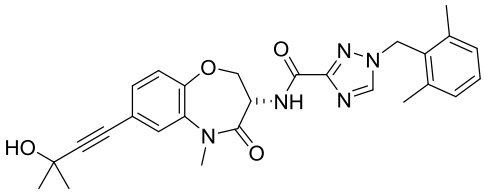
I-80;



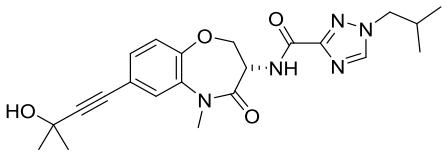
I-81;



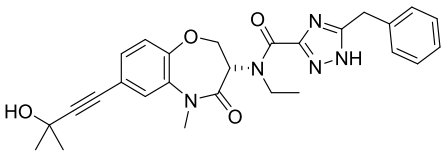
I-82;



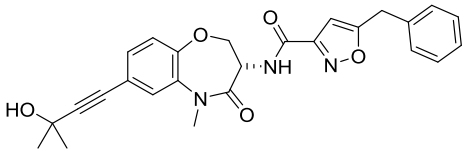
I-83;



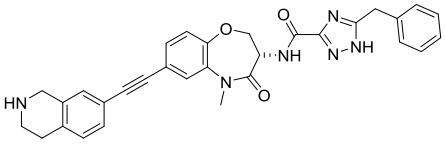
I-84;



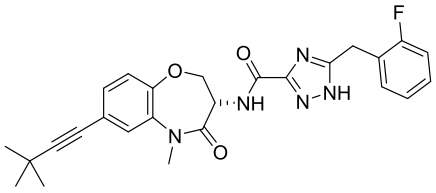
I-85;



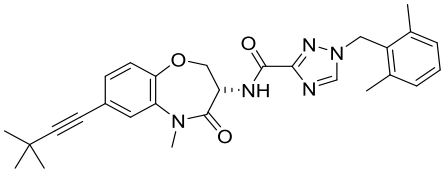
I-86;



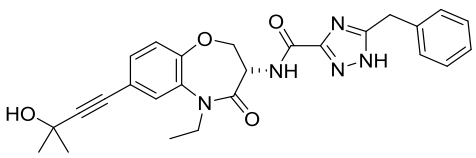
I-87;



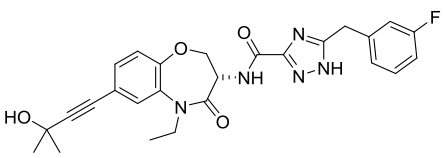
I-88;



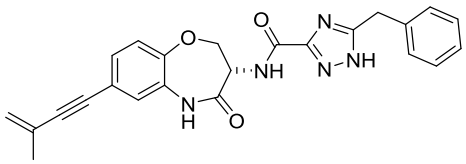
I-89;



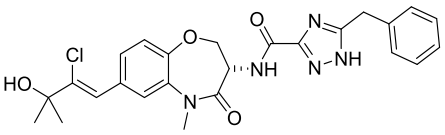
I-90;



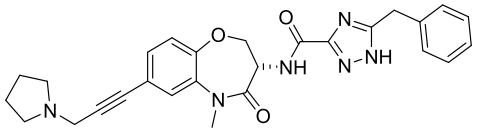
I-91;



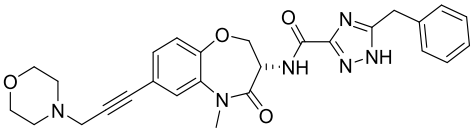
I-92;



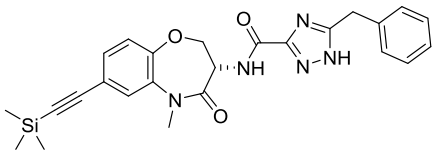
I-93;



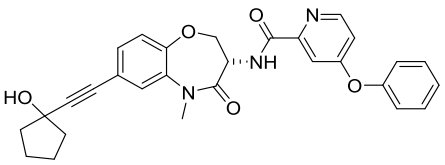
I-94;



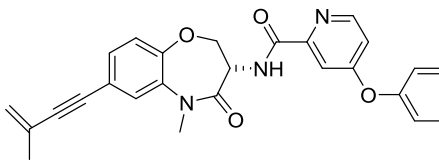
I-95;



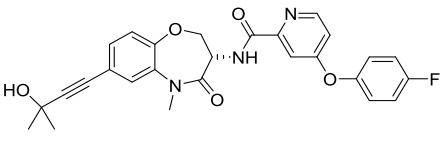
I-96;



I-97;



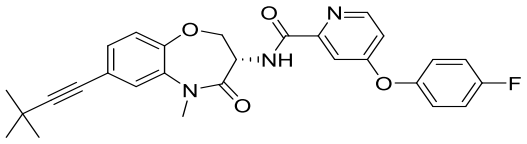
I-98;



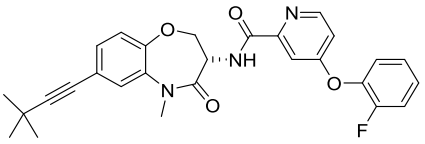
I-99;

I-100;

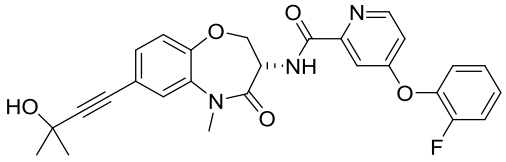
I-101;



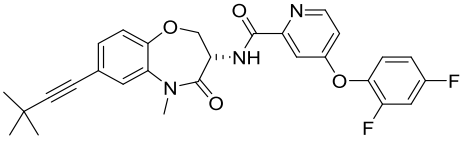
I-102;

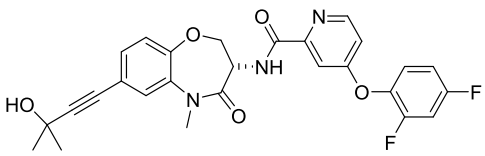


I-103;

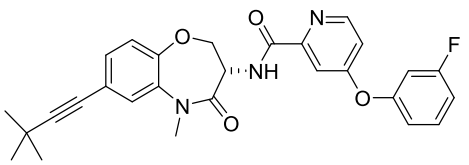


I-104;

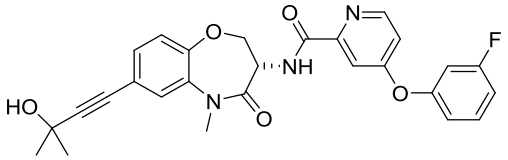




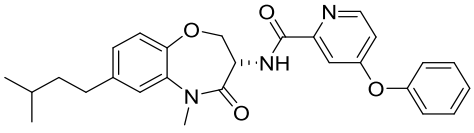
I-105;



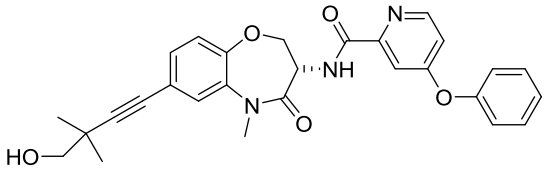
I-106;



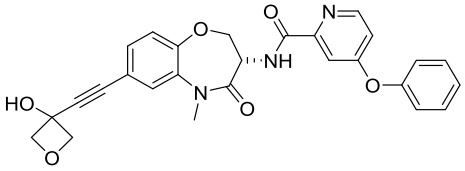
I-107;



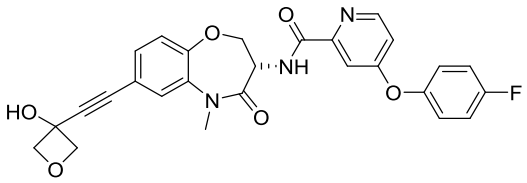
I-108;



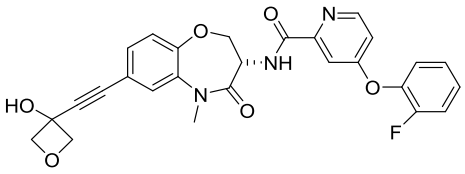
I-109;



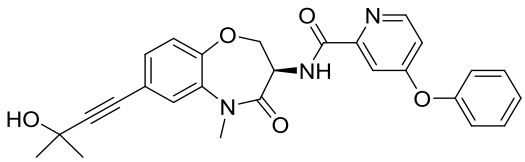
I-110;



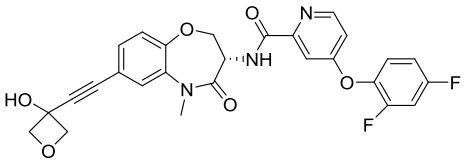
I-111;



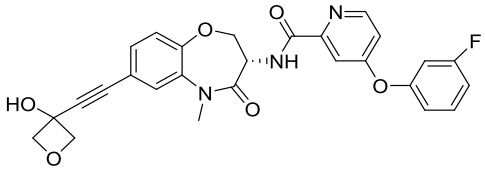
I-112;



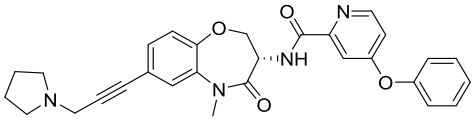
I-113;



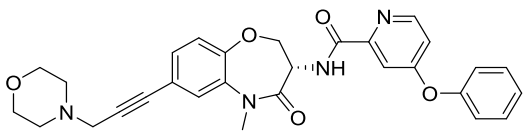
I-114;



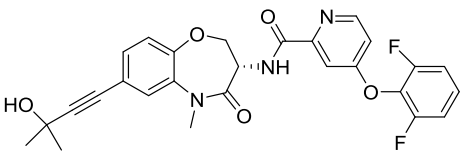
I-115;



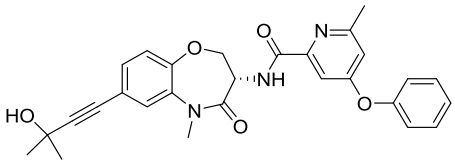
I-116;



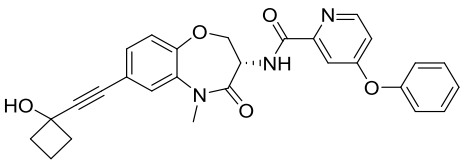
I-117;



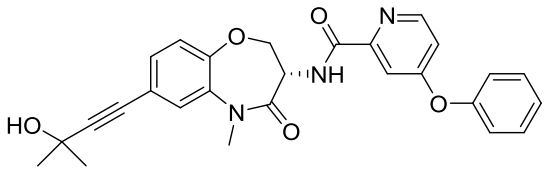
I-118;



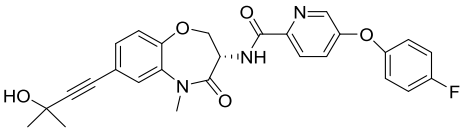
I-119;



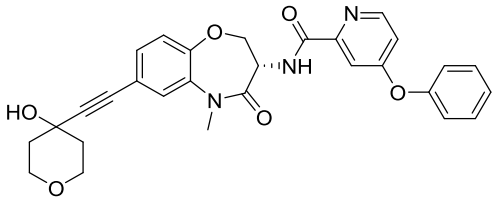
I-120;



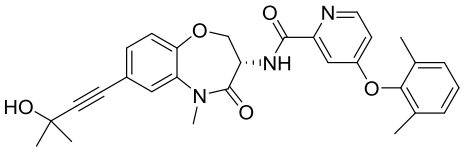
I-121;



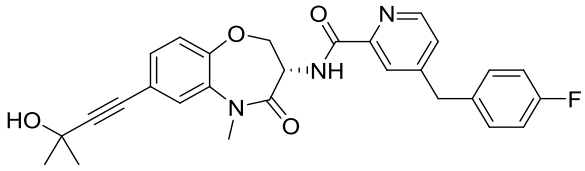
I-122;



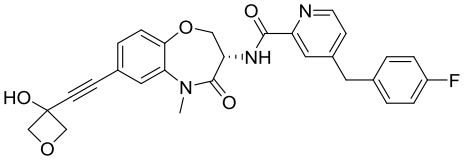
I-123;



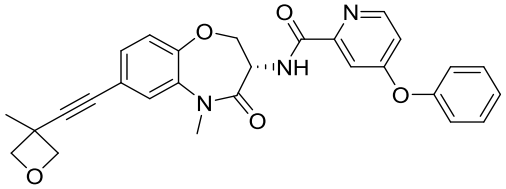
I-124;



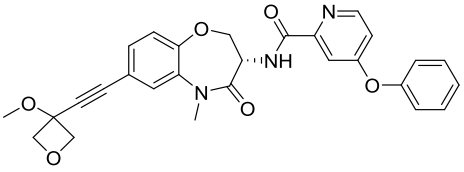
I-125;



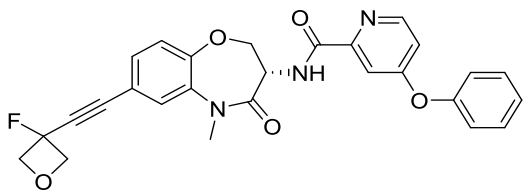
I-126;



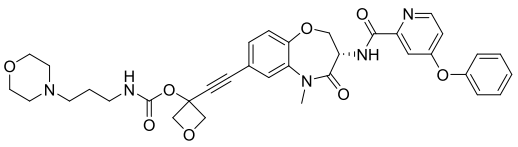
I-127;



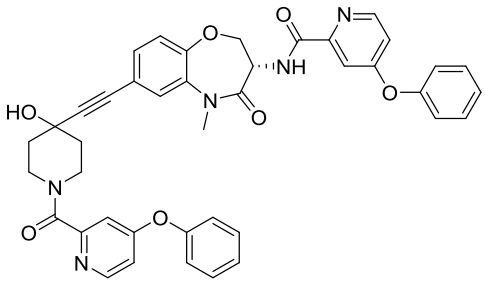
I-128;



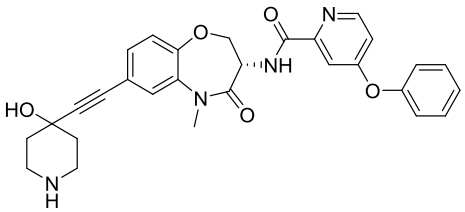
I-129;



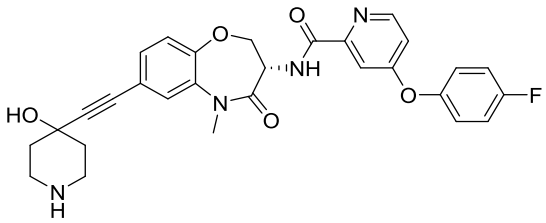
I-130;



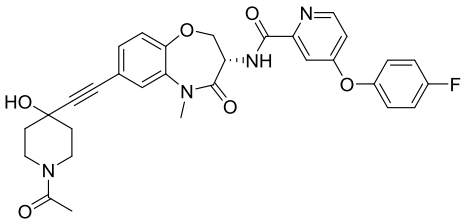
I-131;



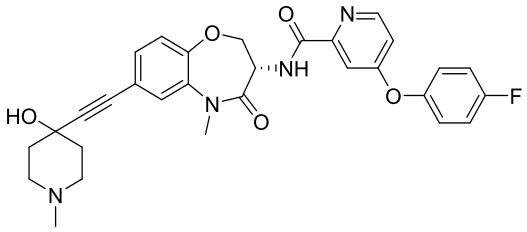
I-132;



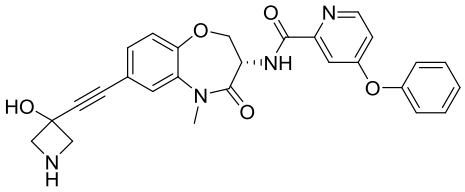
I-133;



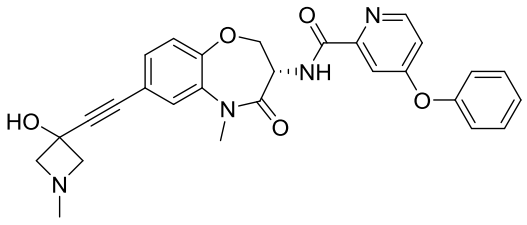
I-134;



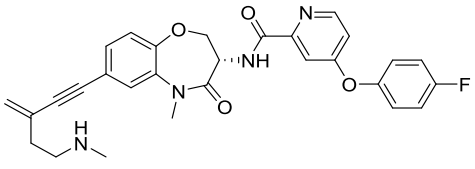
I-135;



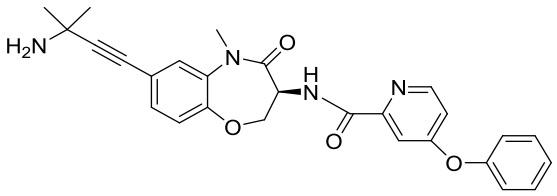
I-136;



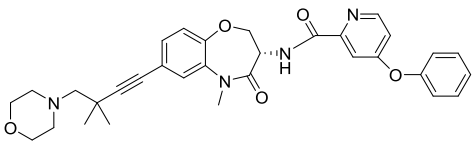
I-137;



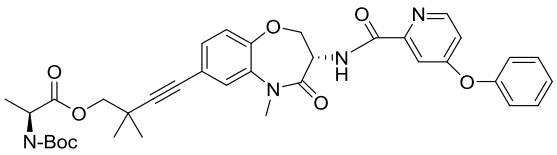
I-138;



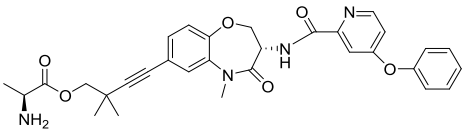
I-139;



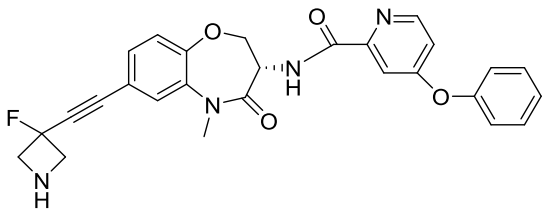
I-140;



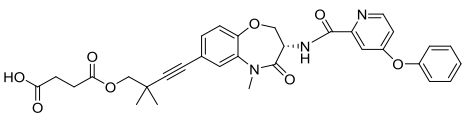
I-141;



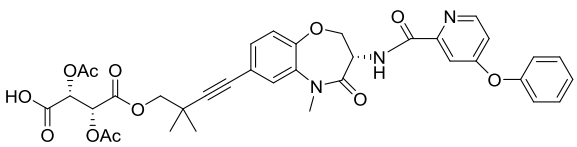
I-142;



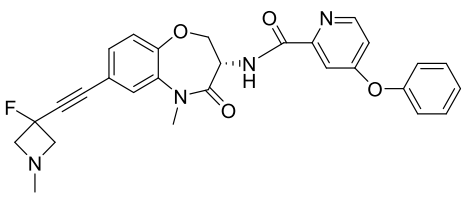
I-143;



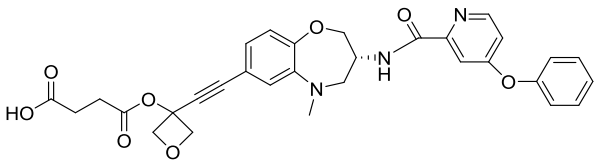
I-144;



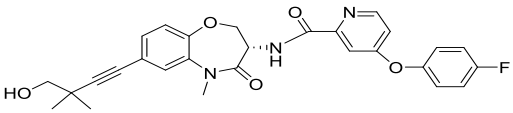
I-145;



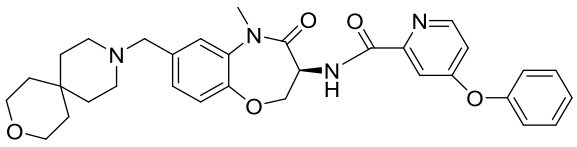
I-146;



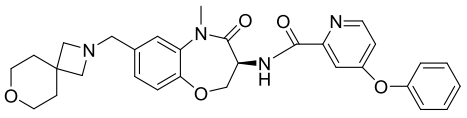
I-147;



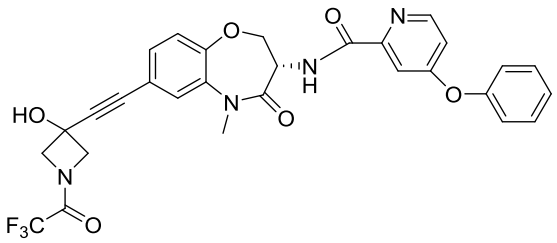
I-148;



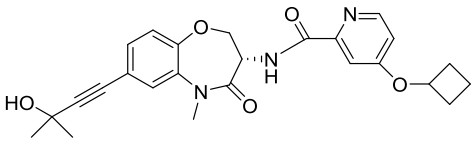
I-149;



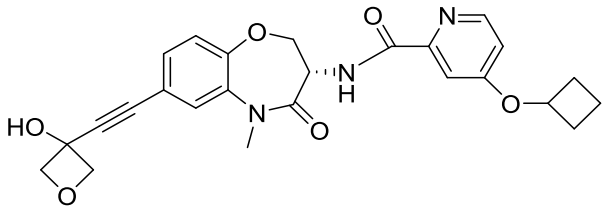
I-150;



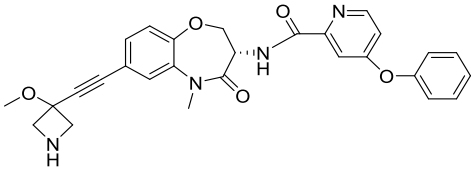
I-151;



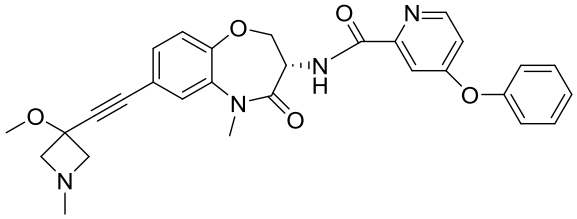
I-152;



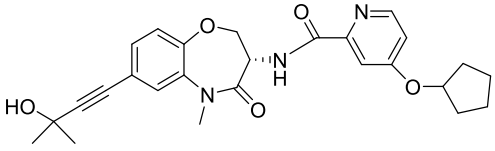
I-153;



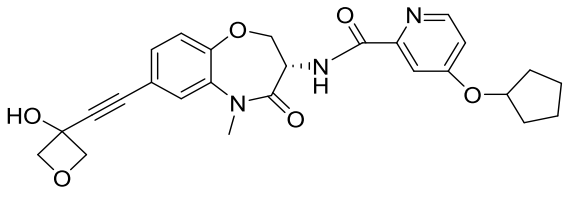
I-154;



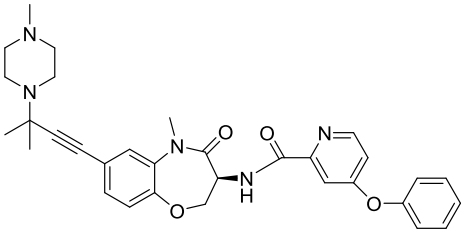
I-155;



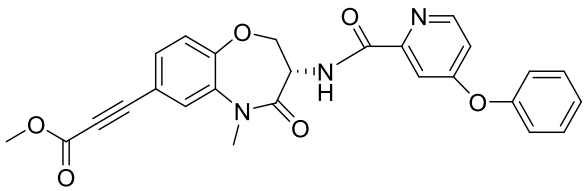
I-156;



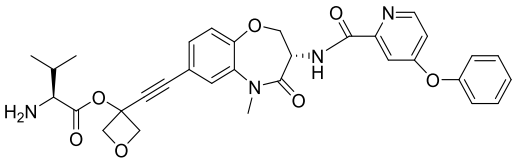
I-157;



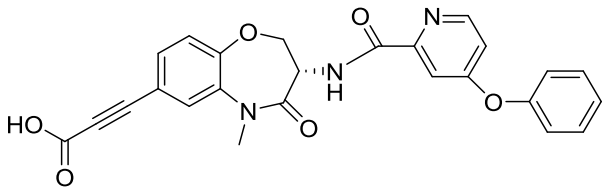
I-158;



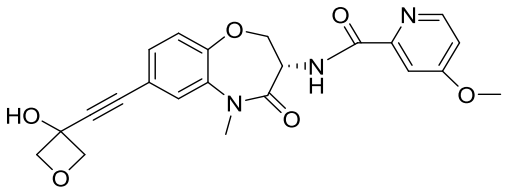
I-159;



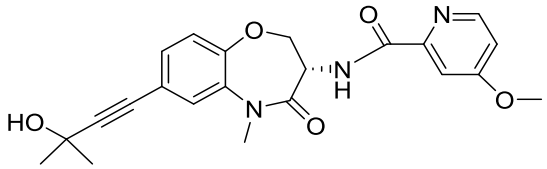
I-160;



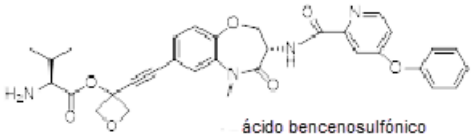
I-161;



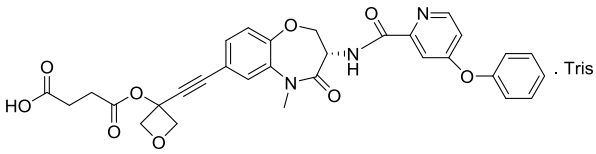
I-162;



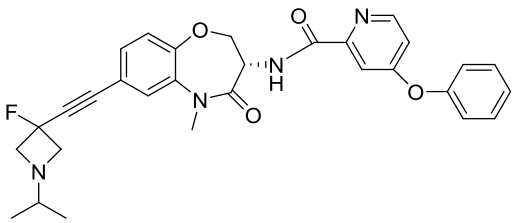
I-163;



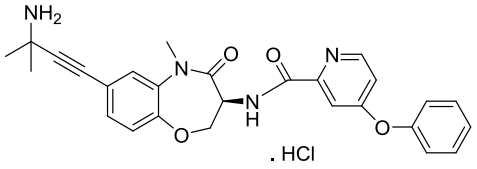
I-164;



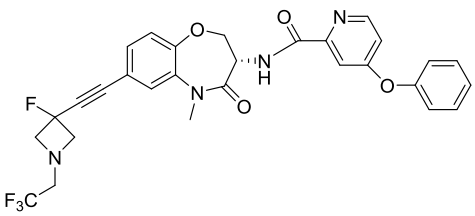
I-165;



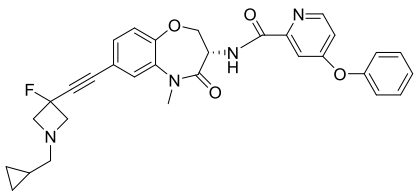
I-166;



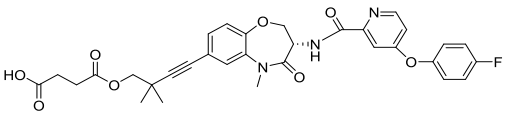
I-167;



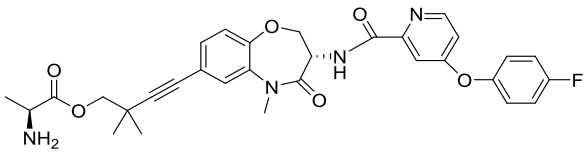
I-168;



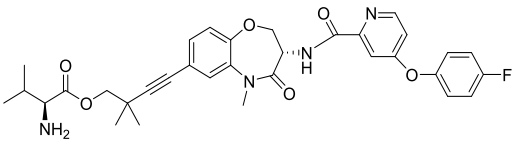
I-169;



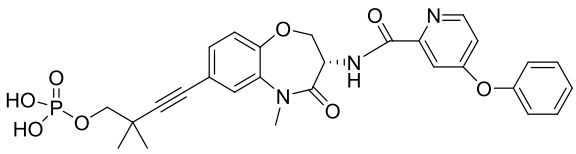
I-170;



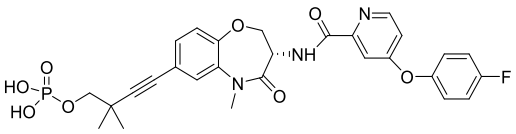
I-171;



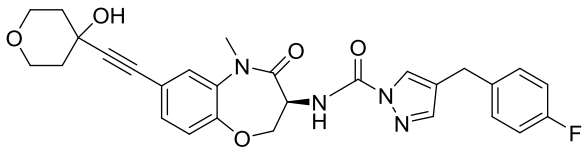
I-172;



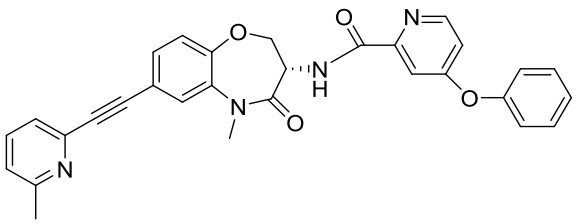
I-173;



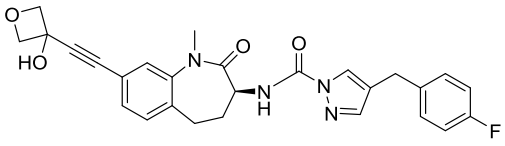
I-174;



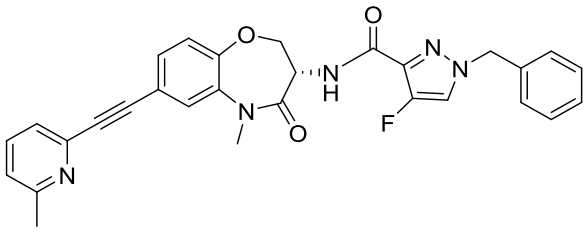
I-175;



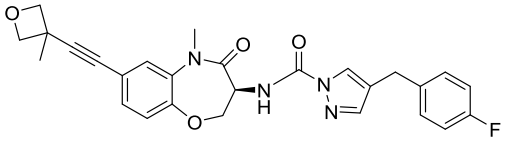
I-177;



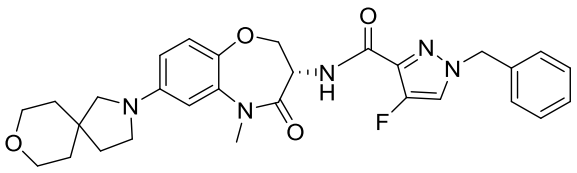
I-178;



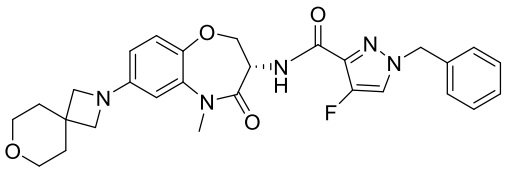
I-179;



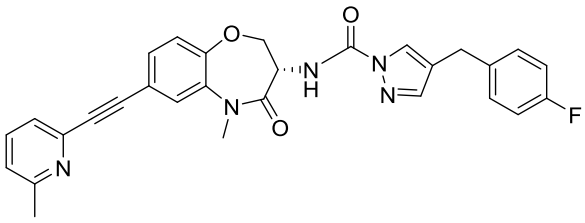
I-180;



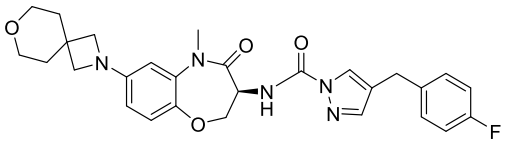
I-181;



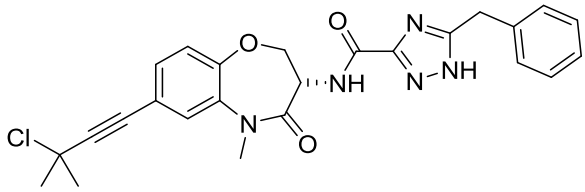
I-182;



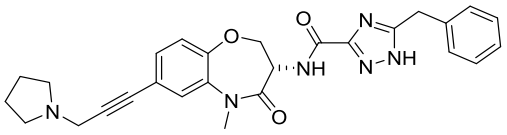
I-183;



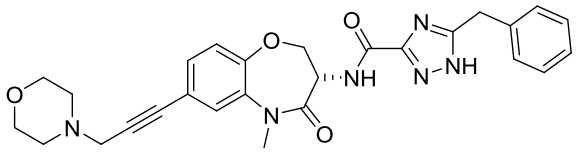
I-184;



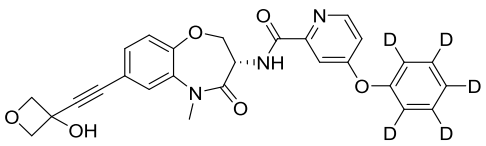
I-187;



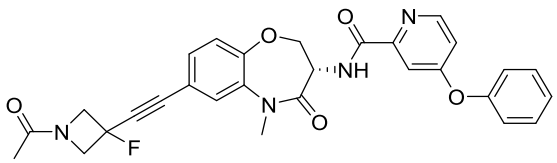
I-188;



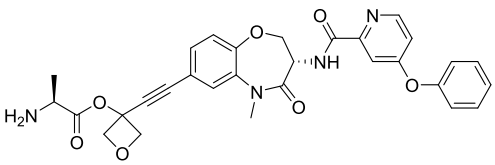
I-189;



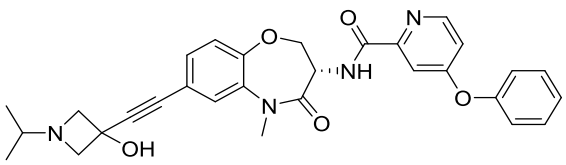
I-190;



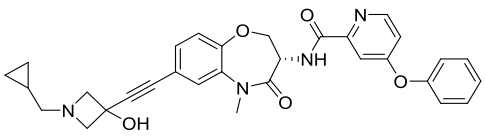
I-191;



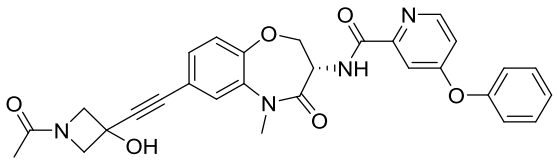
I-194;



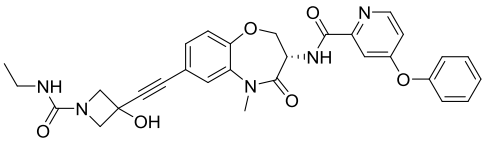
I-195;



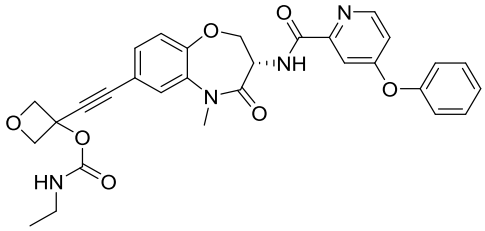
I-196;



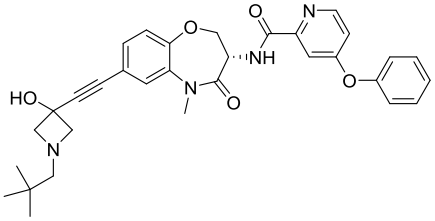
I-197;



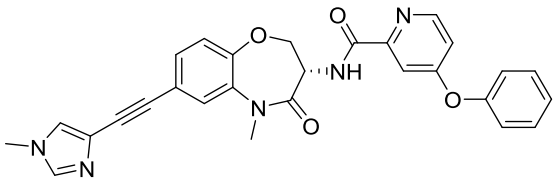
I-198;



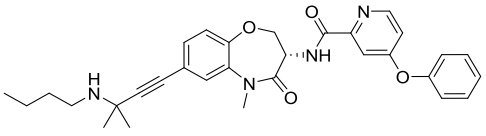
I-199;



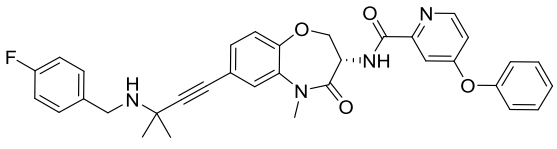
I-200;



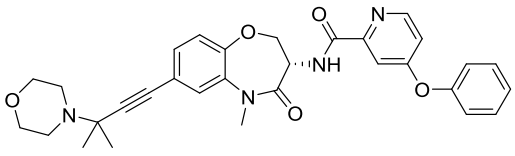
I-203;



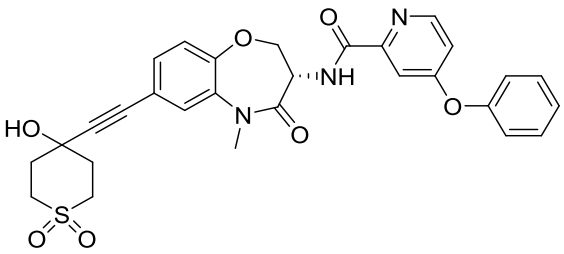
I-204;



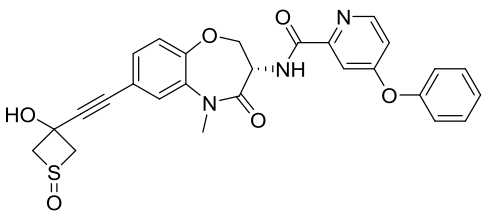
I-205;



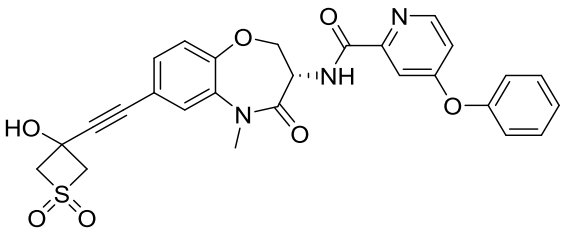
I-206;



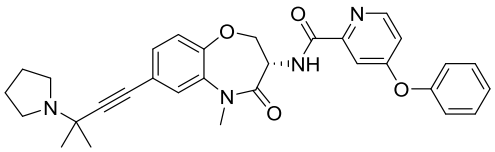
I-207;



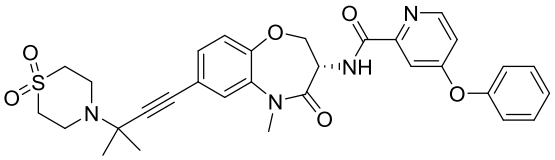
I-208;



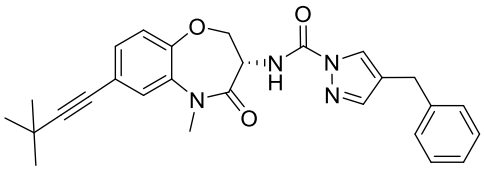
I-209;



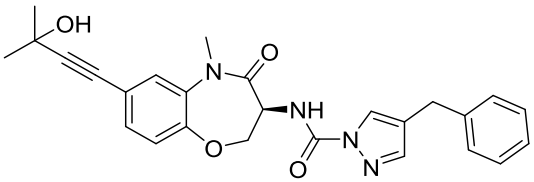
I-210;



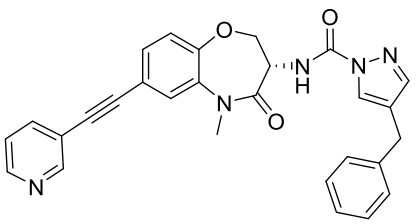
I-211



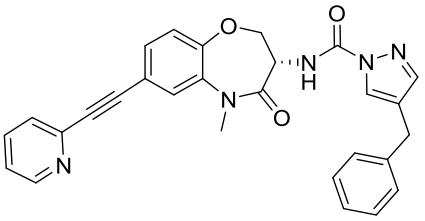
I-212



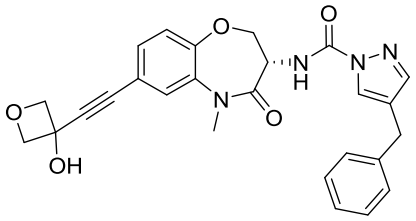
I-213



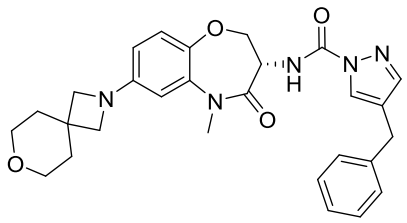
I-214



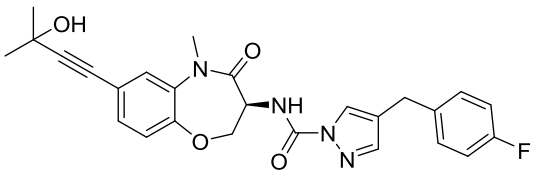
I-215



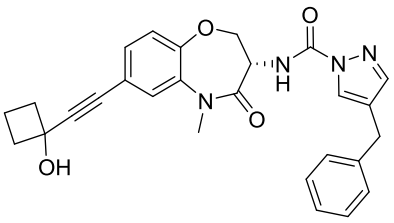
I-216



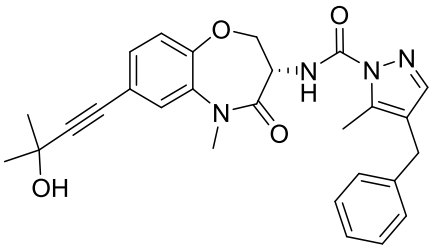
I-217



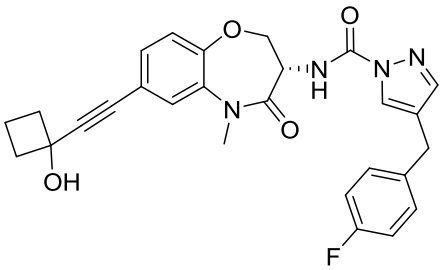
I-218



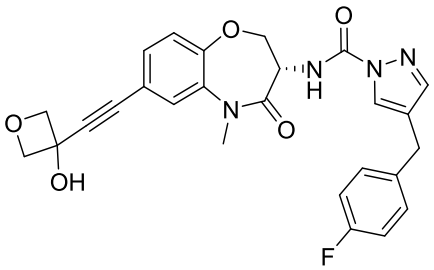
I-219



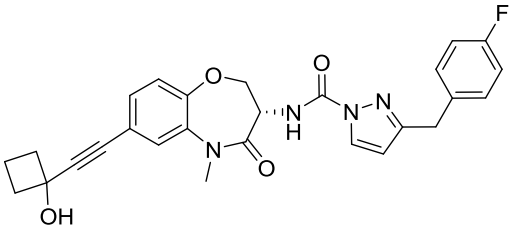
I-220



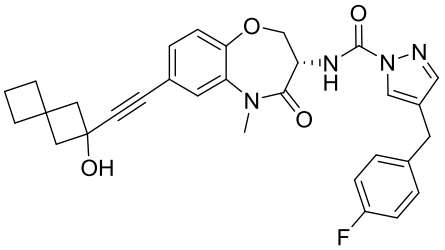
I-221



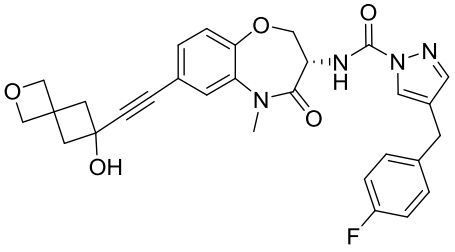
I-222

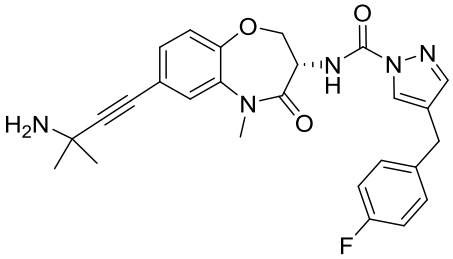


I-223

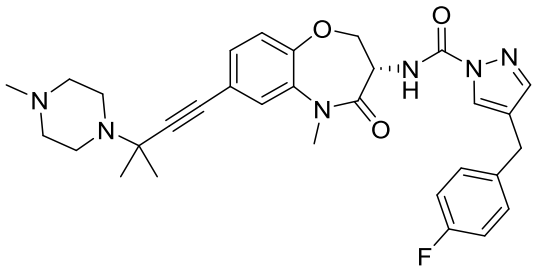


I-224

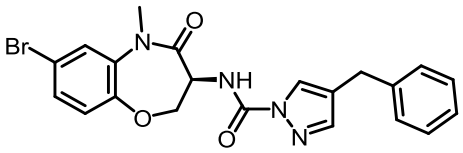




I-225

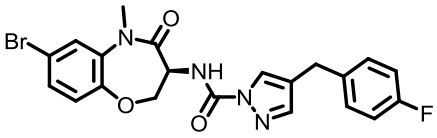


I-226

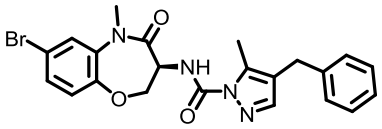


I-227

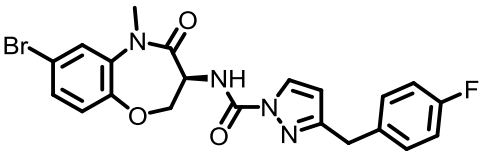
I-228



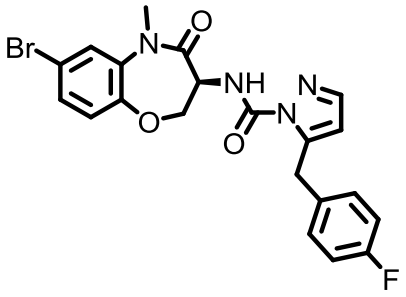
I-229



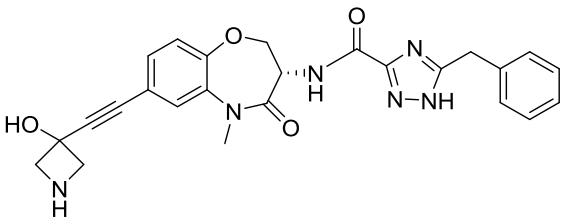
I-230



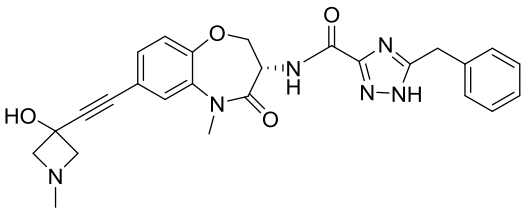
I-231



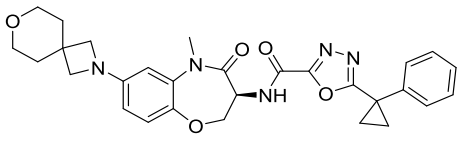
I-232



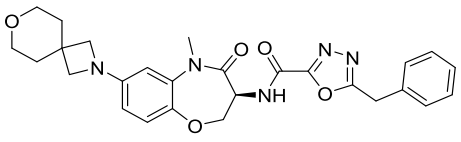
I-233



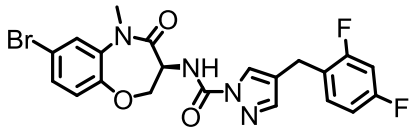
I-234



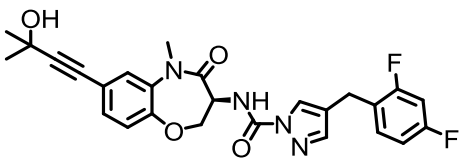
I-235



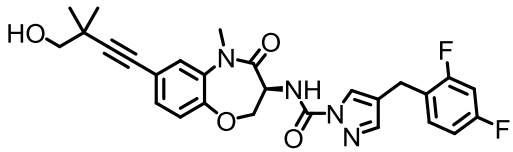
I-236



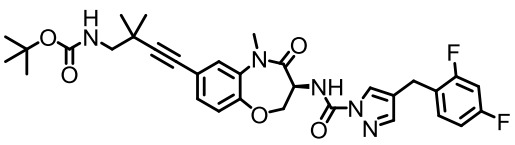
I-237



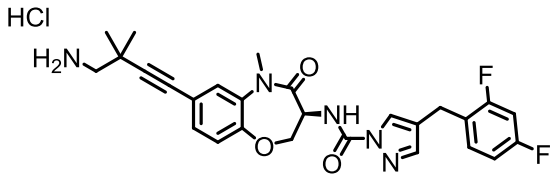
I-238



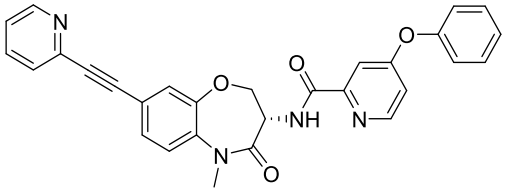
I-239



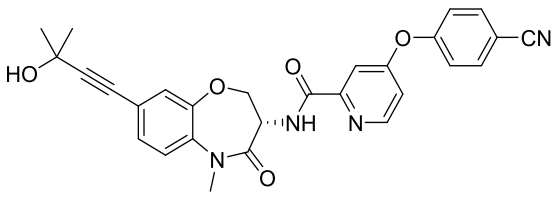
I-240



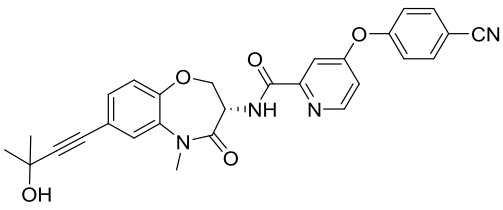
I-241



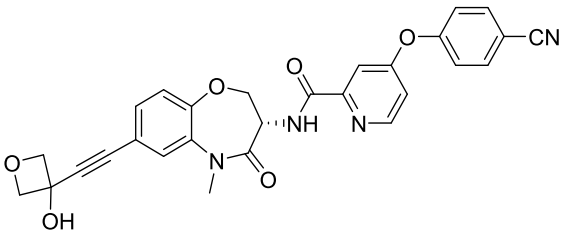
II-16



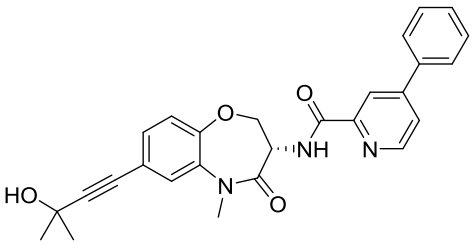
II-17;



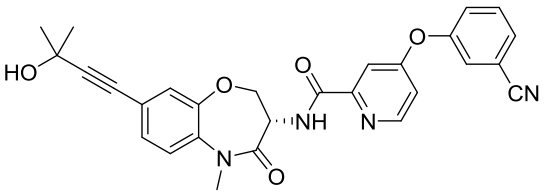
II-18;



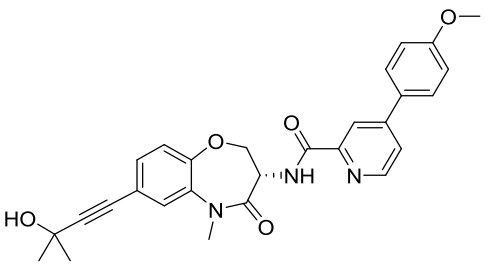
II-19;



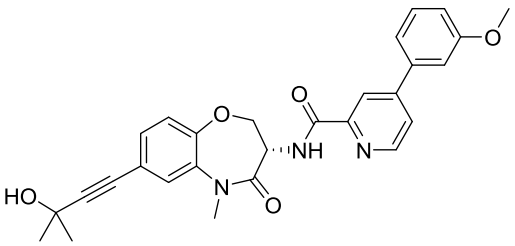
II-20



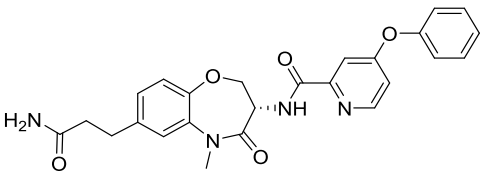
II-21;



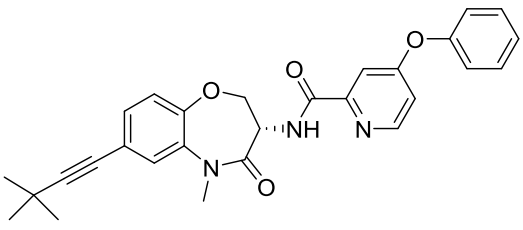
II-22;



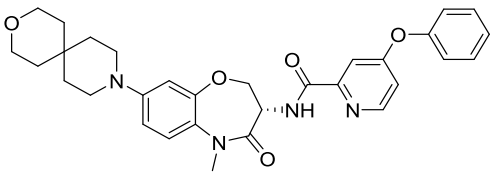
II-23;



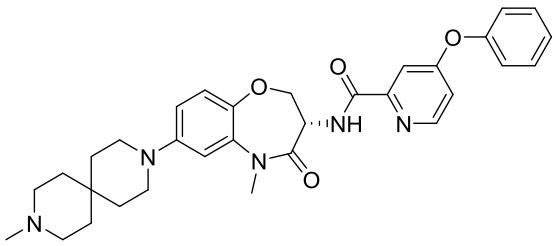
II-24;



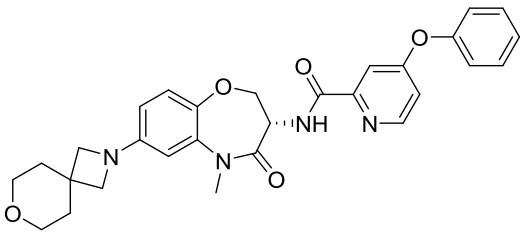
II-25;



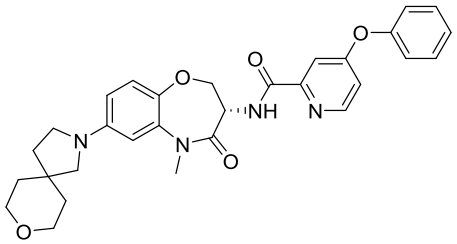
II-26;



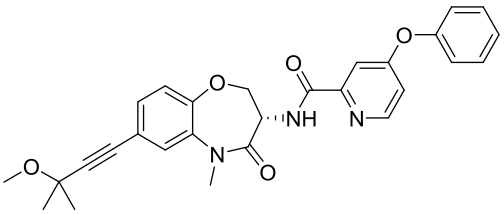
II-27;



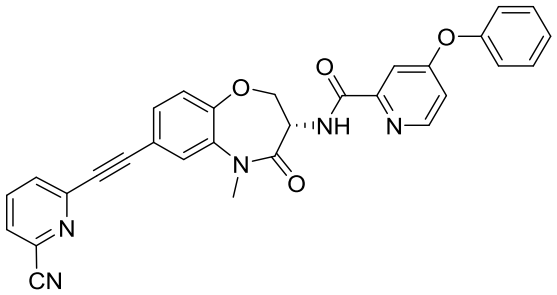
II-28;



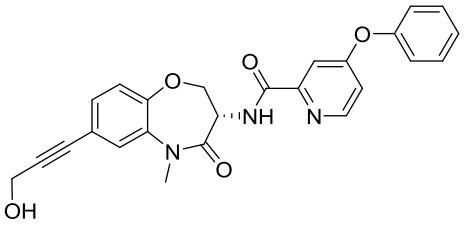
II-31;



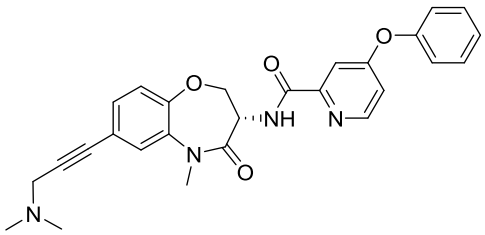
II-32;



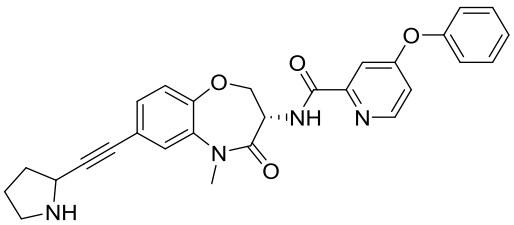
II-33;



II-35;



II-36; o



II-39.

Los compuestos ilustrativos dentro del alcance de una o más de las Fórmulas I, I-1 a I-32, IA, II, IIA-IIH y III-VI incluyen:

I-1: (*S*)-3-(3-(5-bencil-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamido)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-il)propanoato de etilo;

I-2: (*S*)-*N*-(7-(3-((1*H*-indazol-5-il)amino)-3-oxopropil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-bencil-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-3: (*S*)-*N*-(7-(3-((1*H*-indazol-6-il)amino)-3-oxopropil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-bencil-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-4: (*S*)-5-bencil-*N*-(7-(3-((6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)amino)-3-oxopropil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-5: (*S*)-3-(3-(1-(2-fluorobencil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamido)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-7-il)propanoato de etilo;

I-6: ácido (*S*)-3-(3-(1-(2-fluorobencil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamido)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-7-il)propanoico;

I-7: (*S*)-*N*-(7-(3-((1*H*-indazol-6-il)amino)-3-oxopropil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1-(2-fluorobencil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-8: (*S*)-3-(3-(1-(2,6-diclorobencil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamido)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-7-il)propanoato de etilo;

I-9: ácido (*S*)-3-(3-(5-bencil-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamido)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-7-il)propanoico;

I-10: (*S*)-5-bencil-*N*-(5-metil-4-oxo-7-(3-oxo-3-(pirrolidin-1-il)propil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-11: (*S*)-5-bencil-*N*-(5-metil-7-(3-morfolino-3-oxopropil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-12: (*S*)-5-bencil-*N*-(5-metil-4-oxo-7-(3-oxo-3-(quinolin-7-ilamino)propil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-13: (*S*)-5-bencil-*N*-(7-(3-(ciclopropilamino)-3-oxopropil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-14: (*S*)-5-bencil-*N*-(7-(3-hidroxipropil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-15: (*S*)-5-bencil-*N*-(7-(4-hidroxibutil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-16: (*S*)-5-bencil-*N*-(5-metil-4-oxo-7-(4-(pyridin-2-ilmetoxi)butil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-17: (*S*)-5-bencil-*N*-(5-metil-4-oxo-7-(4-(piridin-2-ilamino)butil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-18: (*S*)-1-(2,6-diclorobencil)-*N*-(5-metil-4-oxo-7-(3-oxo-3-(pirrolidin-1-il)propil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-19: (*S*)-*N*-(7-(3-(ciclopropilamino)-3-oxopropil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1-(2,6-diclorobencil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-20: (*S*)-5-bencil-*N*-(5-metil-4-oxo-7-((4-(piridin-4-il)piperazin-1-il)metil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-21: (*S*)-1-(2,6-diclorobencil)-*N*-(5-metil-4-oxo-7-((4-(piridin-4-il)piperazin-1-il)metil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-22: (*S*,*E*)-5-bencil-*N*-(5-metil-4-oxo-7-(3-oxo-3-(pirrolidin-1-il)prop-1-en-1-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-23: (*S*,*E*)-5-bencil-*N*-(7-(3-(ciclopropilamino)-3-oxoprop-1-en-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-24: (*S*)-5-bencil-*N*-(7-((5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-7(8*H*)-il)metil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-25: (*S*)-1-bencil-*N*-(7-((5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-7(8*H*)-il)metil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-26: (*S*)-1-bencil-*N*-(7-(3-(ciclopropilamino)-3-oxopropil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-27: (*S*)-*N*-(7-(3-(ciclopropilamino)-3-oxopropil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-5-(2,4-difluorobencil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-28: (*S*)-5-bencil-*N*-(7-(3-hidroxi-3-metilbutil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-29: (S)-1-bencil-N-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-30: (*S*)-5-bencil-*N*-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-31: (S)-N-(7-(3-amino-3-oxopropil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-bencil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-32: (S)-N-(7-(3-amino-3-oxopropil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1-bencil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-33: (S)-1-bencil-N-(5-metil-4-oxo-7-(3-oxo-3-(pirrolidin-1-il)propil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-34: (S)-5-(2,4-difluorobencil)-N-(5-metil-4-oxo-7-(3-oxo-3-(pirrolidin-1-il)propil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-35: (S)-5-bencil-N-(7-(5-hidroxipent-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-36: (*S*)-5-bencil-3-((7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)carbamoil)-1,2,4-triazol-1-ida;

I-37: (*S*)-1-bencil-*N*-(5-metil-4-oxo-7-(4-(quinolin-6-iloxi)but-1-in-1-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-38: (*S*)-5-bencil-*N*-(5-metil-4-oxo-7-(4-(quinolin-6-iloxi)but-1-in-1-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-39: (*S*)-1-bencil-*N*-(5-metil-4-oxo-7-((2-(trifluorometil)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-7(8*H*)-il)metil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-40: (*S*)-5-bencil-*N*-(5-metil-4-oxo-7-((2-(trifluorometil)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazin-7(8*H*)-il)metil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-41: (*S*)-5-bencil-*N*-(5-metil-4-oxo-7-(4-(quinolin-7-iloxi)but-1-in-1-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-42: (*S*)-1-bencil-*N*-(5-metil-4-oxo-7-(4-(quinolin-7-iloxi)but-1-in-1-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-43: (*S*)-5-(2,4-difluorobencil)-*N*-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-44: (*S*)-1-bencil-*N*-(5-metil-4-oxo-7-(4-(quinolin-5-iloxi)but-1-in-1-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-45: (*S*)-5-bencil-*N*-(5-metil-4-oxo-7-(4-(quinolin-5-iloxi)but-1-in-1-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-46: (*S*)-1-bencil-*N*-(5-metil-4-oxo-7-((3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8*H*)-il)metil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-47: (*S*)-5-bencil-*N*-(5-metil-4-oxo-7-((3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8*H*)-il)metil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-48: (*S*)-1-bencil-*N*-(7-(3,3-dimetilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-49: (*S*)-5-bencil-*N*-(7-(3,3-dimetilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-50: (*S*)-1-bencil-*N*-(7-((1-hidroxiciclobutil)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-51: (*S*)-5-bencil-*N*-(7-((1-hidroxiciclobutil)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-52: (*S*)-1-bencil-*N*-(7-((1-hidroxiciclopentil)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-53: (*S*)-5-bencil-*N*-(7-((1-hidroxiciclopentil)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)- 1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-54: (*S*)-1-bencil-*N*-(7-((4-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-55: (*S*)-5-bencil-*N*-(7-((4-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-56: (*S*)-i-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-57: (*S*)-5-bencil-*N*-(7-((3-hidroxioxetan-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-58: (*S*)-1-bencil-*N*-(7-((3-hidroxioxetan-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-59: (*S*)-5-bencil-*N*-(5-metil-7-(3-metilbut-3-en-1-in-1-il)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-60: (*S*)-5-bencil-*N*-(7-isopentil-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-61: (*S*)-5-bencil-*N*-(7-(3-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-62: (*S*)-1-bencil-*N*-(8-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-63: (*S*)-5-bencil-*N*-(8-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-64: (*S*)-*N*-(8-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-65: (*S*)-5-(2,6-diclorobencil)-*N*-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-66: (*S*)-5-bencil-*N*-(5-metil-4-oxo-8-((2-(trifluorometil)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazin-7(8*H*)-il)metil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-67: (*S*)-1-bencil-*N*-(5-metil-4-oxo-8-((2-(trifluorometil)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazin-7(8*H*)-il)metil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-68: (*S*)-*N*-(7-(3-hidroxi-3-(metil-*d*3)but-1-in-1-il-4,4,4-*d*3)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-69: (*S*)-5-bencil-*N*-(7-(3-hidroxi-3-(metil-*d*3)but-1-in-1-il-4,4,4-*d*3)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-70: (*R*)-5-bencil-*N*-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-71: (*S*)-5-bencil-*N*-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida;

I-72: (*S*)-*N*-(8-((3-hidroxioxetan-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-73: (*S*)-5-bencil-*N*-(8-((3-hidroxioxetan-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-74: (3*S*,3a*R*,6*R*,6a*S*)-6-(((*S*)-3-(5-bencil-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamido)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-7-il)etinil)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-*b*]furan-3-il benzoato;

I-75: 5-bencil-*N*-((*S*)-7-(((3*R*,3a*S*,6*S*,6a*R*)-3,6-dihidroxihexahidrofuro[3,2-*b*]furan-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-76: (*S*)-4-(3-(5-bencil-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamido)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-7-il)-2,2-dimetilbut-3-inoato de metilo;

I-77: (*S*)-1-bencil-*N*-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-pirazol-3-carboxamida;

I-78: (*S*)-5-(3-fluorobencil)-*N*-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-79: (*S*)-5-(4-fluorobencil)-*N*-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-80: (*S*)-5-(2-fluorobencil)-*N*-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-81: (*S*)-5-bencil-*N*-(7-etinil-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-82: (*S*)-*N*-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1-(2-metilbencil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-83: (*S*)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilmetil)-*N*-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-84: (*S*)-1-(2,6-dimetilbencil)-*N*-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-85: (*S*)-*N*-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1-isobutil-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-86: (*S*)-5-bencil-*N*-etil-*N*-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-87: (*S*)-5-bencil-*N*-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida;

I-88: (*S*)-5-bencil-*N*-(5-metil-4-oxo-7-((1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)etinil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-89: (*S*)-*N*-(7-(3,3-dimetilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-5-(2-fluorobencil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-90: (*S*)-1-(2,6-dimetilbencil)-*N*-(7-(3,3-dimetilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-91: (*S*)-5-bencil-*N*-(5-etil-7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-92: (*S*)-*N*-(5-etil-7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-5-(3-fluorobencil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-93: (*S*)-5-bencil-*N*-(7-(3-metilbut-3-en-1-in-1-il)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-94: (S,Z)-5-bencil-N-(7-(2-cloro-3-hidroxi-3-metilbut-1-en-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-95: (*S*)-5-bencil-*N*-(5-metil-4-oxo-7-(3-(pirrolidin-1-il)prop-1-in-1-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-96: (*S*)-5-bencil-*N*-(5-metil-7-(3-morfolinoprop-1-in-1-il)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-97: (*S*)-5-bencil-*N*-(5-metil-4-oxo-7-((trimetilsilil)etinil)-2,3,4,5-drobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-98: (S)-N-(7-((1-hidroxiciclopentil)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-99: (S)-N-(5-metil-7-(3-metilbut-3-en-1-in-1-il)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-100: (S)-4-(4-fluorofenoxi)-N-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)picolinamida;

I-101: (S)-N-(7-(3,3-dimetilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-(4-fluorofenoxi)picolinamida;

I-102: (S)-N-(7-(3,3-dimetilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-(2-fluorofenoxi)picolinamida;

I-103: (S)-4-(2-fluorofenoxi)-N-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)picolinamida;

I-104: (S)-4-(2,4-difluorofenoxi)-N-(7-(3,3-dimetilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)picolinamida;

I-105: (S)-4-(2,4-difluorofenoxi)-N-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)picolinamida;

I-106: (S)-N-(7-(3,3-dimetilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-(3-fluorofenoxi)picolinamida;

I-107: (S)-4-(3-fluorofenoxi)-N-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)picolinamida;

I-108: (S)-N-(7-isopentil-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-109: (S)-N-(7-(4-hidroxi-3,3-dimetilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-110: (S)-N-(7-((3-hidroxioxetan-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-111: (S)-4-(4-fluorofenoxi)-N-(7-((3-hidroxioxetan-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)picolinamida;

I-112: (S)-4-(2-fluorofenoxi)-N-(7-((3-hidroxioxetan-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)picolinamida;

I-113: (R)-N-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-114: (S)-4-(2,4-difluorofenoxi)-N-(7-((3-hidroxioxetan-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)picolinamida;

I-115: (S)-4-(3-fluorofenoxi)-N-(7-((3-hidroxioxetan-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)picolinamida;

I-116: (S)-N-(5-metil-4-oxo-7-(3-(pirrolidin-1-il)prop-1-in-1-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-117: (S)-N-(5-metil-7-(3-morfolinoprop-1-in-1-il)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida:

I-118: (S)-4-(2,6-difluorofenoxi)-N-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)picolinamida;

I-119: (S)-N-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-6-metil-4-fenoxipicolinamida;

I-120: (S)-N-(7-((1-hidroxiciclobutil)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-121: (S)-N-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-122: (S)-4-(3-fluorofenoxi)-N-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)picolinamida;

I-123: (S)-N-(7-((4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-124: (S)-4-(2,6-dimetilfenoxi)-N-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)picolinamida;

I-125: (S)-4-(4-fluorofenoxi)-N-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)picolinamida;

I-126: (S)-4-(4-fluorofenoxi)-N-(7-((3-hidroxioxetan-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)picolinamida;

I-127: (S)-N-(5-metil-7-((3-metiloxetan-3-il)etinil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-128: (S)-N-(7-((3-metoxioxetan-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-129: (S)-N-(7-((3-fluorooxetan-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-130: (S)-3-((5-metil-4-oxo-3-(4-fenoxipicolinamido)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-il)etinil)oxetan-3-il (3-morfolinopropil)carbamato;

I-131: (S)-N-(7-((4-hidroxi-1-(4-fenoxipicolinoil)piperidin-4-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-132: (S)-N-(7-((4-hidroxipiperidin-4-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-133: (S)-4-(4-fluorofenoxi)-N-(7-((4-hidroxipiperidin-4-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)picolinamida;

I-134: (S)-N-(7-((1-acetil-4-hidroxipiperidin-4-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-(4-fluorofenoxi)picolinamida;

I-135: (S)-4-(4-fluorofenoxi)-N-(7-((4-hidroxi-1-metilpiperidin-4-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)picolinamida;

I-136: (S)-N-(7-((3-hidroxiazetidin-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-137: (S)-N-(7-((3-hidroxi-1-metilazetidin-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-138: (S)-4-(4-fluorofenoxi)-N-(5-metil-7-(5-(metilamino)-3-metilenopent-1-in-1-il)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)picolinamida;

I-139: (S)-N-(7-(3-amino-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-140: (S)-N-(7-(3,3-dimetil-4-morfolinobut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo [b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-141: ((S)-1-((2,2-dimetil-4-((S)-5-metil-4-oxo-3-(4-fenoxipicolinamido)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-il)but-3-in-1-il)oxi)-1-oxopropan-2-il)-l2-azanecarboxilato de terc-butilo;

I-142: 2,2-dimetil-4-((S)-5-metil-4-oxo-3-(4-fenoxipicolinamido)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4] oxazepin-7-il)but-3-in-1-il L-alaninato;

I-143: (S)-N-(7-((3-fluoroazetidin-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-144: ácido (S)-4-((2,2-dimetil-4-(5-metil-4-oxo-3-(4-fenoxipicolinamido)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-il)but-3-in-1-il)oxi)-4-oxobutanoico;

I-145: ácido (2R,3R)-2,3-diacetoxi-4-((2,2-dimetil-4-((S)-5-metil-4-oxo-3-(4-fenoxipicolinamido)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-il)but-3-in-1-il)oxi)-4-oxobutanoico;

I-146: (S)-N-(7-((3-fluoro-1-metilazetidin-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-147: ácido (R)-4-((3-((5-metil-3-(4-fenoxipicolinamido)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-il)etinil)oxetan-3-il)oxi)-4-oxobutanoico;

I-148: (S)-4-(4-fluorofenoxi)-N-(7-(4-hidroxi-3,3-dimetilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)picolinamida;

I-149: (S)-N-(7-((3-oxa-9-azaspiro[5.5]undecan-9-il)metil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-150: (S)-N-(7-((7-oxa-2-azaspiro[3.5]nonan-2-il)metil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-151: (S)-N-(7-((3-hidroxi-1-(2,2,2-trifluoroacetil)azetidin-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-152: (S)-4-ciclobutoxi-N-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5 -tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)picolinamida;

I-153: (S)-4-ciclobutoxi-N-(7-((3-hidroxioxetan-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)picolinamida;

I-154: (S)-N-(7-((3-metoxiazetidin-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-155: (S)-N-(7-((3-metoxi-1-metilazetidin-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-156: (S)-4-(ciclopentiloxi)-N-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)picolinamida;

I-157: (S)-4-(ciclopentiloxi)-N-(7-((3-hidroxioxetan-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)picolinamida;

I-158: (S)-N-(5-metil-7-(3-metil-3-(4-metilpiperazin-1-il)but-1-in-1-il)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida:

I-159: (S)-3-(5-metil-4-oxo-3-(4-fenoxipicolinamido)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-il) propiolato de metilo;

I-160: L-valinato de 3-(((S)-5-metil-4-oxo-3-(4-fenoxipicolinamido)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-il)etinil)oxetan-3-il;

I-161: ácido (S)-3-(5-metil-4-oxo-3-(4-fenoxipicolinamido)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-il)propiólico;

I-162: (S)-N-(7-((3-hidroxioxetan-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-metoxipicolinamida;

I-163: (S)-N-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-metoxipicolinamida;

I-164: sal de ácido benceno sulfónico L-valinato de 3-(((S)-5-metil-4-oxo-3-(4-fenoxipicolinamido)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-il)etinil)oxetan-3-il;

I-165: sal tris de ácido (S)-4-((3-((5-metil-4-oxo-3-(4-fenoxipicolinamido)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-il)etinil)oxetan-3-il)oxi)-4-oxobutanoico;

I-166: (S)-N-(7-((3-fluoro-1-isopropilazetidin-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-167: clorhidrato de (S)-N-(7-(3-amino-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-168: (S)-N-(7-((3-fluoro-1-(2,2,2-trifluoroetil)azetidin-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-169: (S)-N-(7-((1-(ciclopropilmetil)-3-fluoroazetidin-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-170: ácido (S)-4-((4-(3-(4-(4-fluorofenoxi)picolinamido)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-il)-2,2-dimetilbut-3-in-1-il)oxi)-4-oxobutanoico;

I-171: L-alaninato de 4-((S)-3-(4-(4-fluorofenoxi)picolinamido)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-il)-2,2-dimetilbut-3-in-1-il;

I-172: L-valinato de 4-((S)-3-(4-(4-fluorofenoxi)picolinamido)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-il)-2,2-dimetilbut-3-in-1-il;

I-173: fosfato de dihidrógeno de (S)-2,2-dimetil-4-(5-metil-4-oxo-3-(4-fenoxipicolinamido)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-il)but-3-in-1-il;

I-174: fosfato de dihidrógeno (S)-4-(3-(4-(4-fluorofenoxi)picolinamido)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-il)-2,2-dimetilbut-3-in-1-il.

I-175: (S)-4-(4-fluorobencil)-N-(7-((4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-pirazol-1-carboxamida;

I-177: (S)-N-(5-metil-7-((6-metilpiridin-2-il)etinil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida

I-178: (S)-4-(4-fluorobencil)-N-(8-((3-hidroxioxetan-3-il)etinil)-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-1H-pirazol-1-carboxamida;

I-179: (S)-1-bencil-4-fluoro-N-(5-metil-7-((6-metilpiridin-2-il)etinil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida;

I-180: (S)-4-(4-fluorobencil)-N-(5-metil-7-((3-metiloxetan-3-il)etinil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-pirazol-1-carboxamida;

I-181: (S)-1-bencil-4-fluoro-N-(5-metil-4-oxo-7-(8-oxa-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida;

I-182: (S)-1-bencil-4-fluoro-N-(5-metil-4-oxo-7-(7-oxa-2-azaspiro[3.5]nonan-2-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida;

I-183: (S)-4-(4-fluorobencil)-N-(5-metil-7-((6-metilpiridin-2-il)etinil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-pirazol-1-carboxamida;

I-184: (S)-4-(4-fluorobencil)-N-(5-metil-4-oxo-7-(7-oxa-2-azaspiro[3.5]nonan-2-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-pirazol-1-carboxamida;

I-187: (S)-5-bencil-N-(7-(3-cloro-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-188: (S)-5-bencil-N-(5-metil-4-oxo-7-(3-(pirrolidin-1-il)prop-1-in-1-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-189: (S)-5-bencil-N-(5-metil-7-(3-morfolinoprop-1-in-1-il)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-190: (S)-N-(7-((3-hidroxioxetan-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-(fenoxi-d5)picolinamida;

I-191: (S)-N-(7-((1-acetil-3-fluoroazetidin-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-194: sal de ácido trifluoroacético *L*-alaninato 3-(((*S*)-5-metil-4-oxo-3-(4-fenoxipicolinamido)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-7-il)etinil)oxetan-3-il;

I-195: (S)-N-(7-((3-hidroxi-1-isopropilazetidin-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-196: (S)-N-(7-((1-(ciclopropilmetil)-3-hidroxiazetidin-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-197: (S)-N-(7-((1-acetil-3-hidroxiazetidin-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-198: (S)-N-(7-((1-(etilcarbamoil)-3-hidroxiazetidin-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-199: (S)-3-((5-metil-4-oxo-3-(4-fenoxipicolinamido)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-il)etinil)oxetan-3-il etilcarbamato;

I-200: (S)-N-(7-((3-hidroxi-1-neopentilazetidin-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-203: (S)-N-(5-metil-7-((1-metil-1H-imidazol-4-il)etinil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-204: (S)-N-(7-(3-(butilamino)-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-205: (S)-N-(7-(3-((4-fluorobencil)amino)-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-206: (S)-N-(5-metil-7-(3-metil-3-morfolinobut-1-in-1-il)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-207: (S)-N-(7-((4-hidroxi-1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-208: (S)-N-(7-((3-hidroxi-1-oxidotietan-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-209: (S)-N-(7-((3-hidroxi-1,1-dioxidotietan-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-210: (S)-N-(5-metil-7-(3-metil-3-(pirrolidin-1-il)but-1-in-1-il)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-211: (S)-N-(7-(3-(1,1-dioxidotiomorfolino)-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-212: (S)-4-bencil-N-(7-(3,3-dimetilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-pirazol-1-carboxamida;

I-213: (S)-4-bencil-N-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-pirazol-1-carboxamida;

I-214: (S)-4-bencil-N-(5-metil-4-oxo-7-(piridin-3-iletinil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-pirazol-1-carboxamida;

I-215: (S)-4-bencil-N-(5-metil-4-oxo-7-(piridin-2-iletinil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-pirazol-1-carboxamida;

I-216: (S)-4-bencil-N-(7-((3-hidroxioxetan-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-pirazol-1-carboxamida;

I-217: (S)-4-bencil-N-(5-metil-4-oxo-7-(7-oxa-2-azaspiro[3.5]nonan-2-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-pirazol-1-carboxamida;

I-218: (S)-4-(4-fluorobencil)-N-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-pirazol-1-carboxamida;

I-219: (S)-4-bencil-N-(7-((1-hidroxiciclobutil)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-pirazol-1-carboxamida;

I-220: (S)-4-bencil-N-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-metil-1H-pirazol-1-carboxamida;

I-221: (S)-4-(4-fluorobencil)-N-(7-((1-hidroxiciclobutil)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-pirazol-1-carboxamida;

I-222: (S)-4-(4-fluorobencil)-N-(7-((3-hidroxioxetan-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-pirazol-1-carboxamida;

I-223: (S)-3-(4-fluorobencil)-N-(7-((1-hidroxiciclobutil)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-pirazol-1-carboxamida;

I-224: (S)-4-(4-fluorobencil)-N-(7-((2-hidroxispiro[3.3]heptan-2-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-pirazol-1-carboxamida;

I-225: (S)-4-(4-fluorobencil)-N-(7-((6-hidroxi-2-oxaspiro[3.3]heptan-6-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-pirazol-1-carboxamida;

I-226: (S)-N-(7-(3-amino-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-(4-fluorobencil)-1H-pirazol-1-carboxamida;

I-227: (S)-4-(4-fluorobencil)-N-(5-metil-7-(3-metil-3-(4-metilpiperazin-1-il)but-1-in-1-il)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-pirazol-1-carboxamida;

I-228: (*S*)-4-Bencil-*N*-(7-bromo-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-pirazol-1-carboxamida;

I-229: (*S*)-*N*-(7-Bromo-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-4-(4-fluorobencil)-1*H*-pirazol-1-carboxamida;

I-230: (*S*)-4-Bencil-*N*-(7-bromo-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-5-metil-1*H*-pirazol-1-carboxamida;

I-231: (*S*)-*N*-(7-Bromo-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*];[1,4]oxazepin-3-il)-3-(4-fluorobencil)-1*H*-pirazol-1-carboxamida;

I-232: (*S*)-*N*-(7-Bromo-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-5-(4-fluorobencil)-1*H*-pirazol-1-carboxamida;

I-233: (S)-5-bencil-N-(7-((3-hidroxiazetidin-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-234: (S)-5-bencil-N-(7-((3-hidroxi-1-metilazetidin-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-235: (S)-N-(5-metil-4-oxo-7-(7-oxa-2-azaspiro[3.5]nonan-2-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-(1-fenilciclopropil)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida;

I-236: (S)-5-bencil-N-(5-metil-4-oxo-7-(7-oxa-2-azaspiro[3.5]nonan-2-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida;

I-237: (*S*)-*N*-(7-Bromo-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-4-(2,4-difluorobencil)-1*H*-pirazol-1-carboxamida;

I-238*: (S*)-4-(2,4-Difluorobencil)-*N*-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-pirazol-1-carboxamida;

I-239: (*S*)-4-(2,4-Difluorobencil)-*N*-(7-(4-hidroxi-3,3-dimetilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-pirazol-1-carboxamida;

I-240: (*S*)-(4-(3-(4-(2,4-difluorobencil)-1*H*-pirazol-1-carboxamido)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-7-il)-2,2-dimetilbut-3-in-1-il)carbamato de terc-butilo;

I-241: clorhidrato de (S)-N-(7-(4-Amino-3,3-dimetilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-(2,4-difluorobencil)-1H-pirazol-1-carboxamida;

II-16: (S)-N-(5-metil-4-oxo-8-(piridin-2-iletinil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

II-17: (S)-4-(4-cianofenoxi)-N-(8-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)picolinamida;

II-18: (S)-4-(4-cianofenoxi)-N-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)picolinamida;

II-19: (S)-4-(4-cianofenoxi)-N-(7-((3-hidroxioxetan-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)picolinamida;

II-20: (S)-N-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenilpicolinamida;

II-21: (S)-4-(3-cianofenoxi)-N-(8-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)picolinamida;

II-22: (S)-N-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-(4-metoxifenil)picolinamida;

II-23: (S)-N-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-(3-metoxifenil)picolinamida;

II-24: (S)-N-(7-(3-amino-3-oxopropil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

II-25: (S)-N-(7-(3,3-dimetilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

II-26: (S)-N-(5-metil-4-oxo-8-(3-oxa-9-azaspiro[5.5]undecan-9-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

II-27: (S)-N-(5-metil-7-(9-metil-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

II-28: (S)-N-(5-metil-4-oxo-7-(7-oxa-2-azaspiro[3.5]nonan-2-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

II-31: (S)-N-(5-metil-4-oxo-7-(8-oxa-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

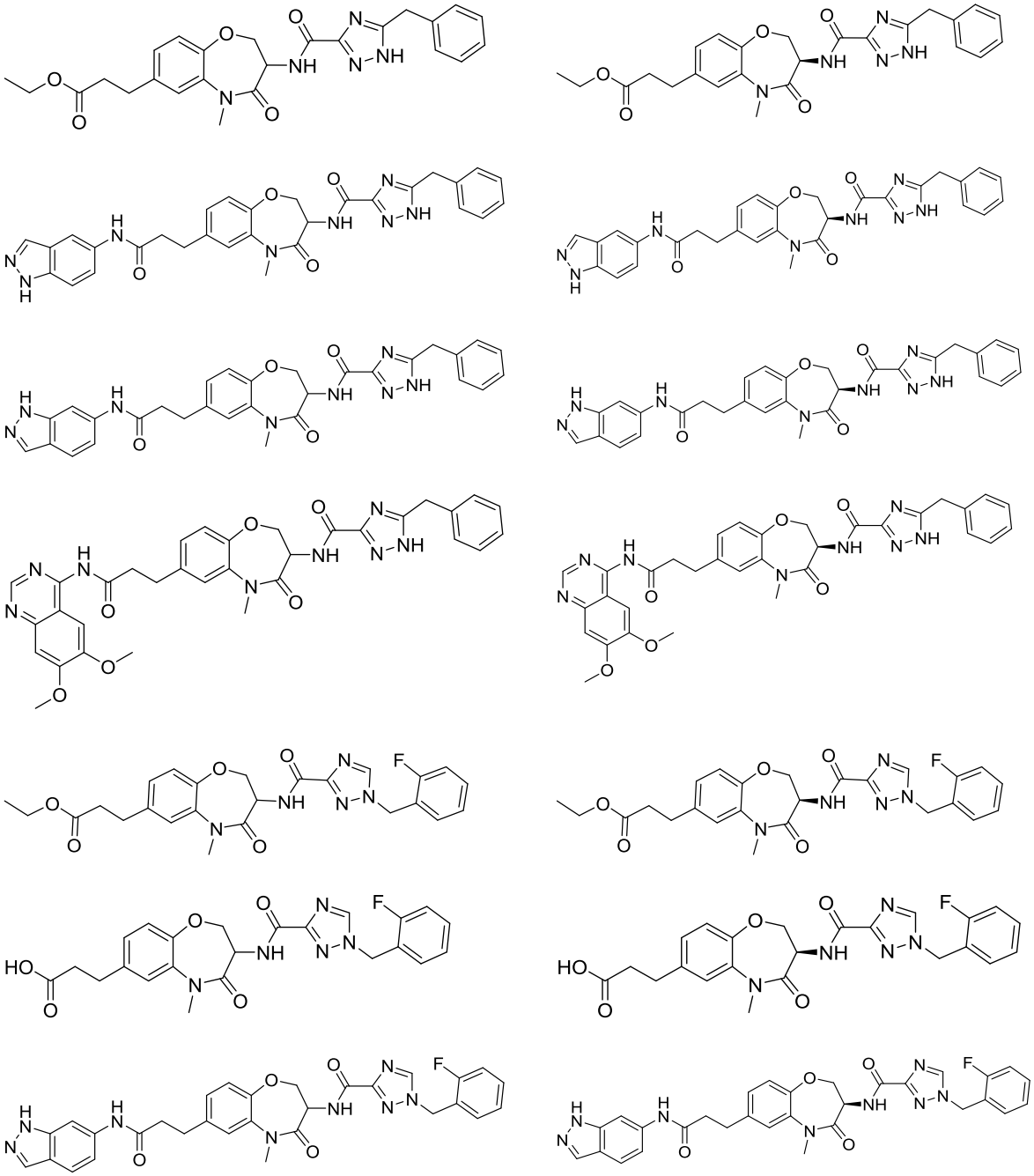
II-32: (S)-N-(7-(3-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

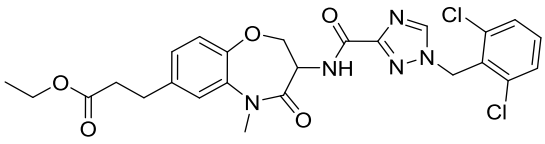
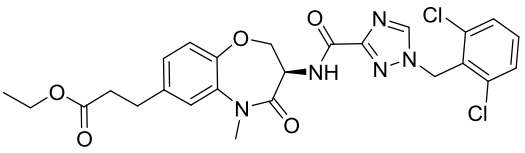
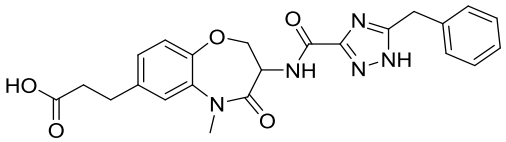
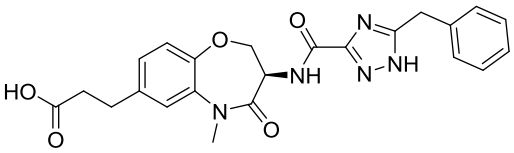
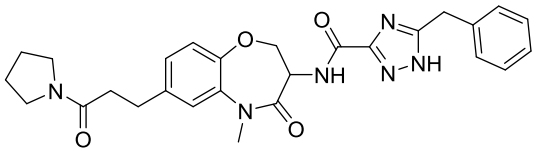
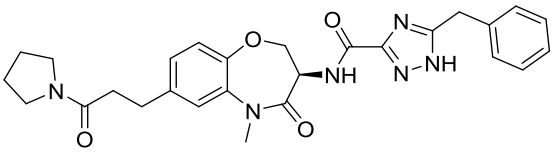
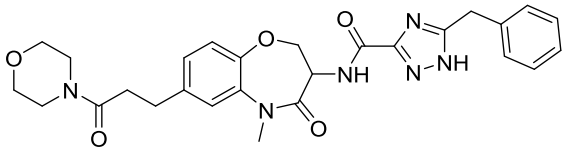
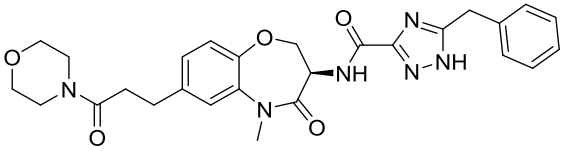
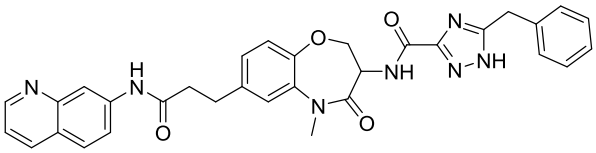
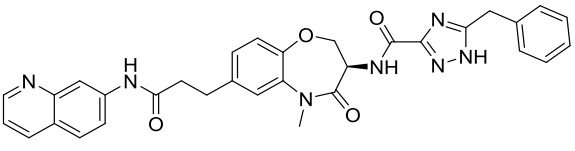
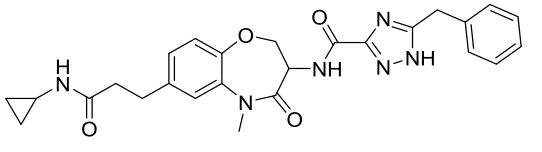
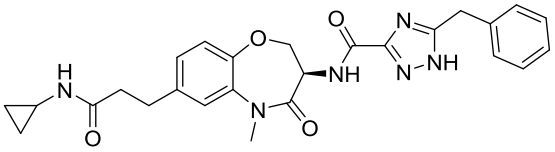
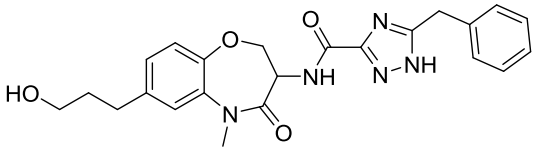
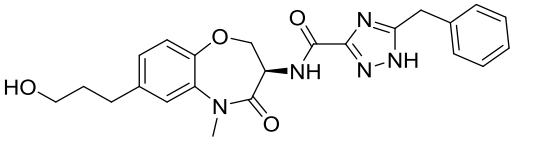
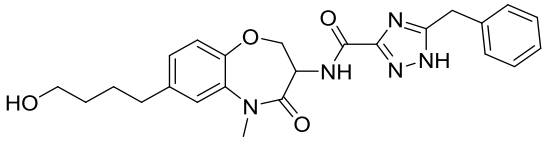
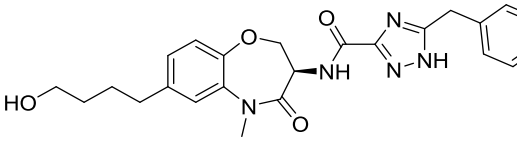
II-33: (S)-N-(7-((6-cianopiridin-2-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

II-35: (S)-N-(7-(3-hidroxiprop-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

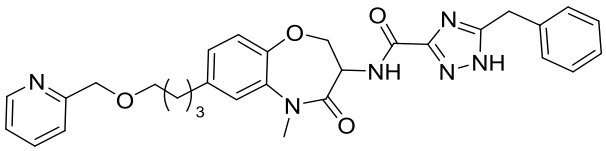
II-36: (S)-N-(7-(3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida; o

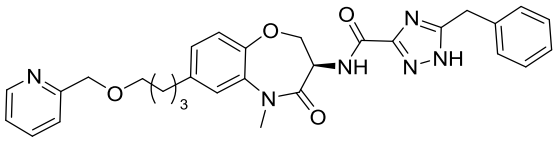
II-39: N-((3S)-5-metil-4-oxo-7-(pirrolidin-2-iletinil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida.

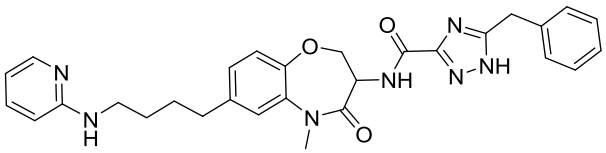


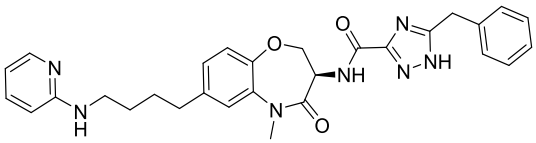

















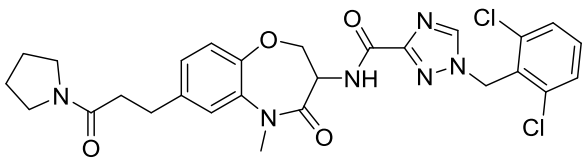


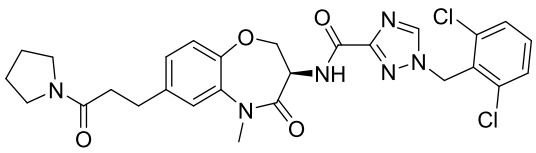


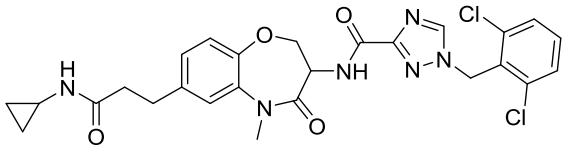


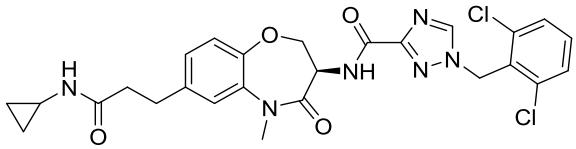


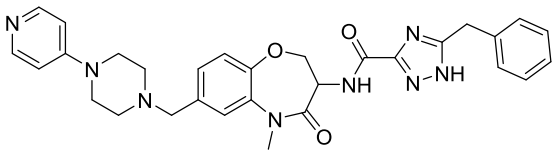


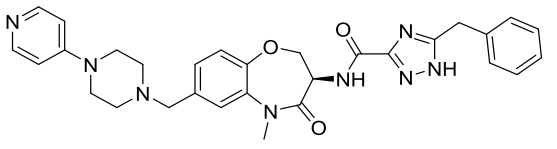


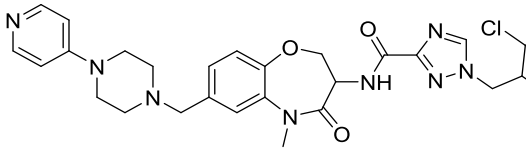


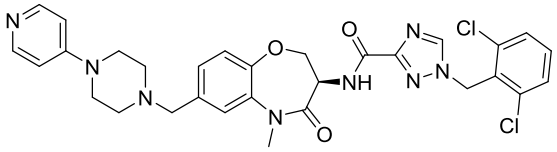


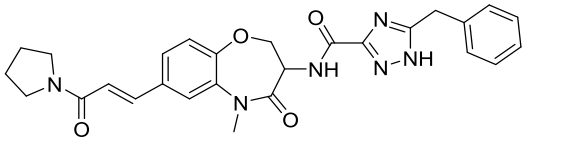


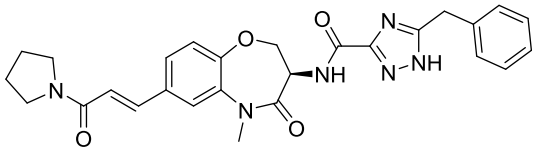


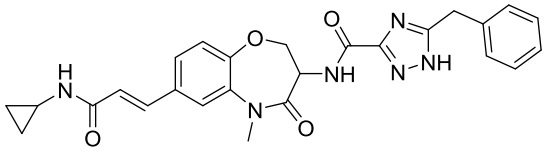
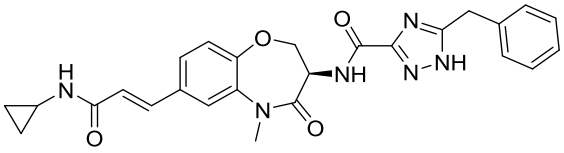
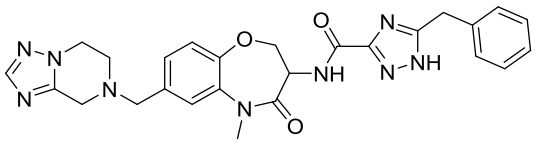
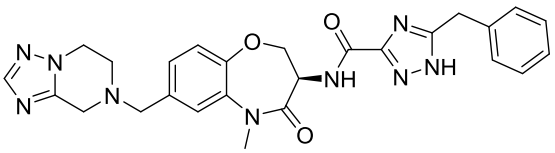
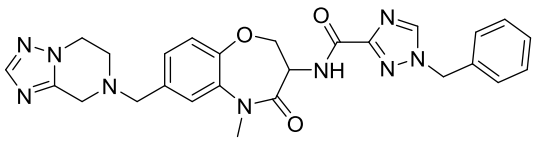
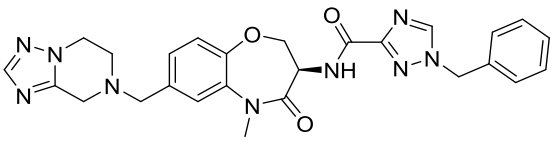
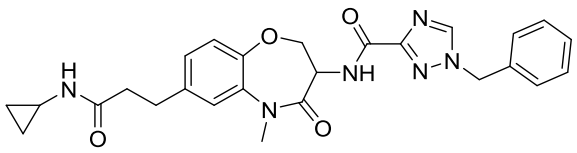
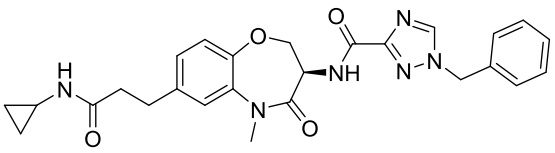
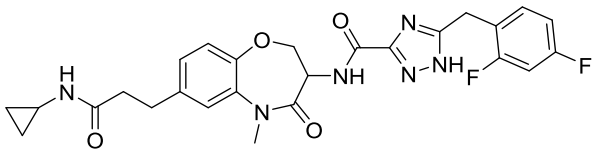
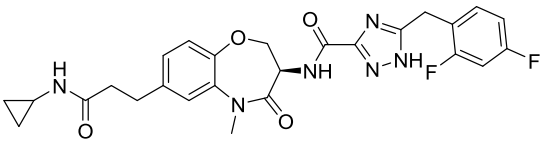
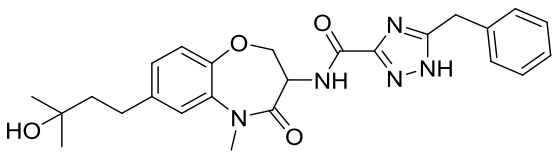
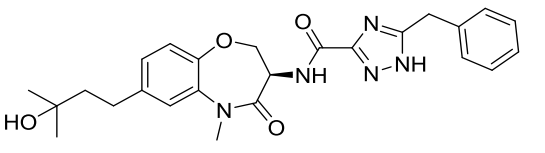
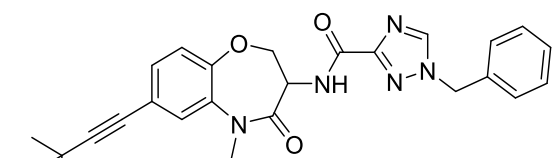
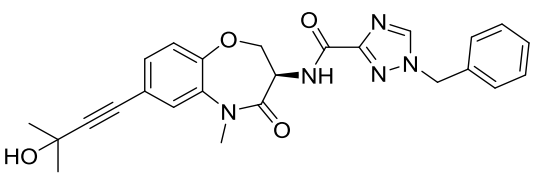
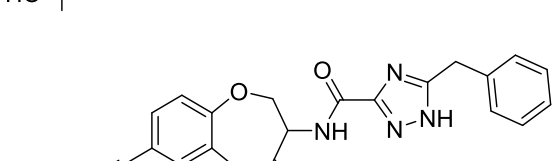
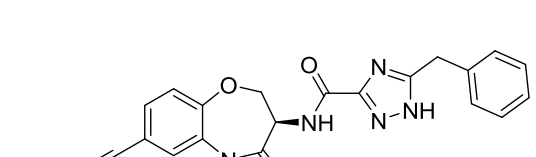
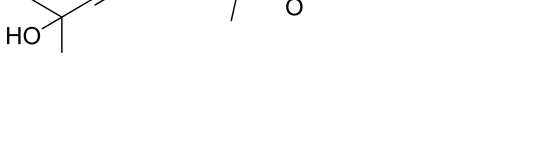
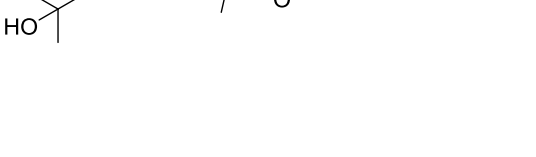


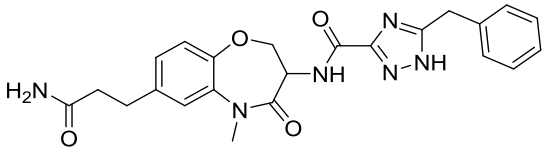


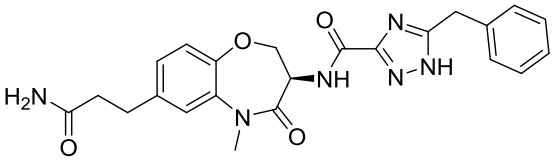


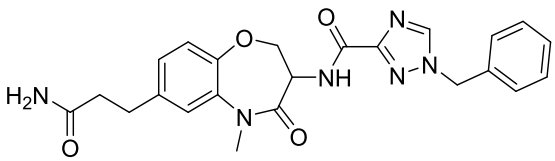


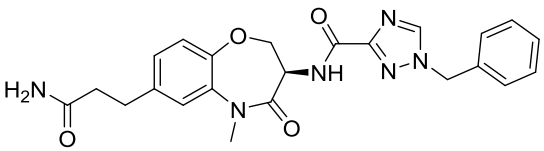


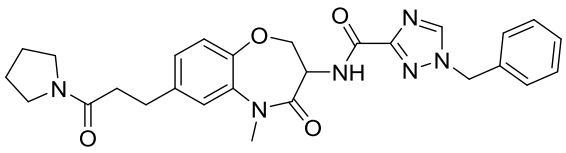



















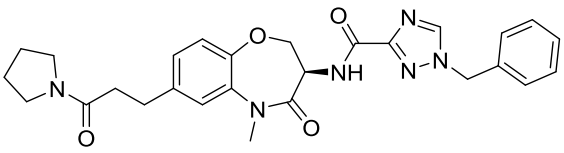


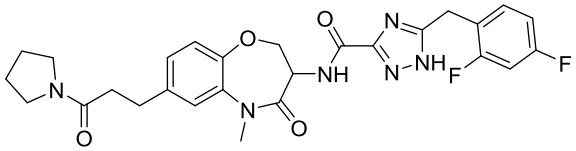


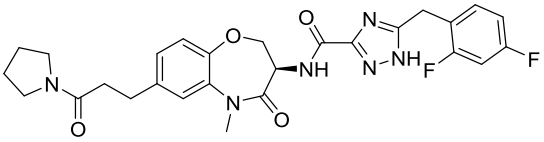


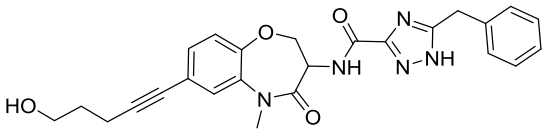


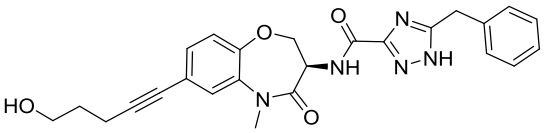


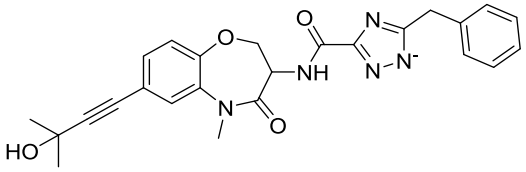


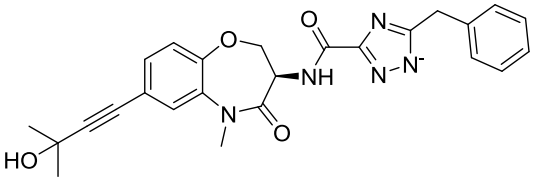


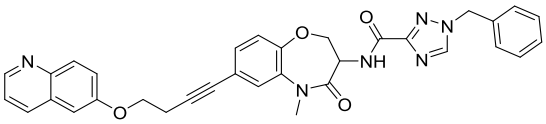


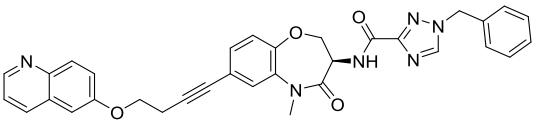


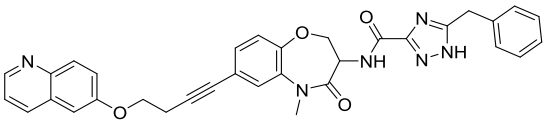


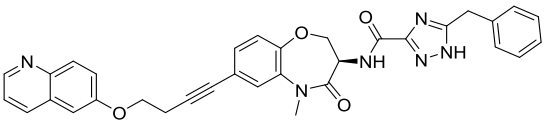


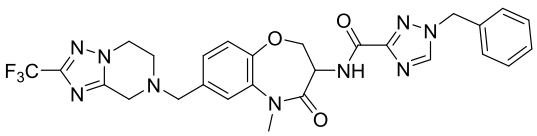


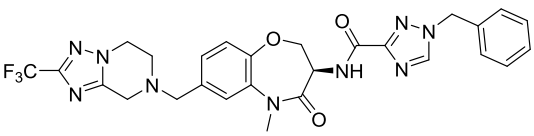


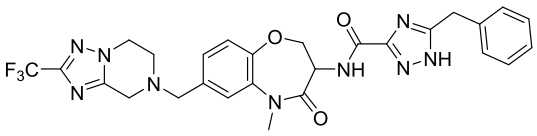


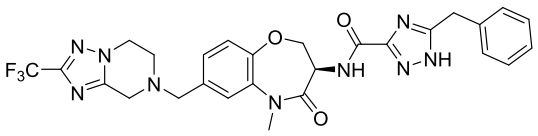


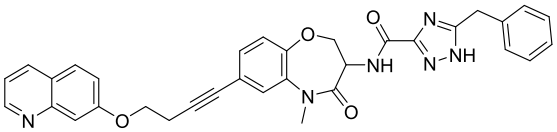


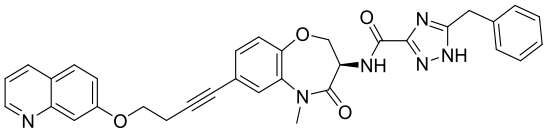


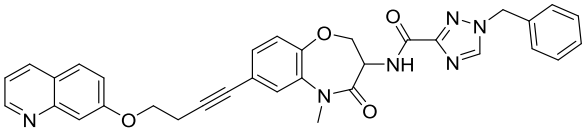


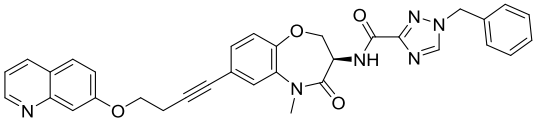


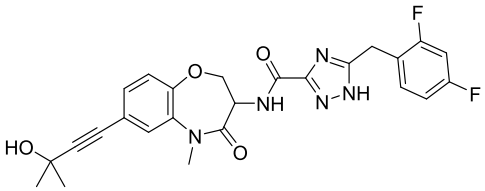


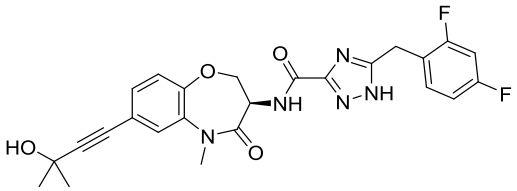


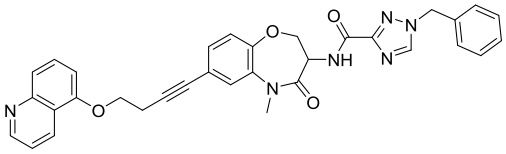


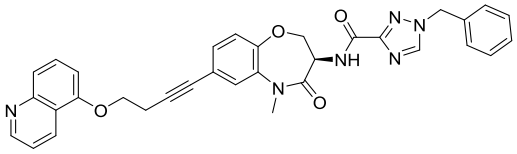


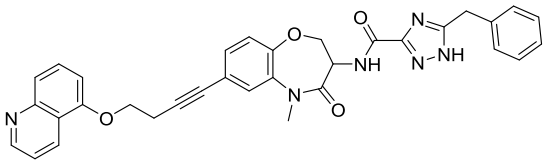


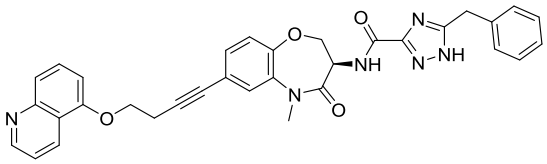


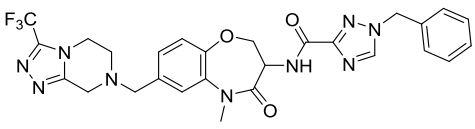


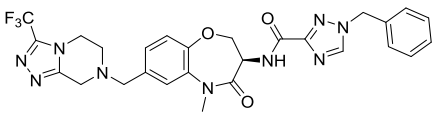


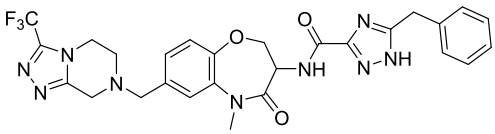


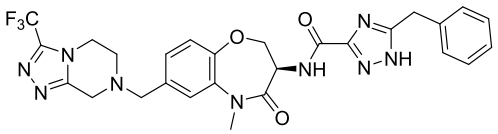


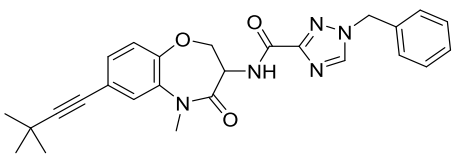


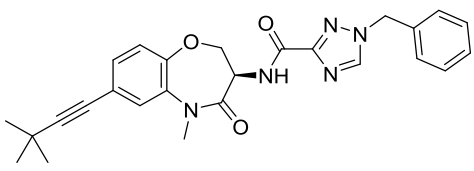


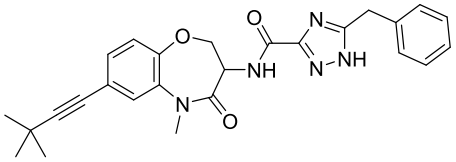
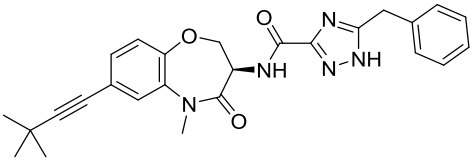
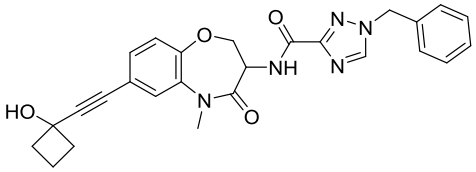
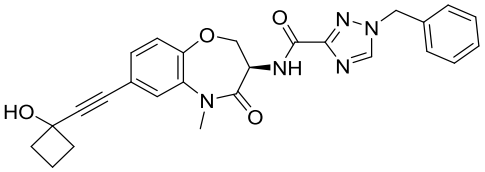
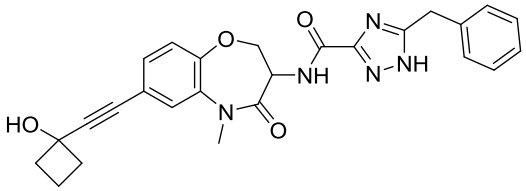
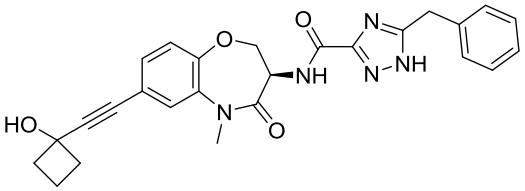
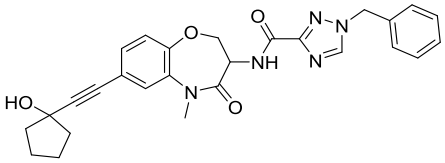
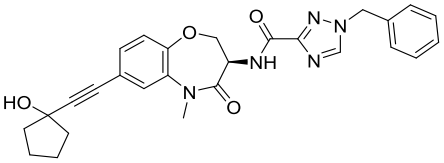
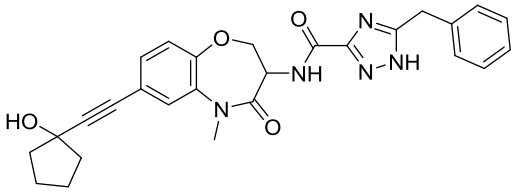
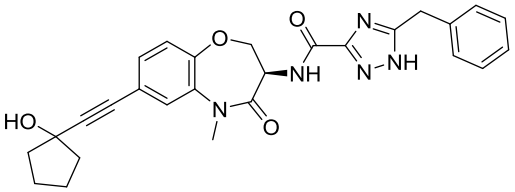
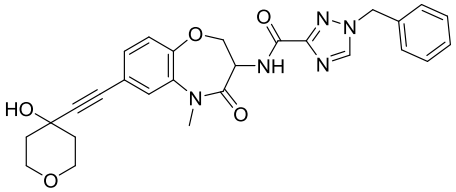
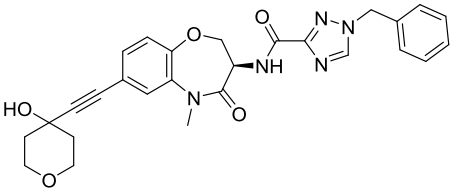
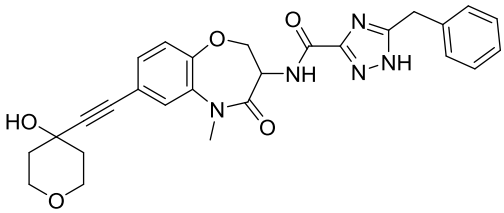
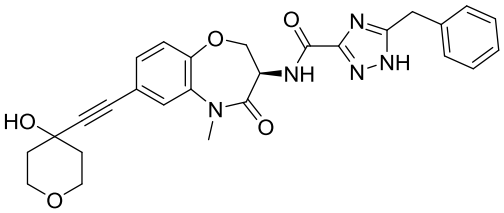
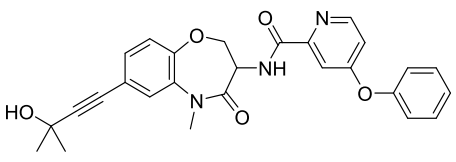
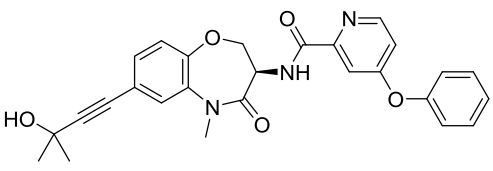


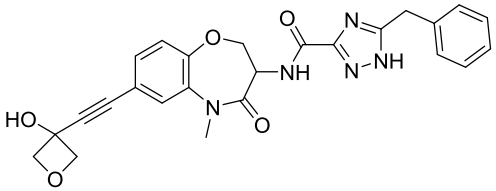


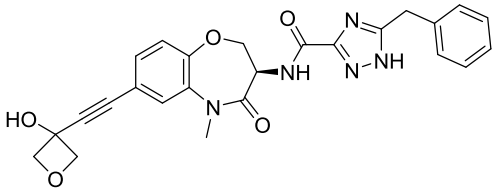


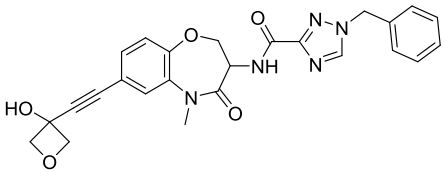


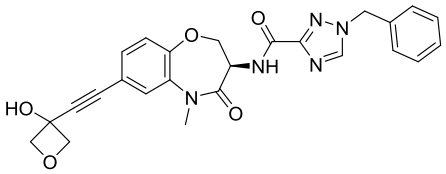


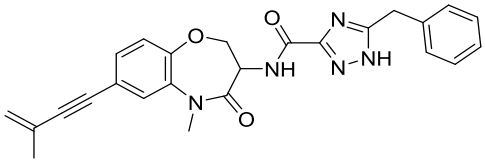

















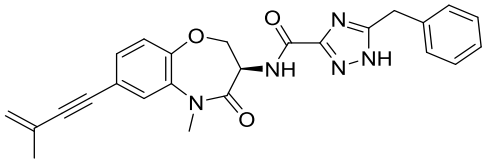


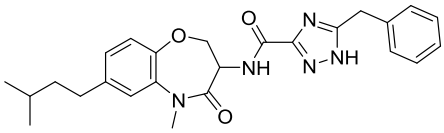


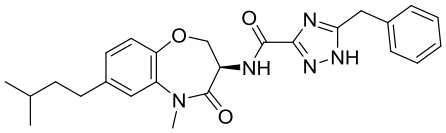


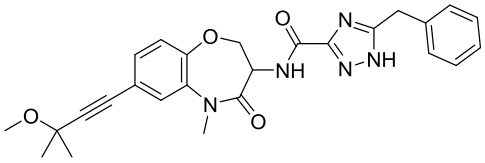


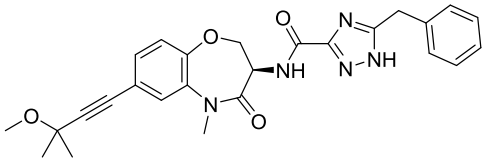


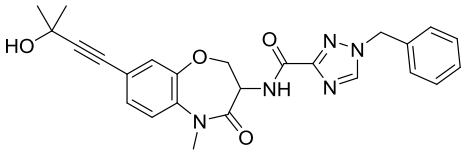


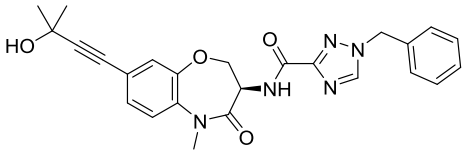


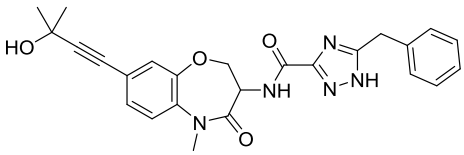


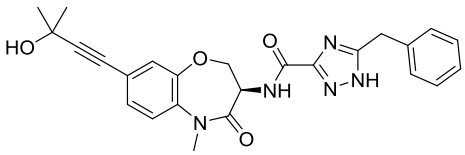


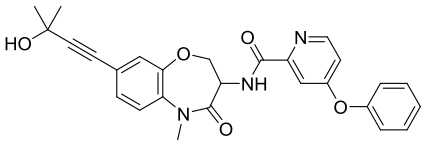


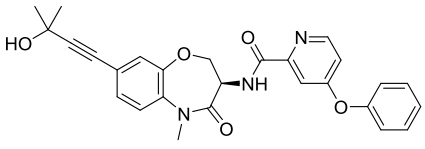


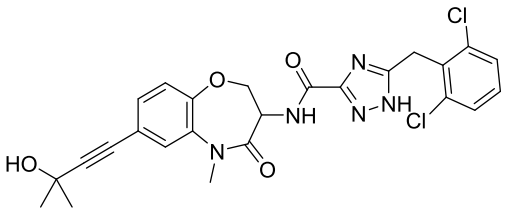


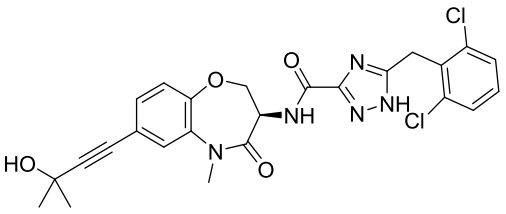


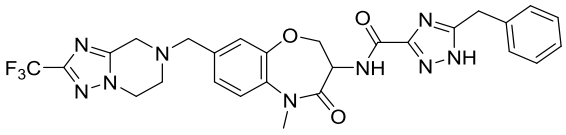


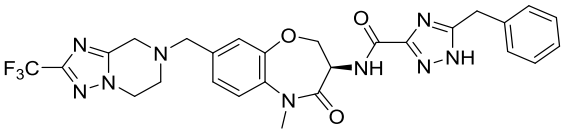


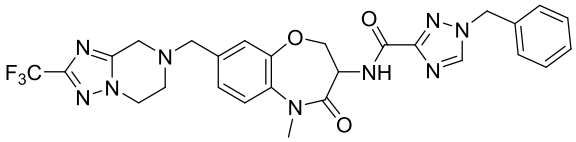


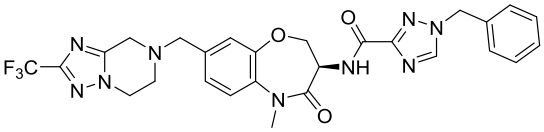


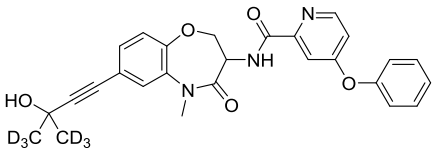


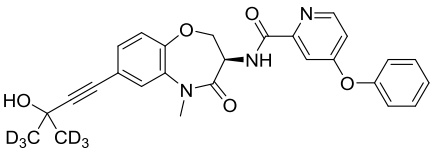


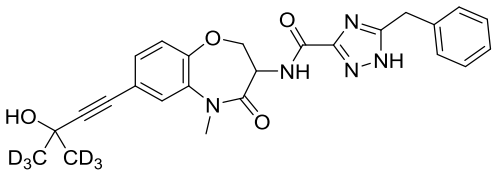


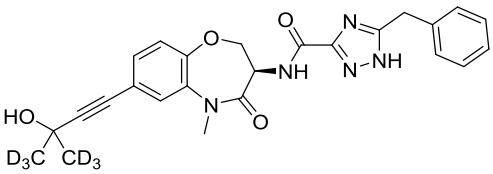


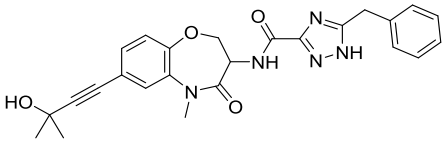


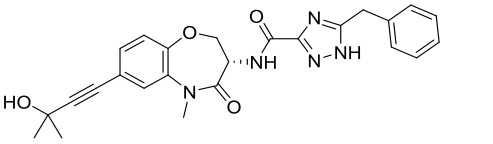


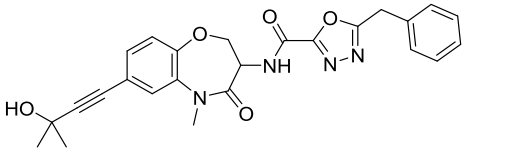


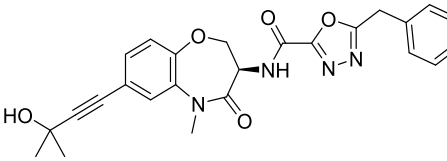


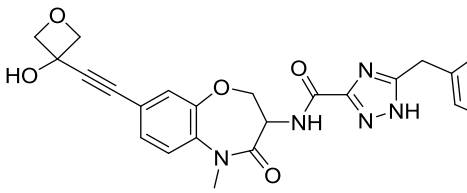


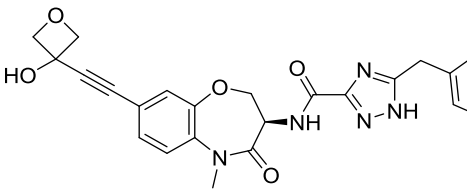




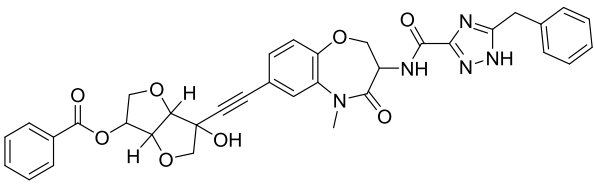


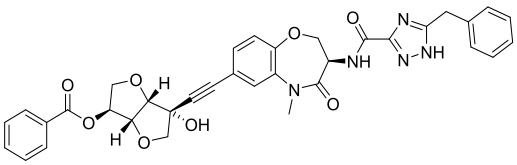


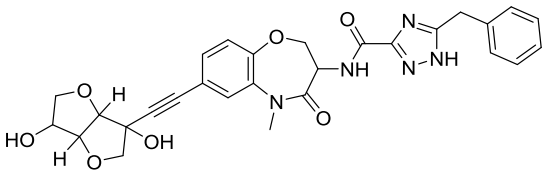


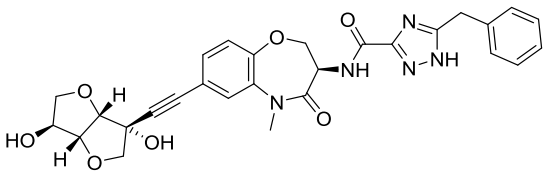


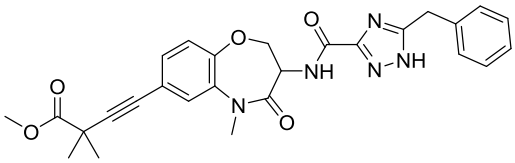


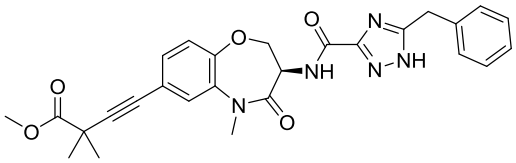


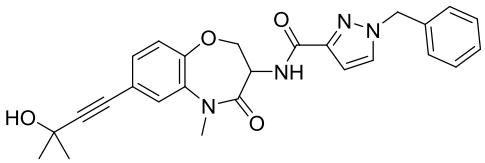


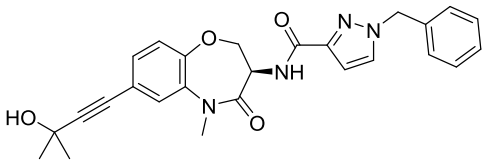


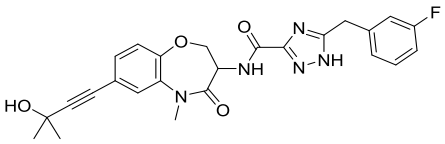


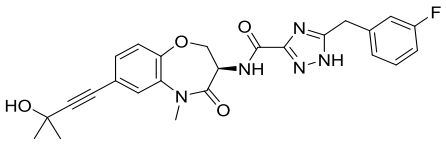


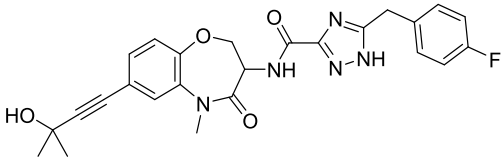


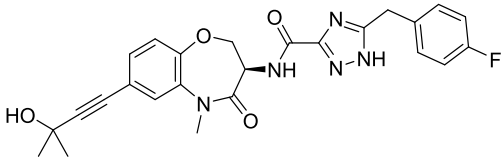


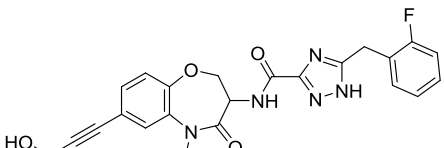


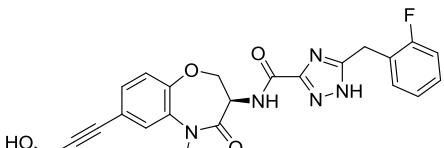


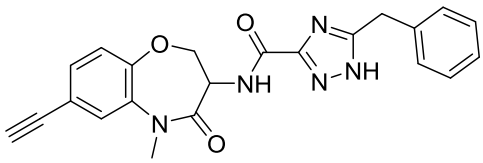


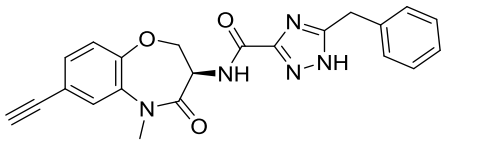




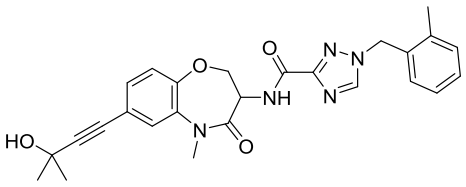
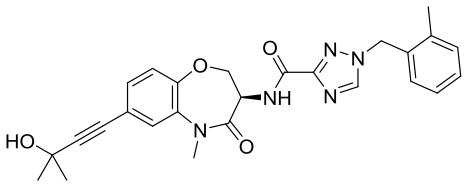
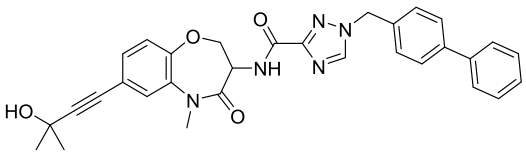
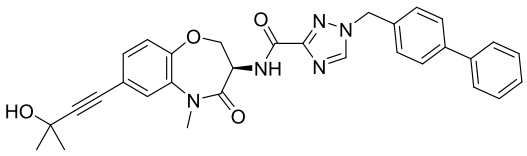
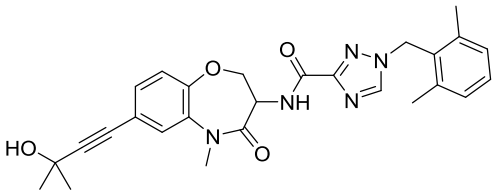
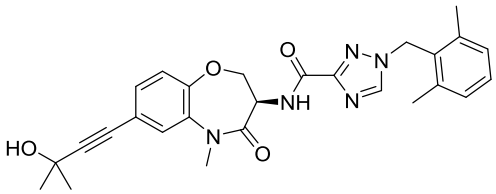
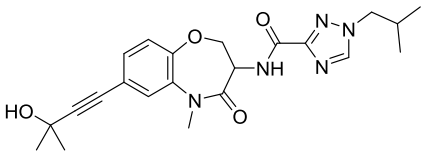
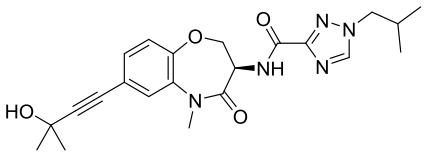
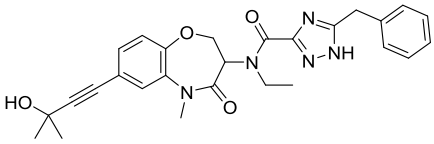
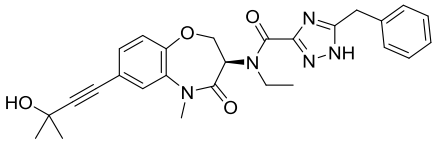
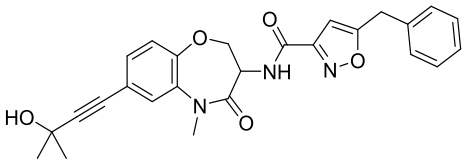
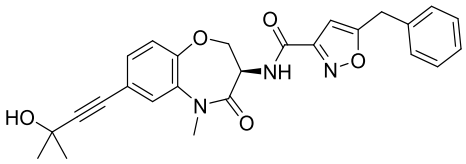
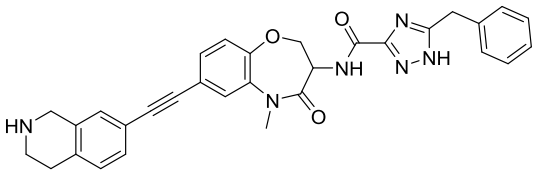
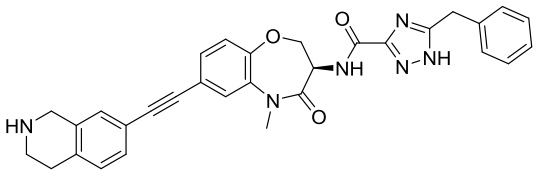
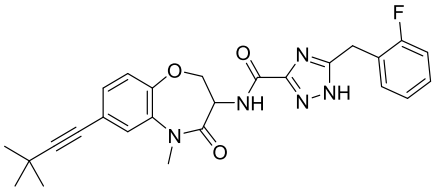
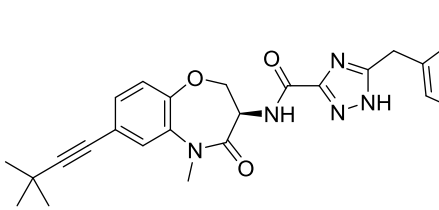


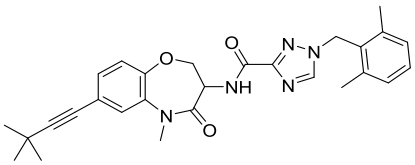


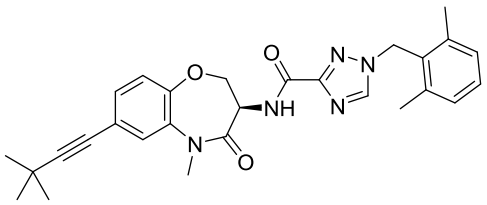


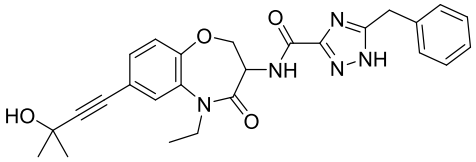


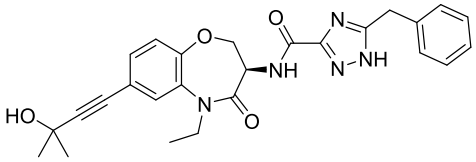


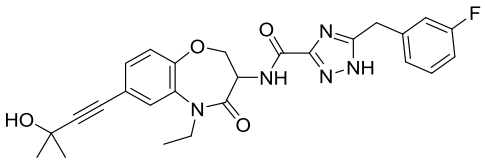

















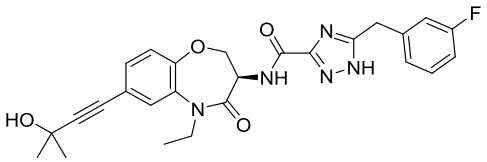


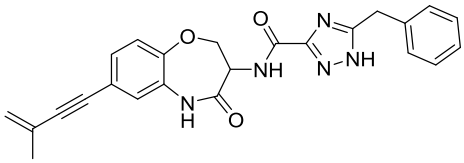


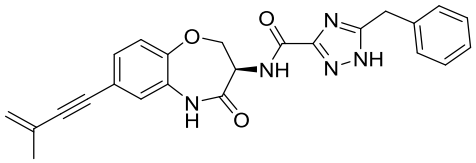


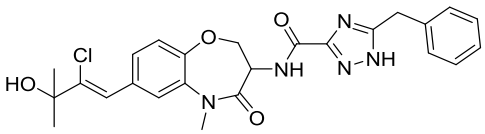


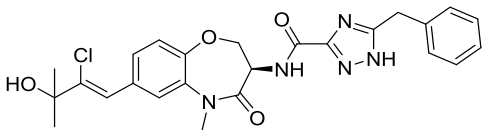


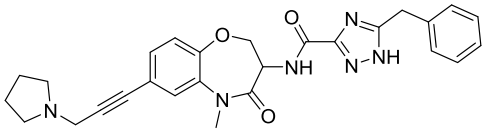


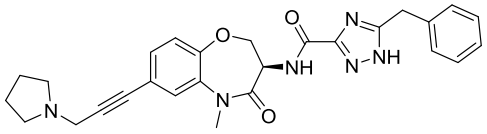


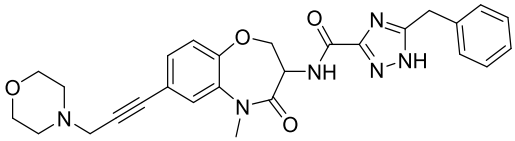


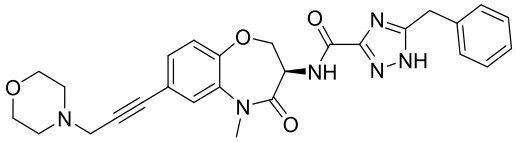


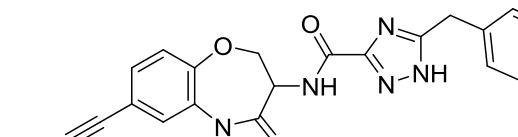


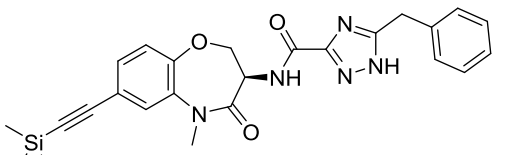






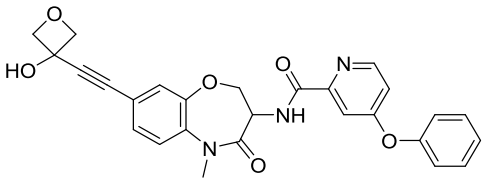


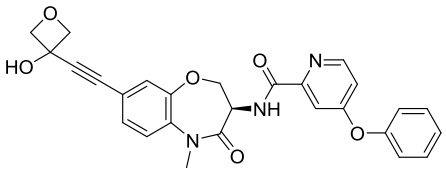


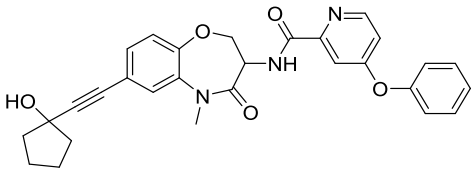


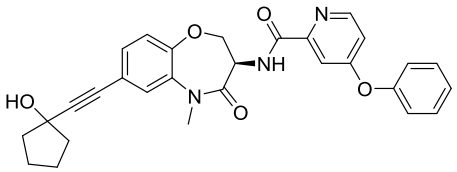


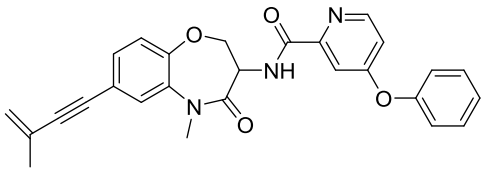


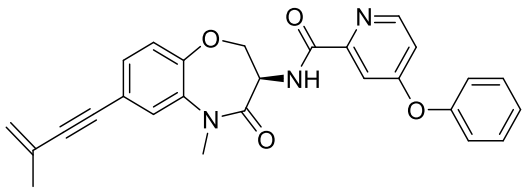


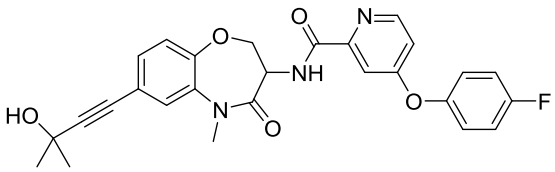


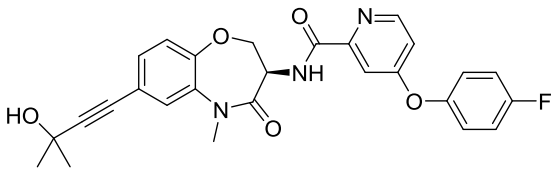


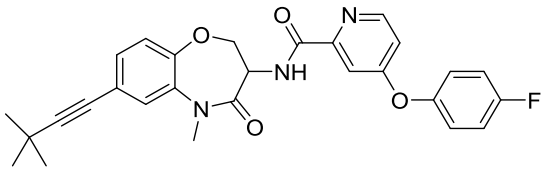


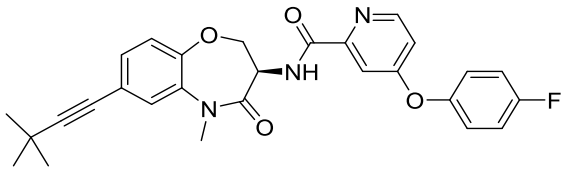


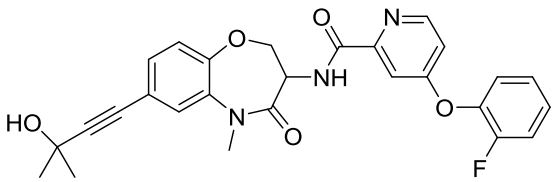


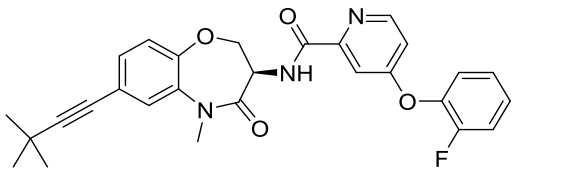


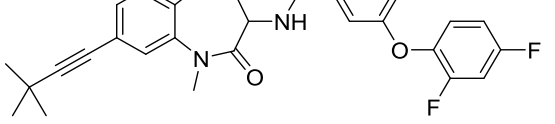


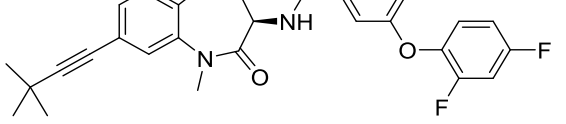


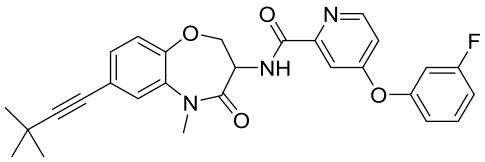
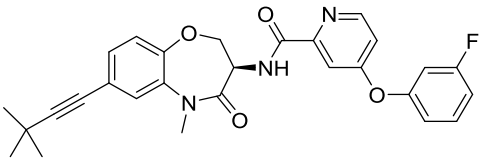
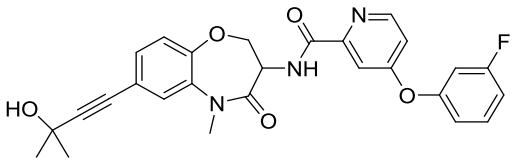
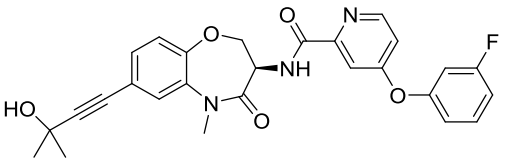
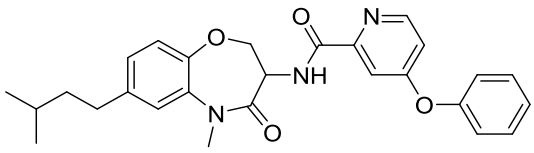
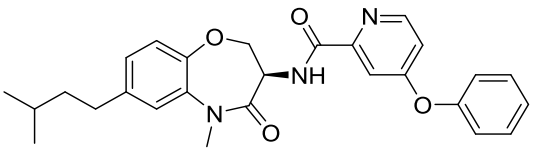
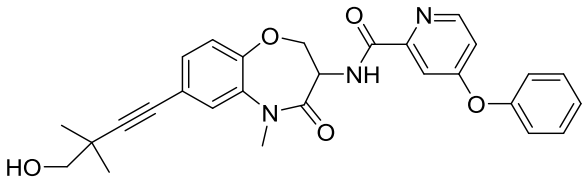
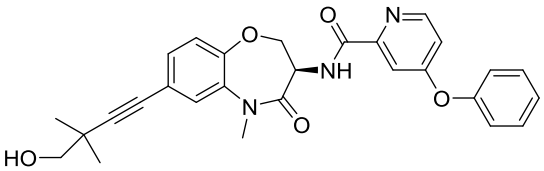
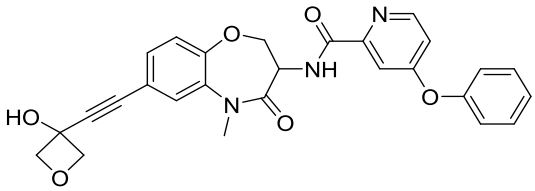
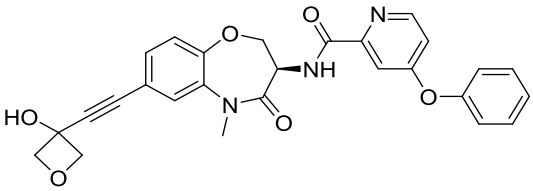
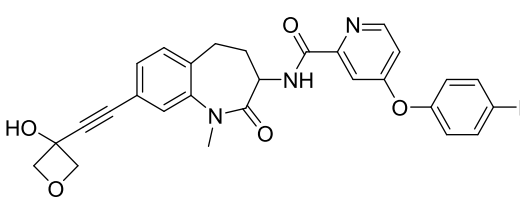
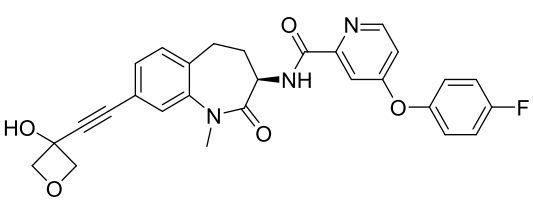
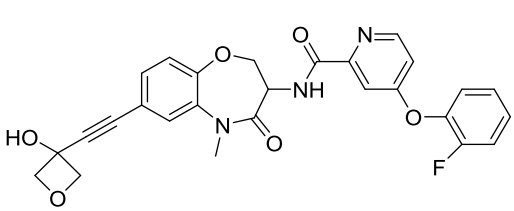
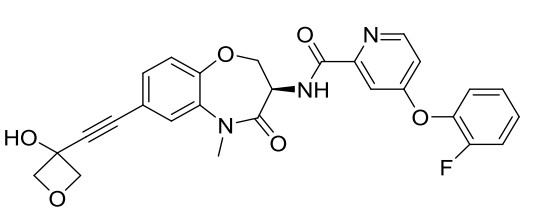
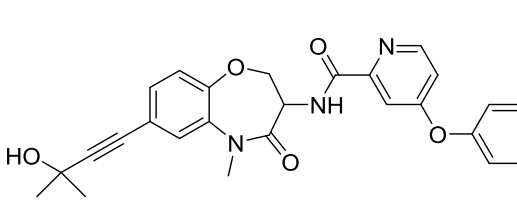
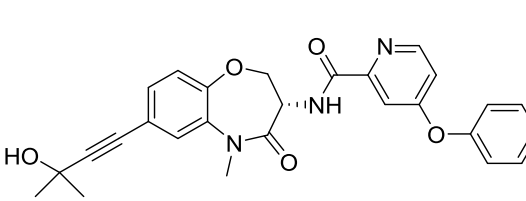




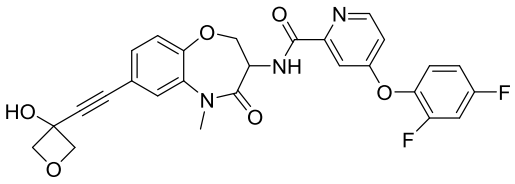
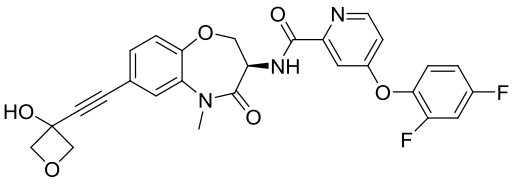
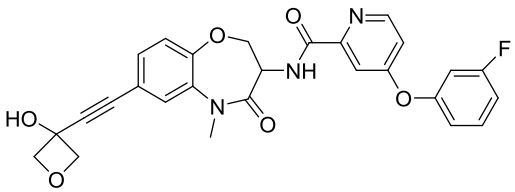
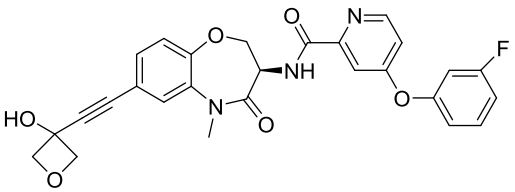
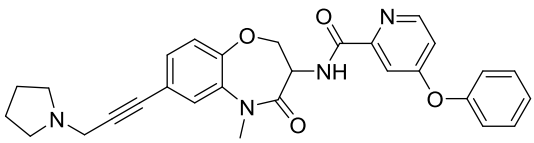
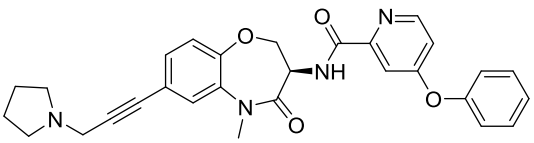
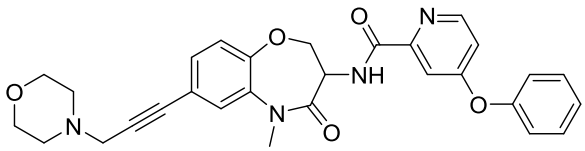
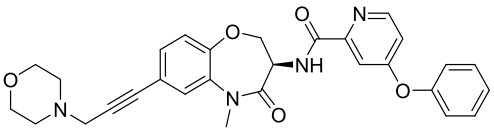
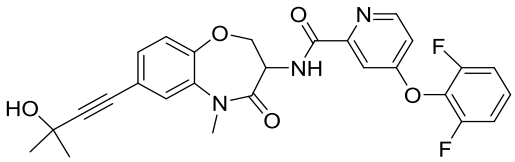
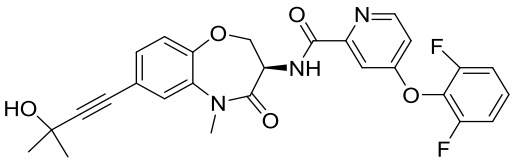
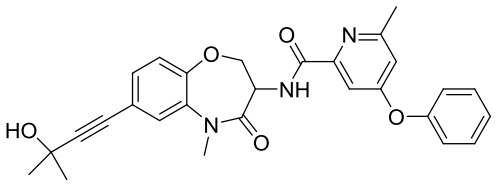
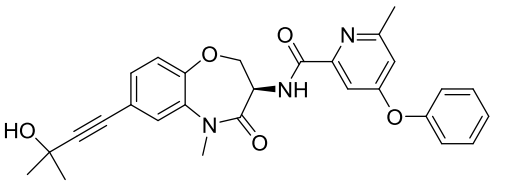
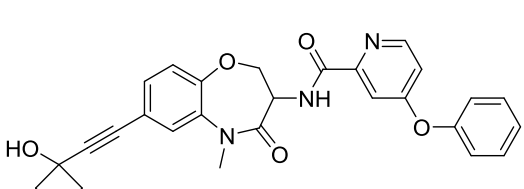
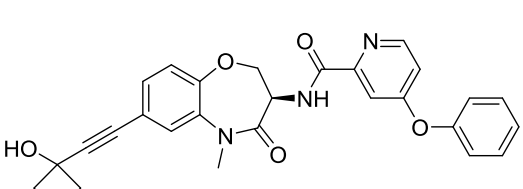
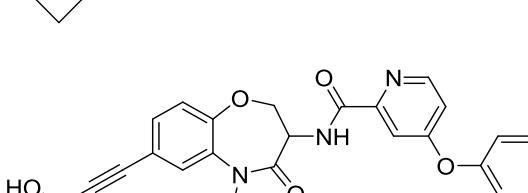
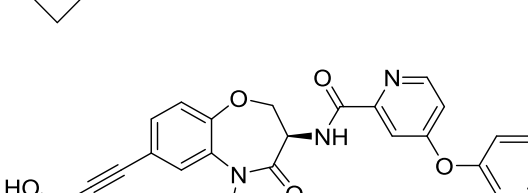
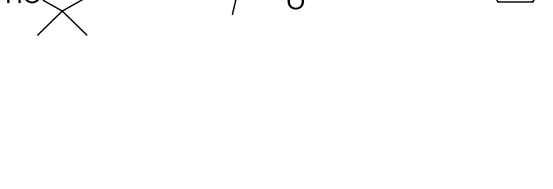
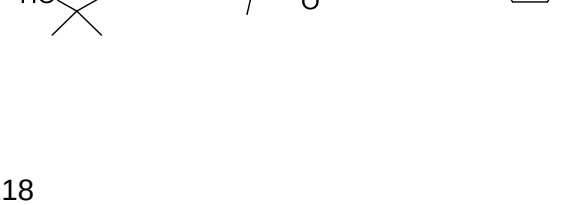


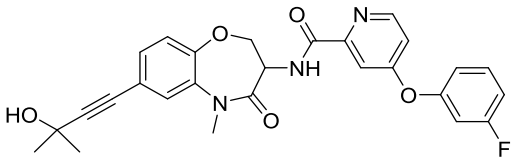


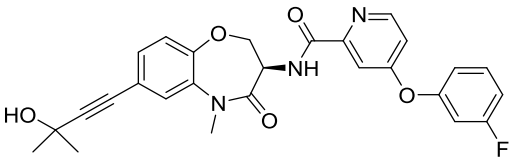


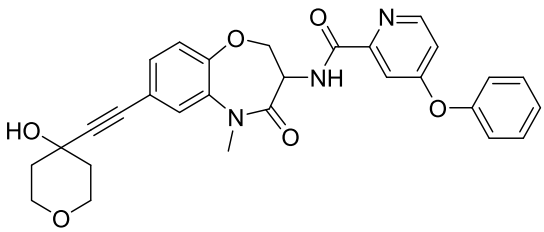

















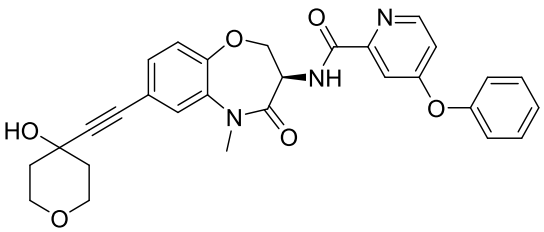


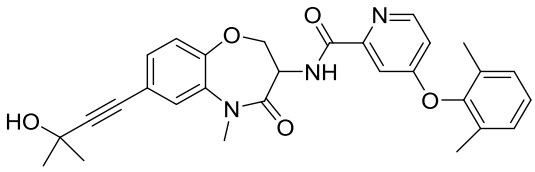



















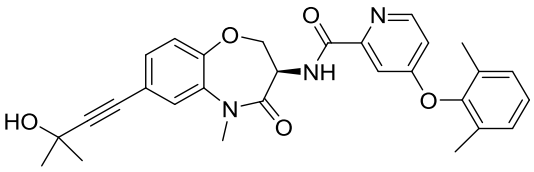


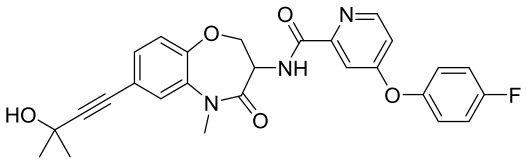


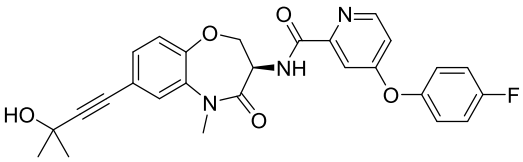


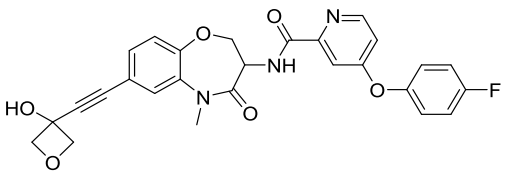


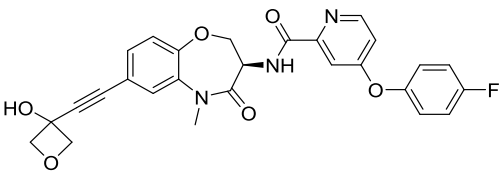


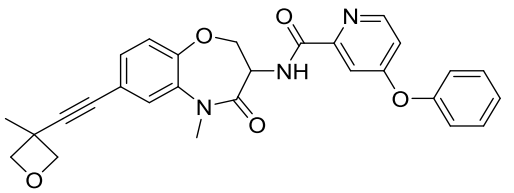


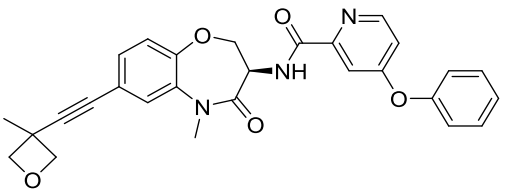


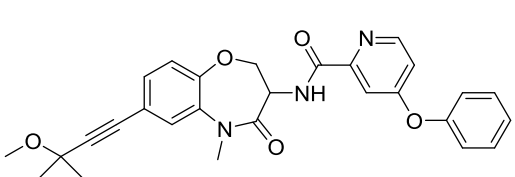


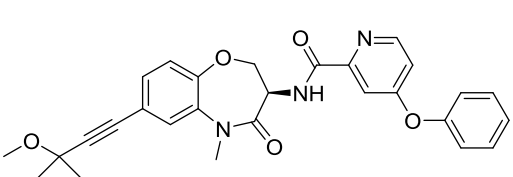


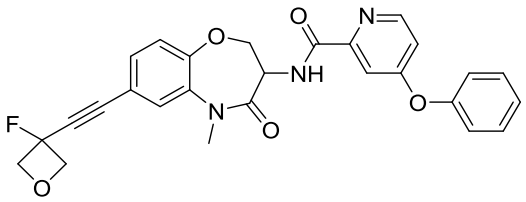


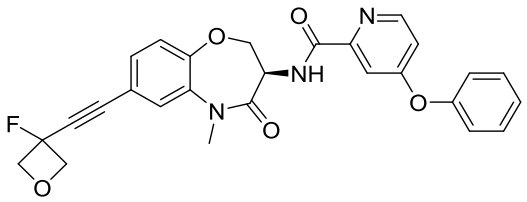


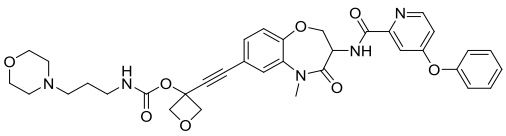


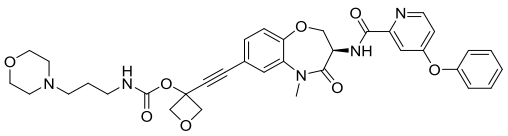


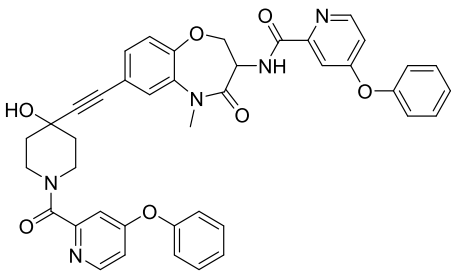


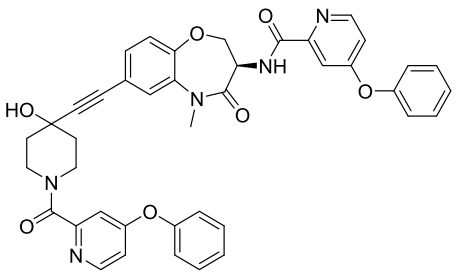


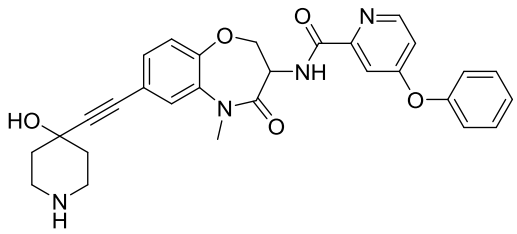


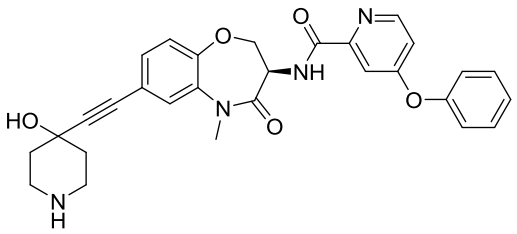


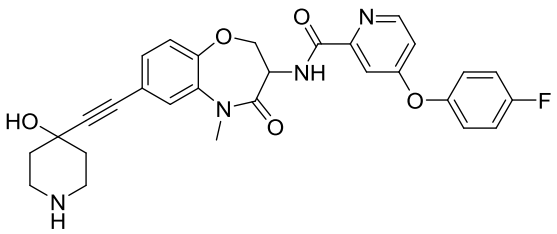


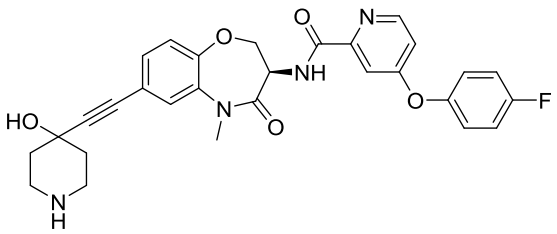


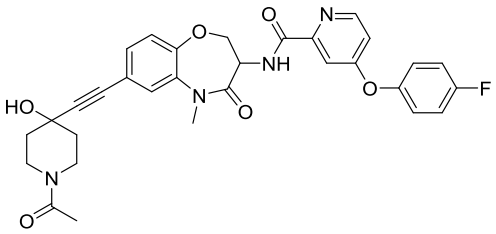


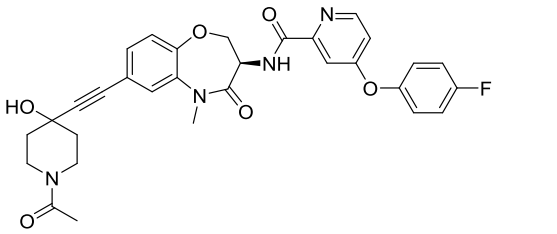


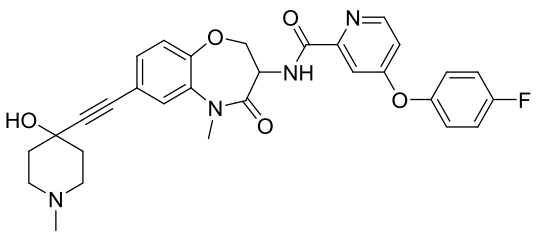


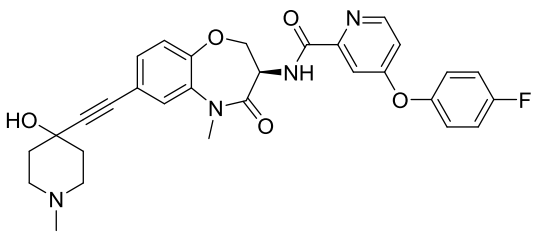


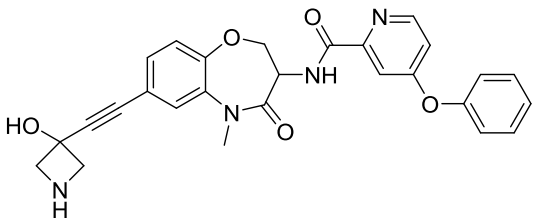


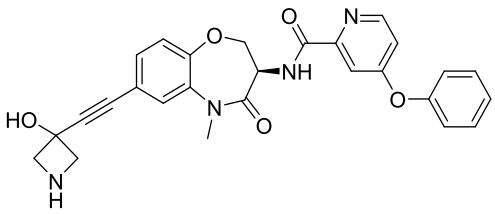


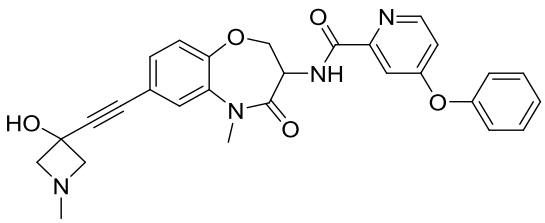


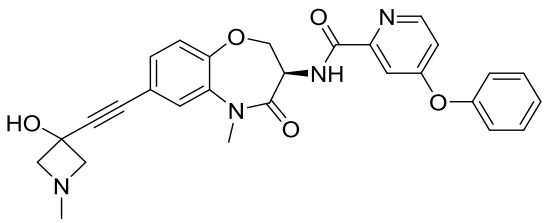


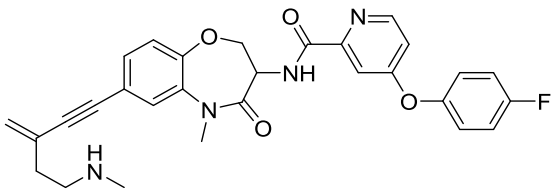


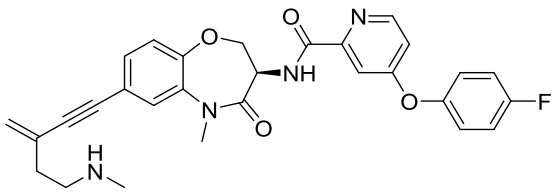


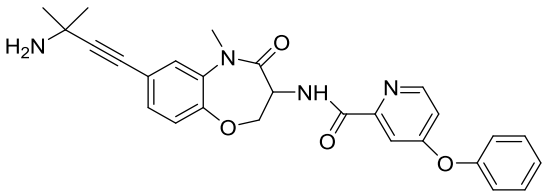


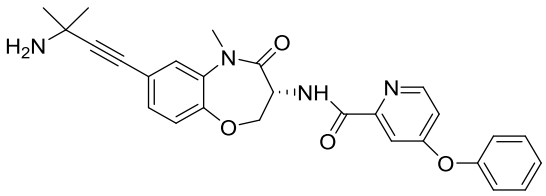


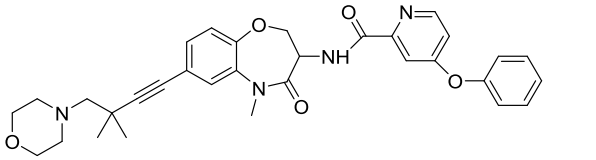


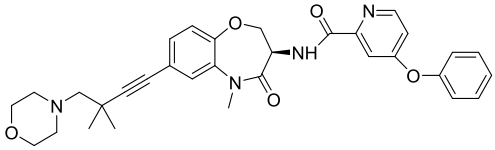


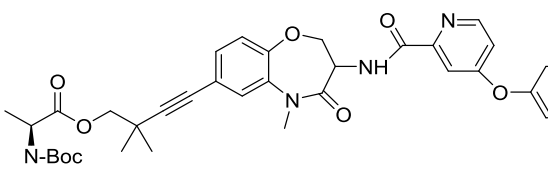


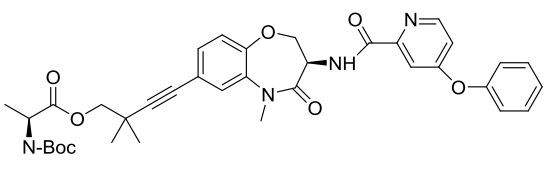


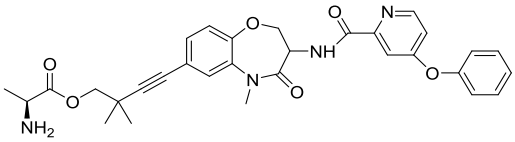


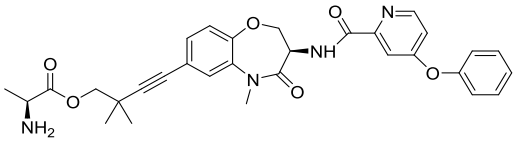


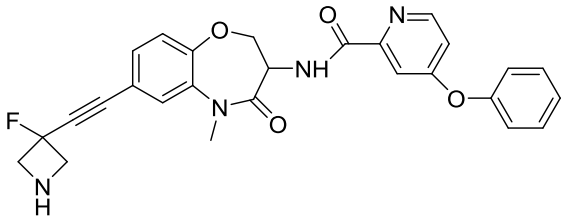


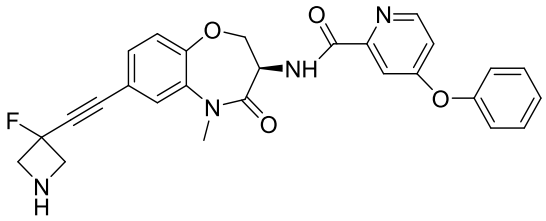


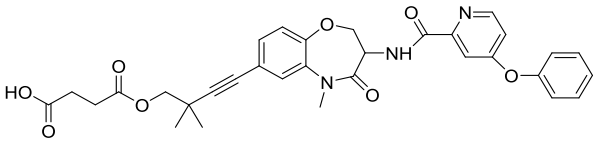


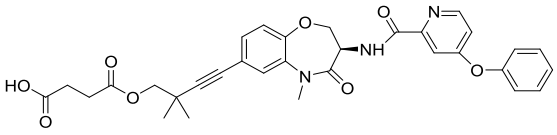


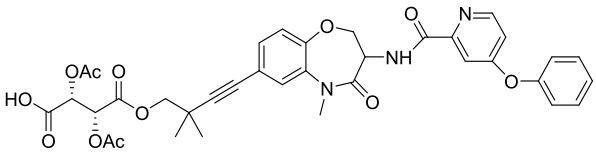


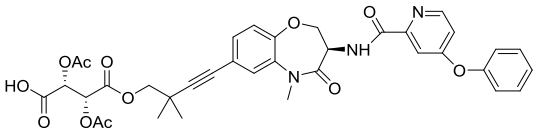


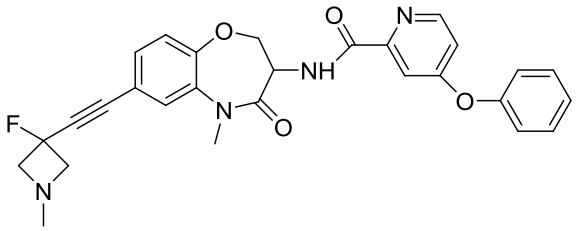


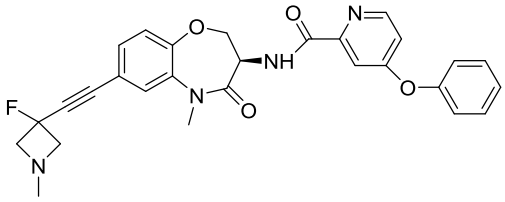


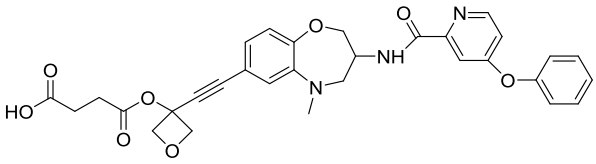


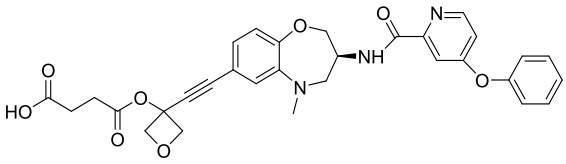


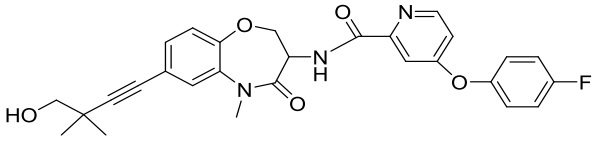


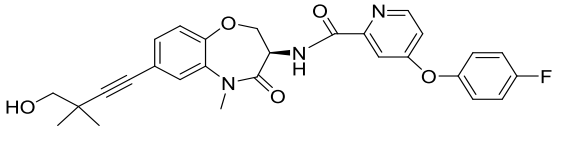




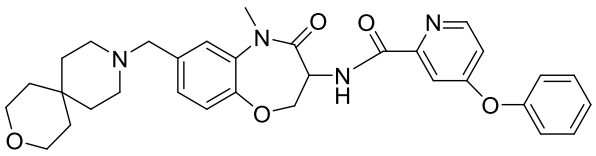


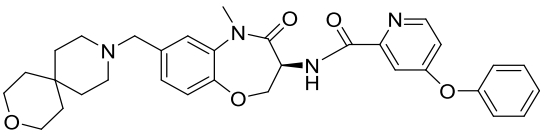


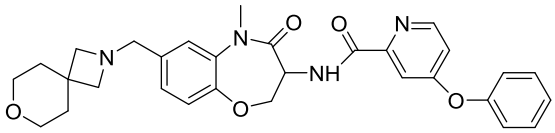


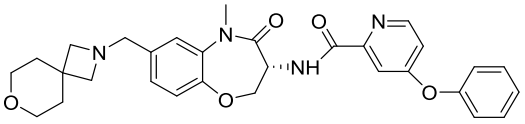


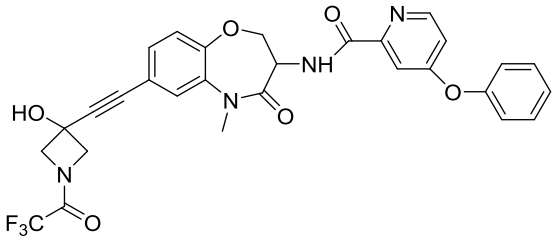


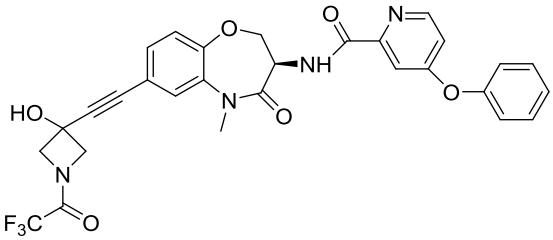


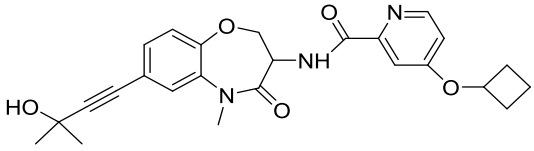


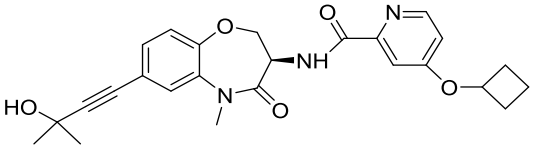


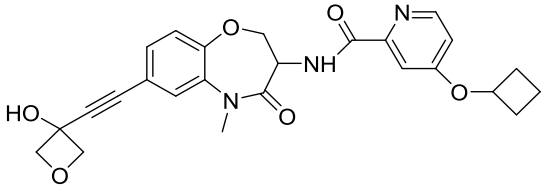


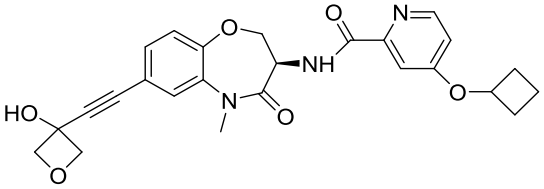


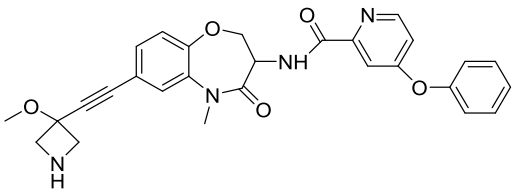


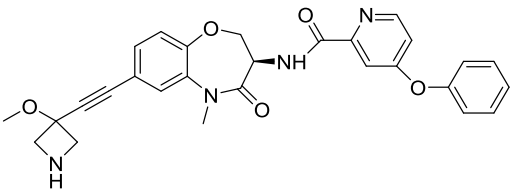


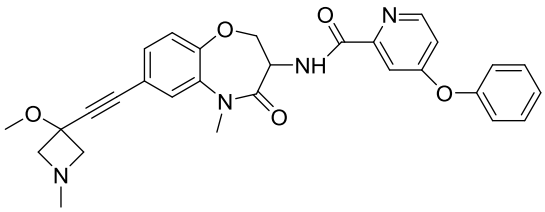


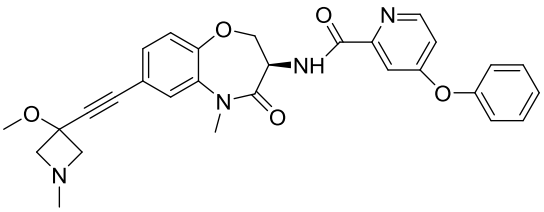


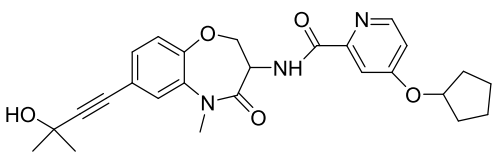


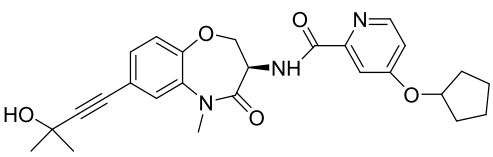


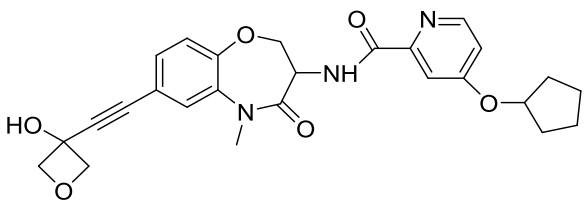


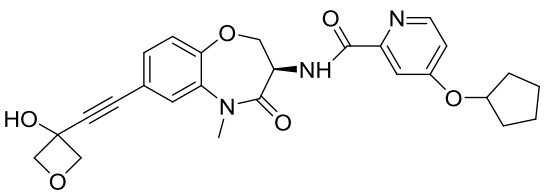


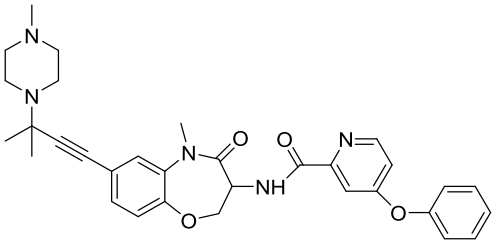


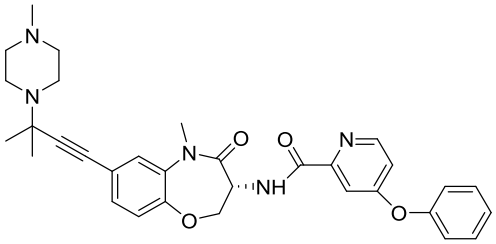


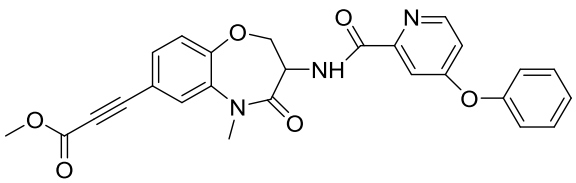


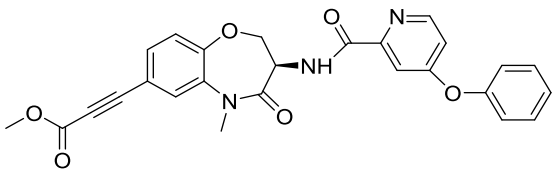


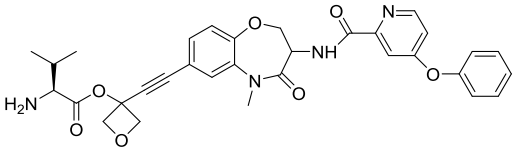


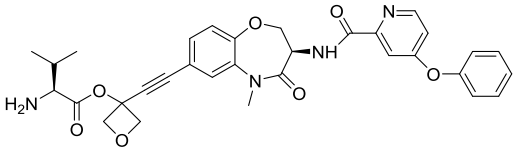


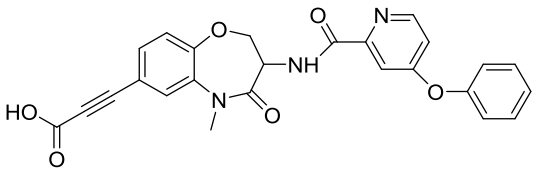


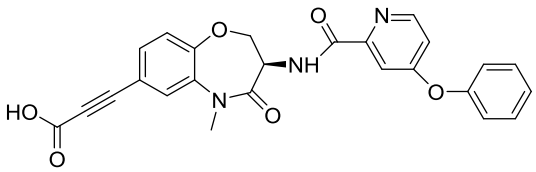


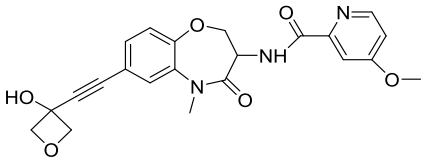


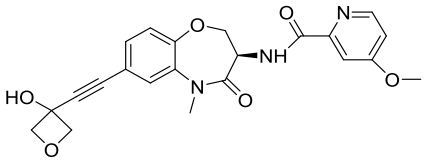


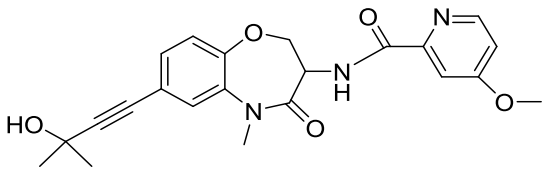


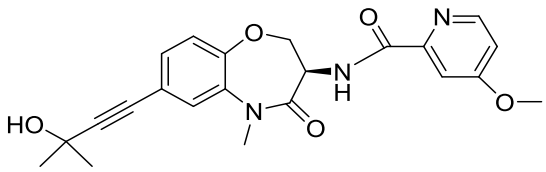


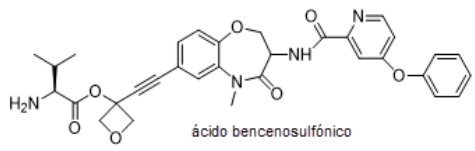


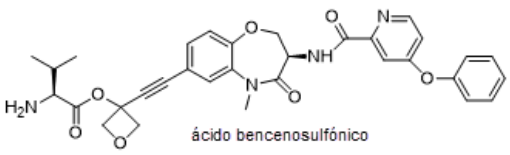


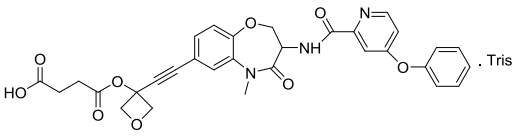


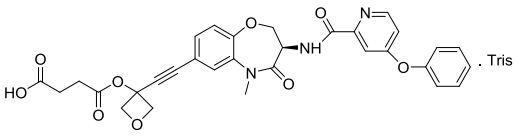


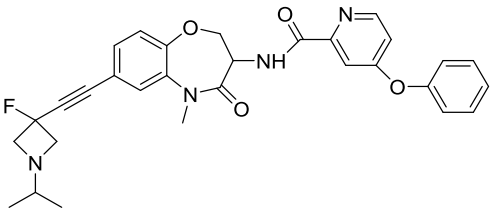


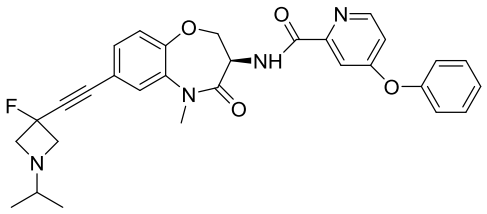

ácido bencenosulfónico

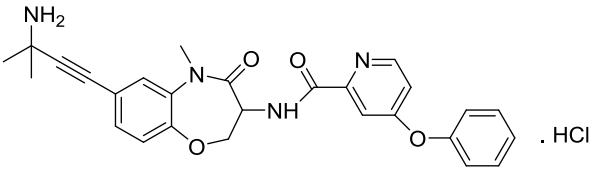

ácido bencenosulfónico

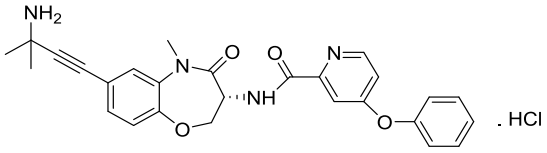

. Tris

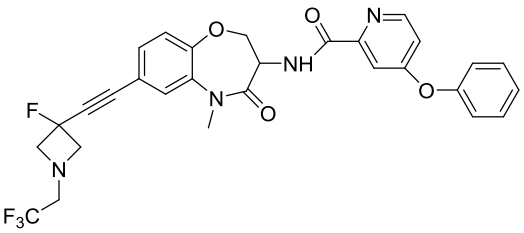

. Tris

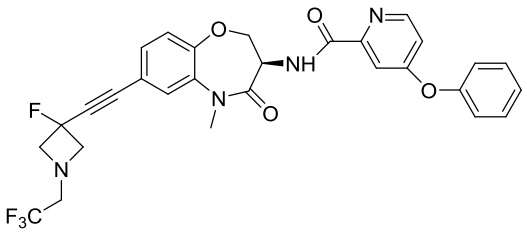


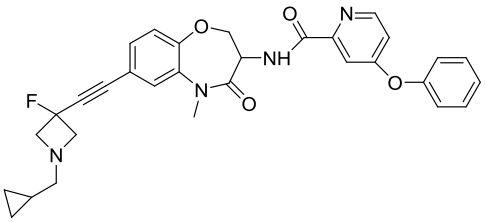


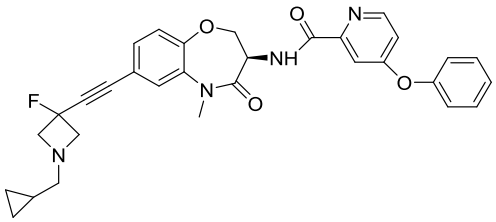

. HCl

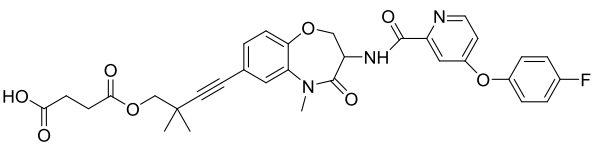

. HCl

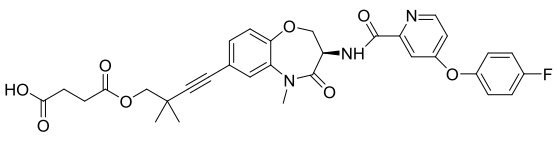


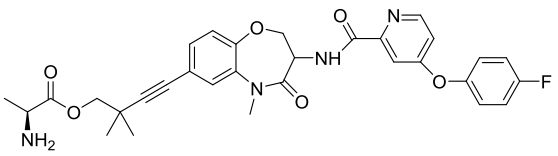


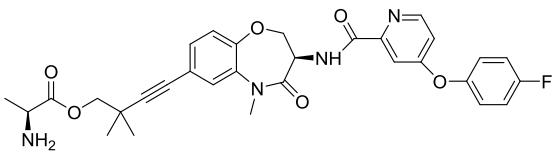


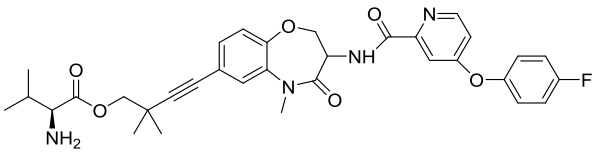


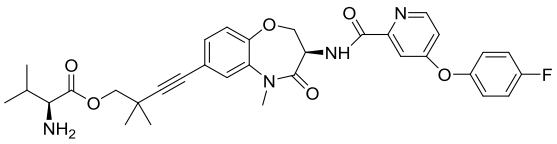


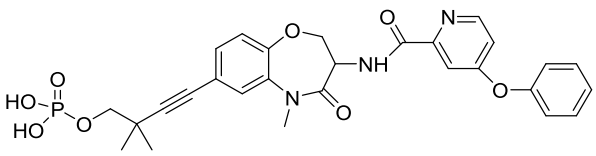


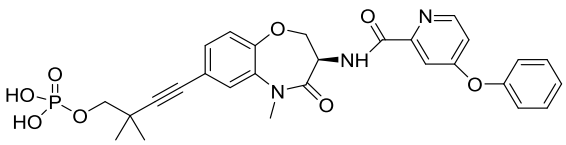


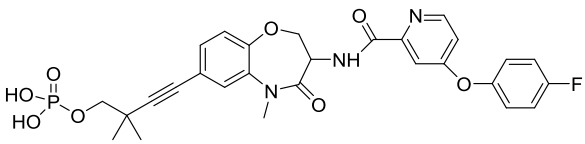


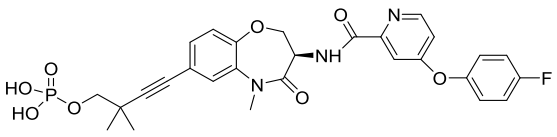


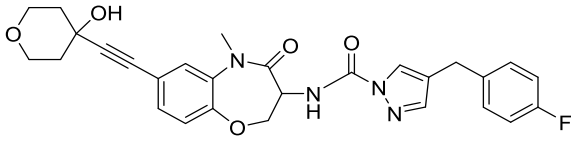


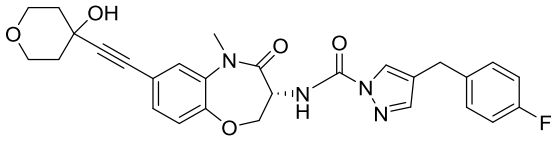


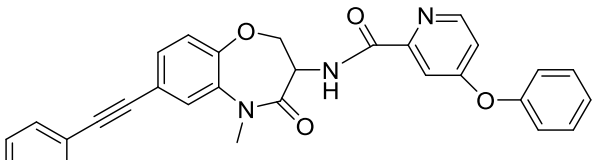


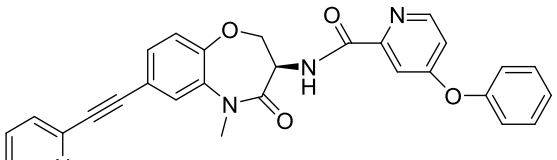


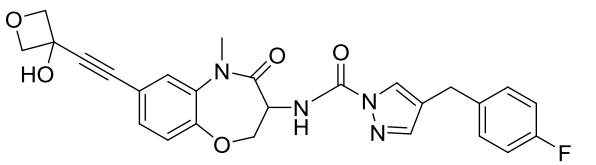


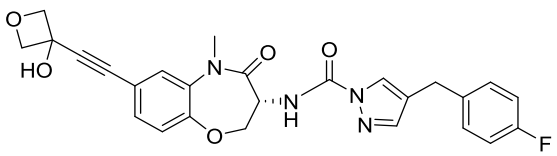


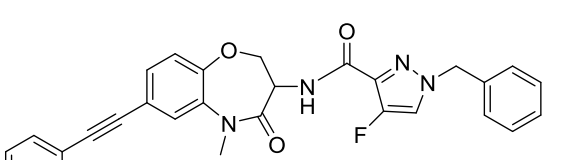


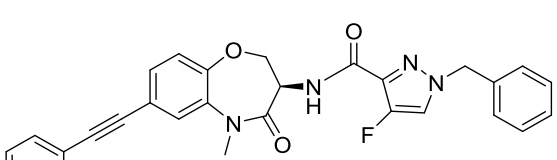


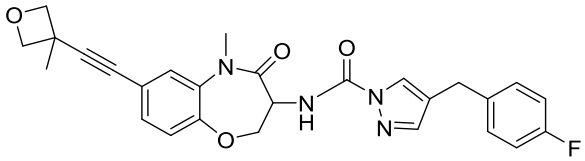


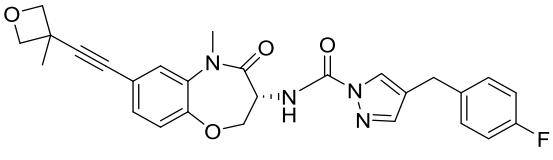


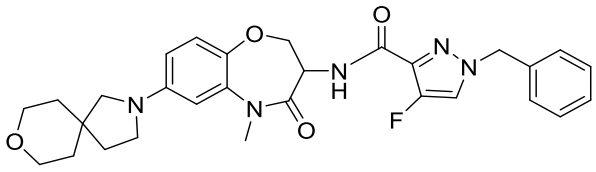


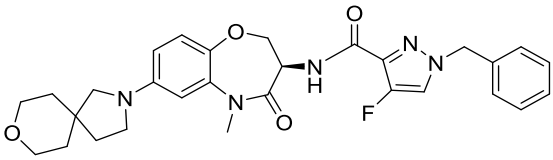


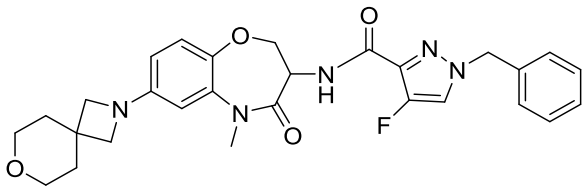


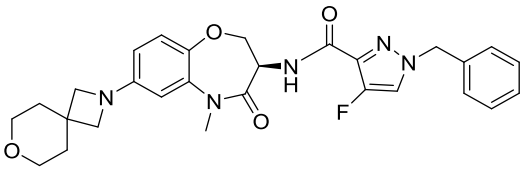


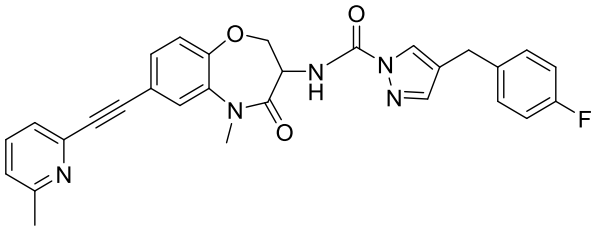


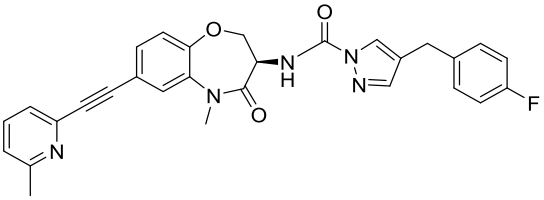


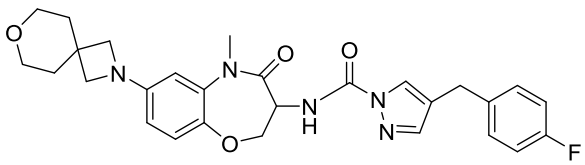


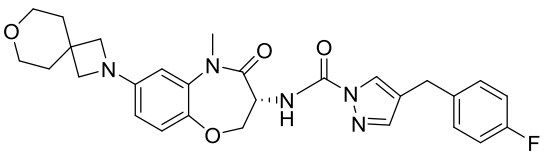


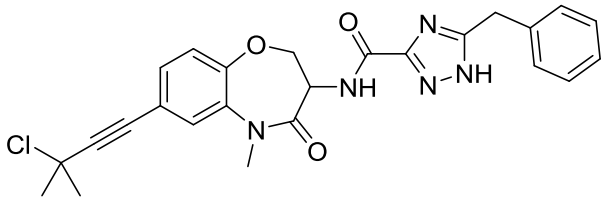


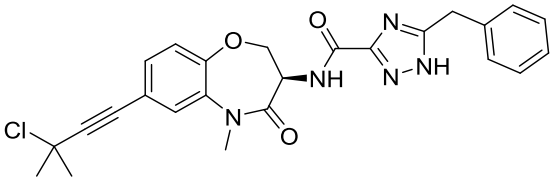


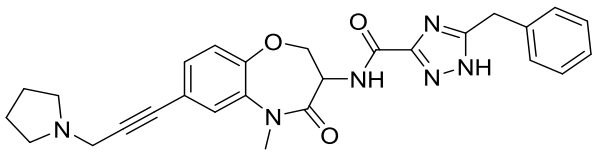


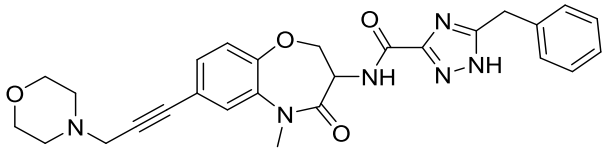


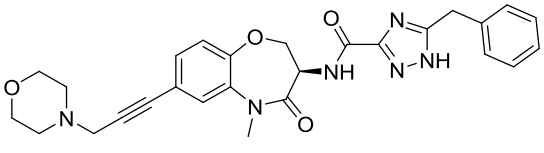


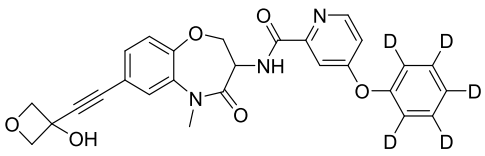


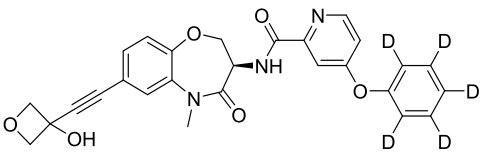


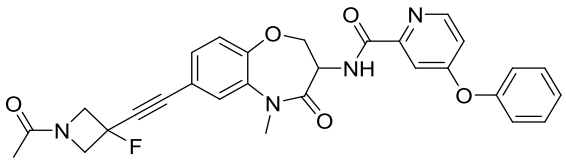


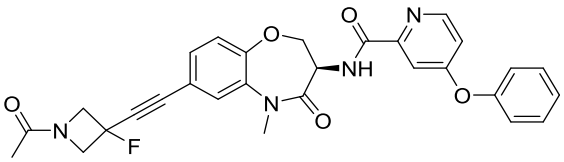


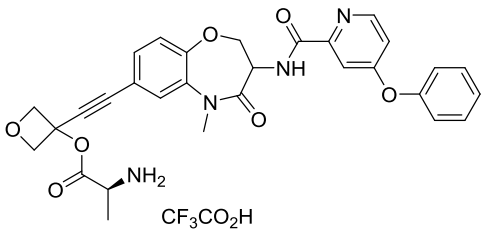


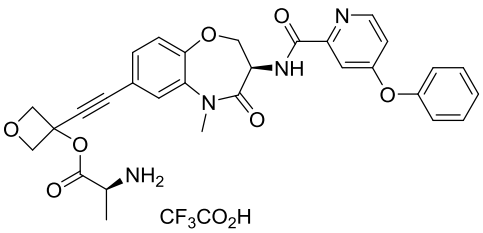


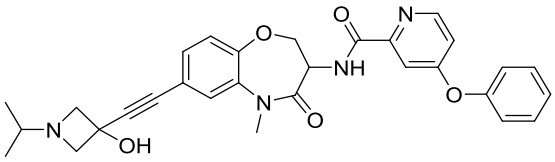


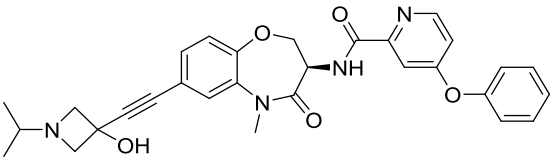


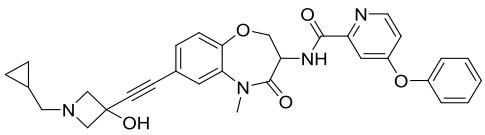


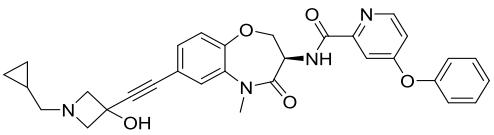


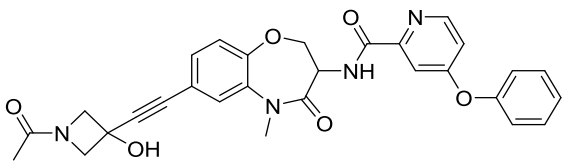


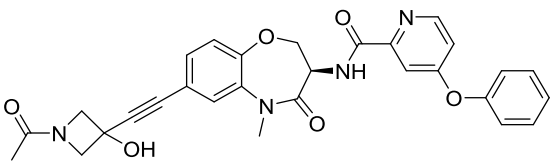


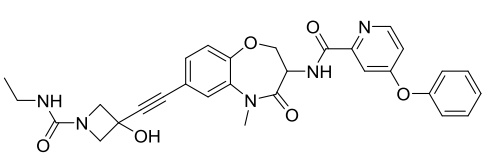


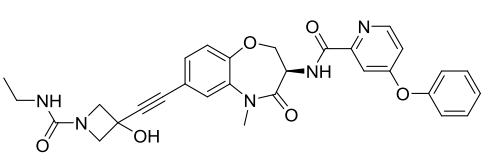


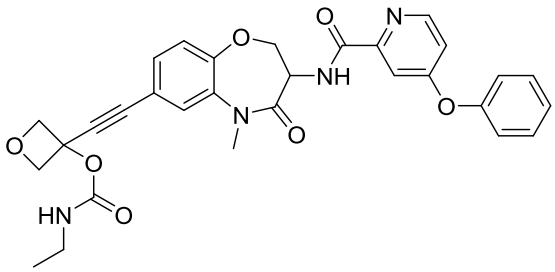


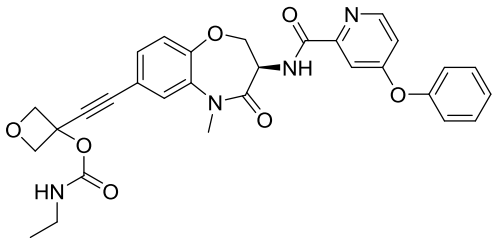


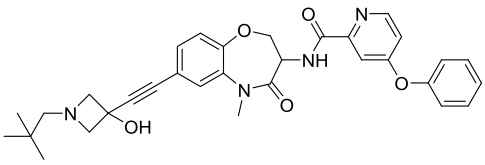


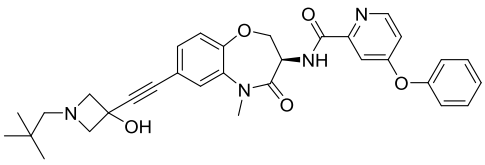


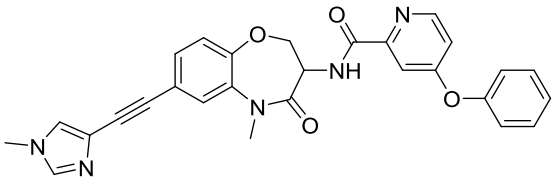


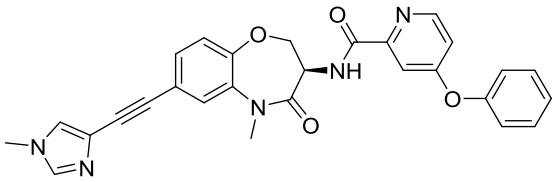


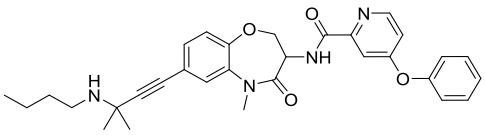


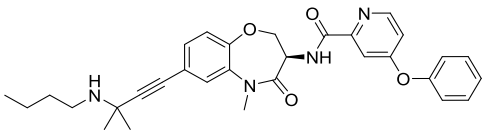


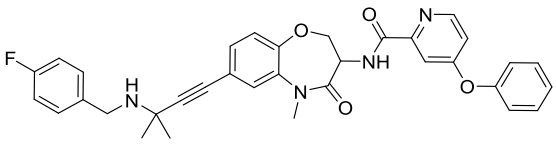


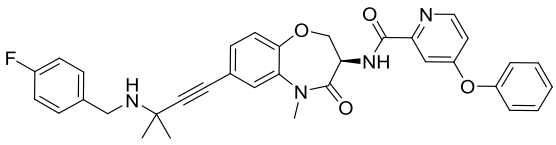


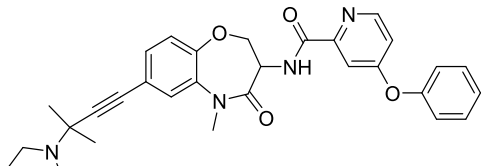


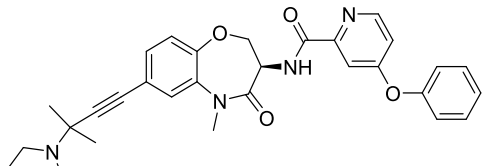


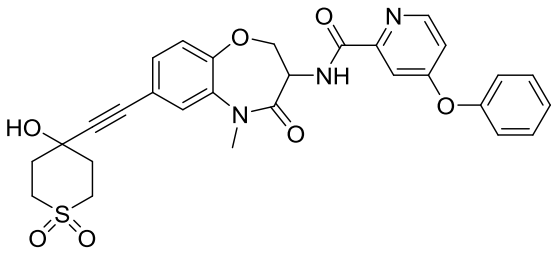


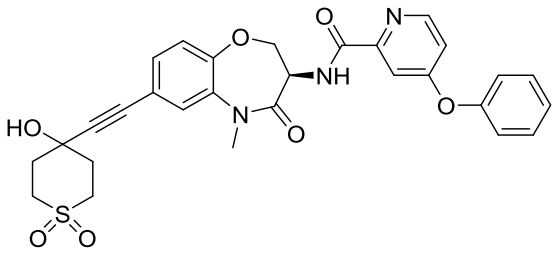


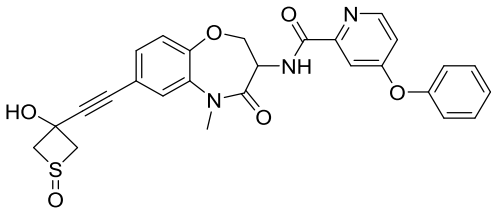


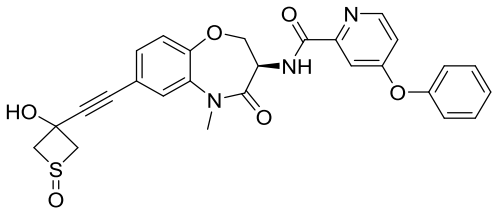


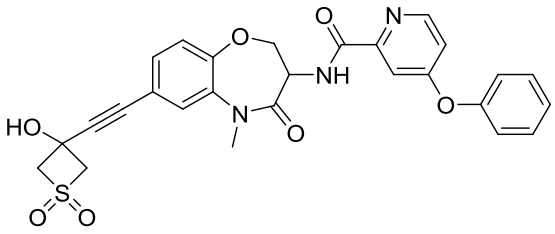


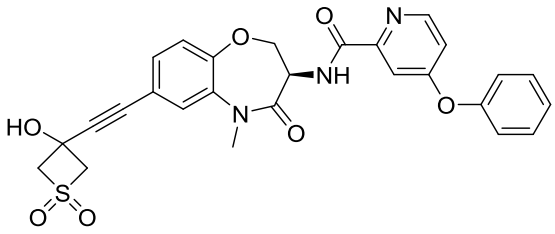


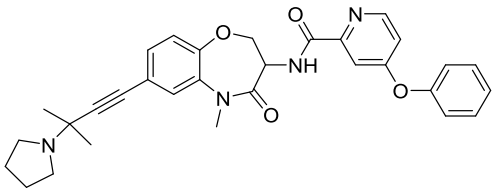


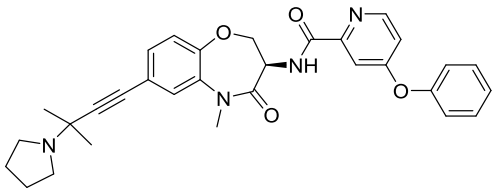


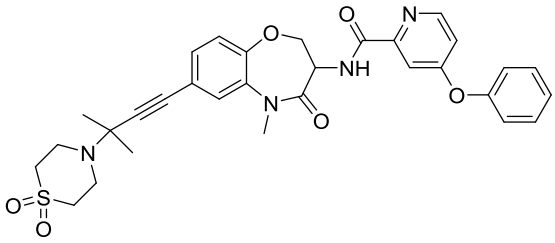


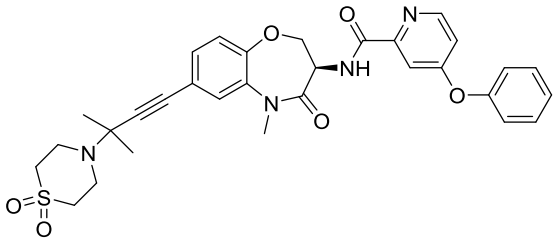


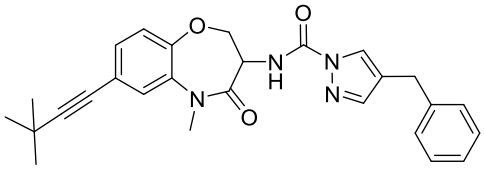


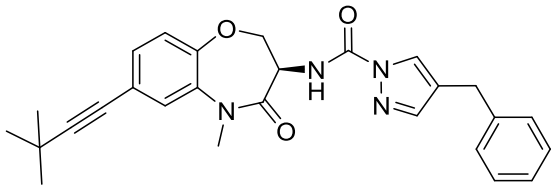


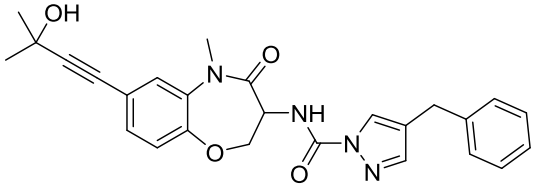


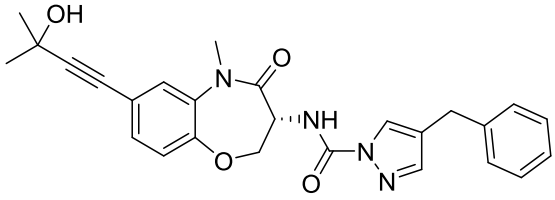


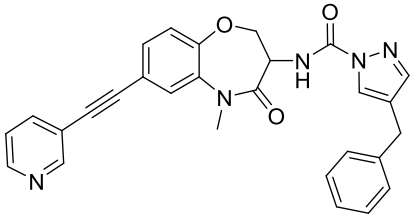


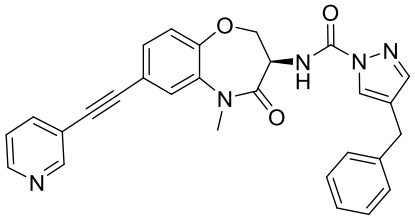


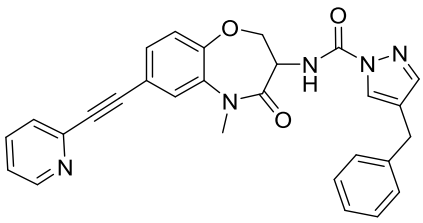


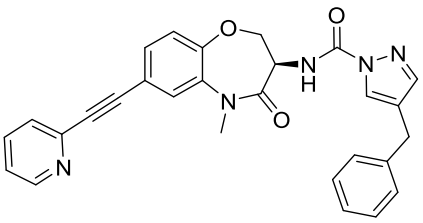


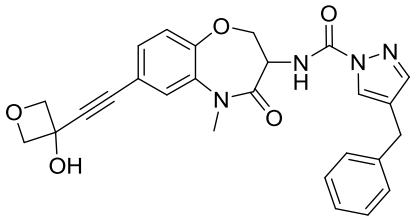


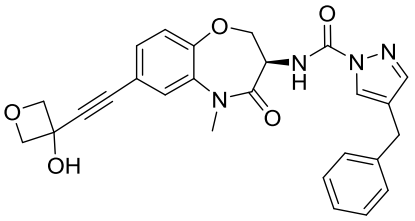


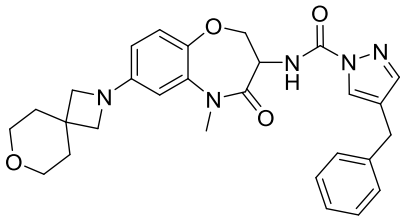


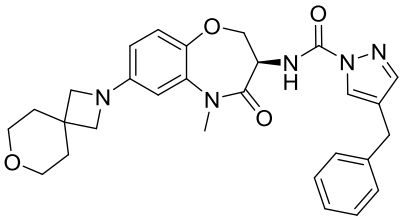


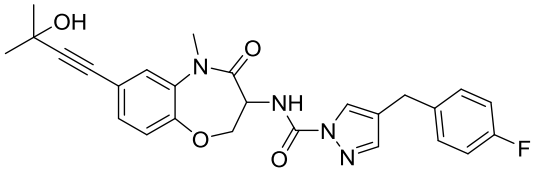


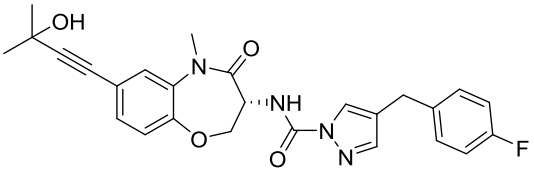


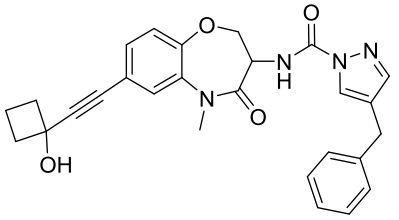


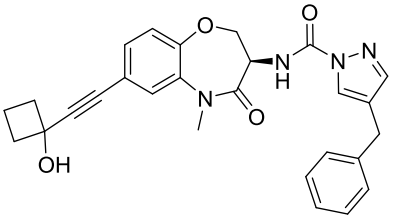


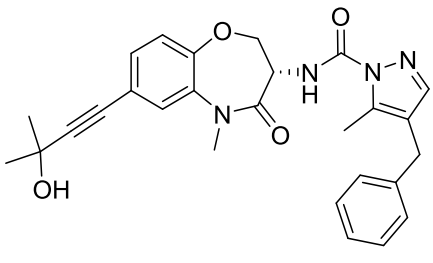


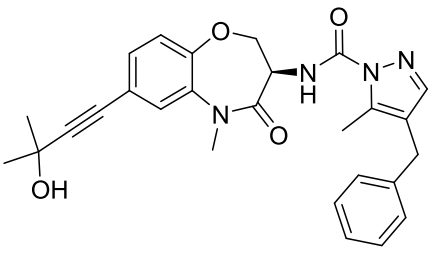


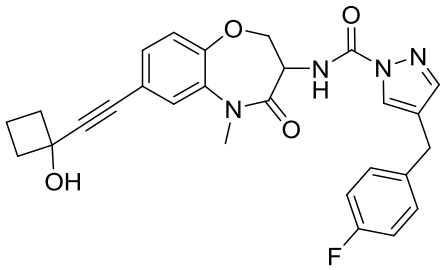


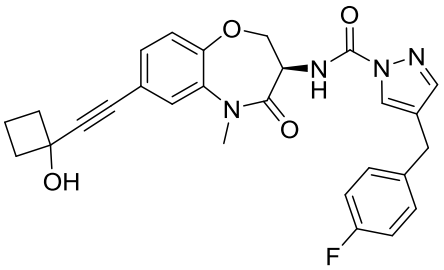


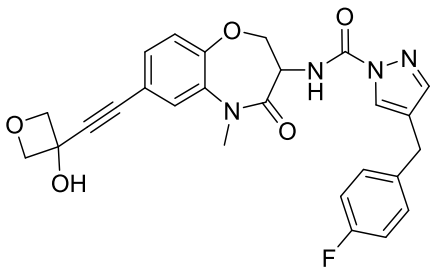


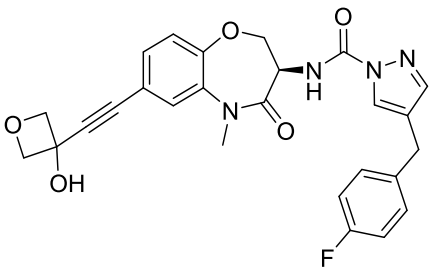


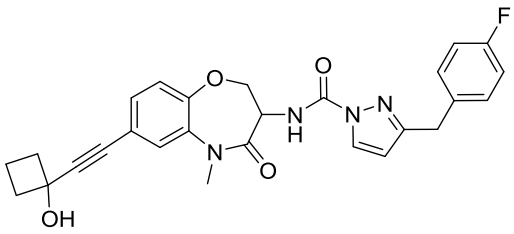


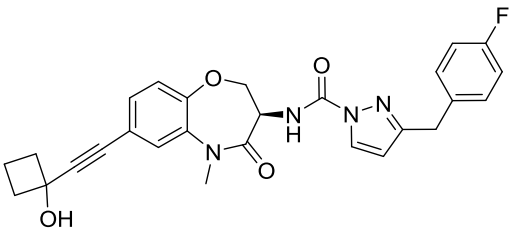


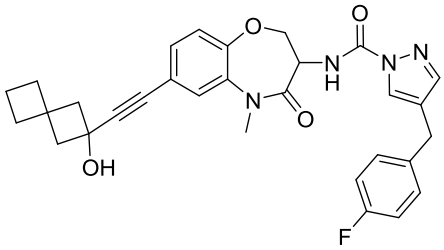


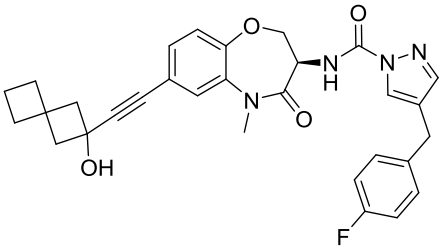


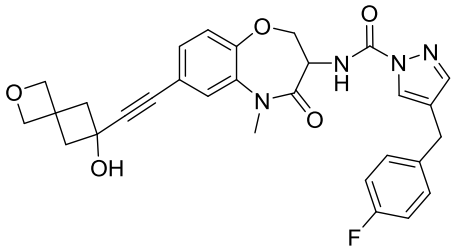


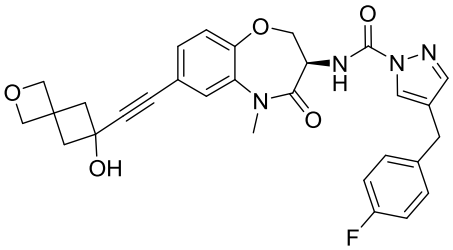


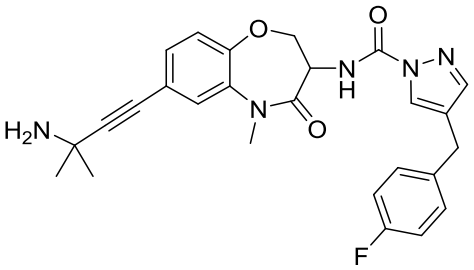


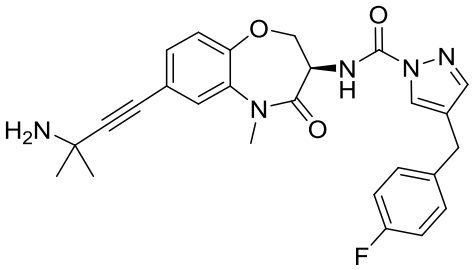


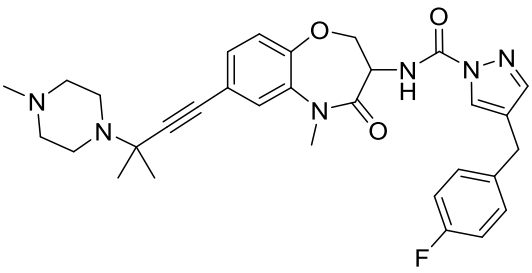


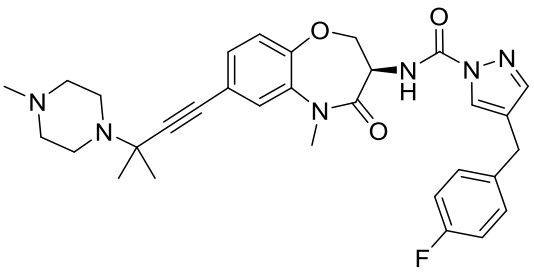


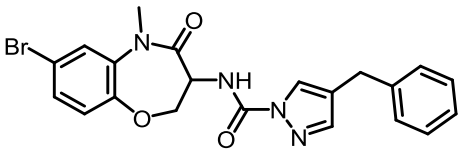


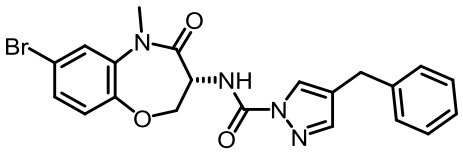


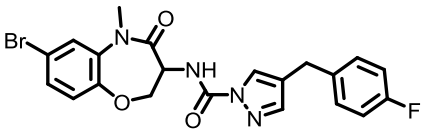


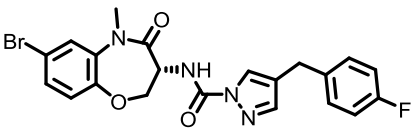


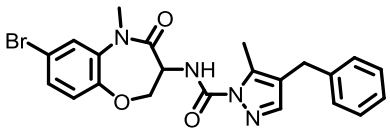


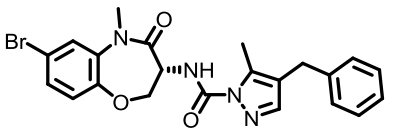


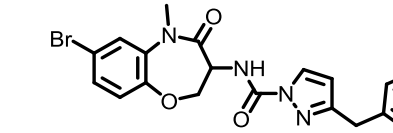


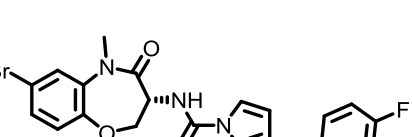


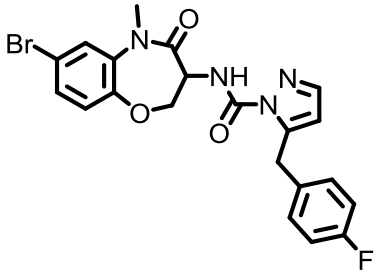


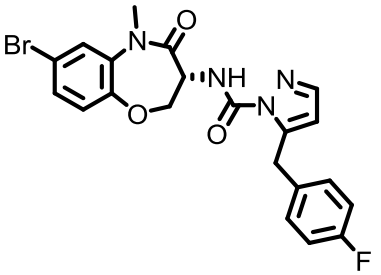


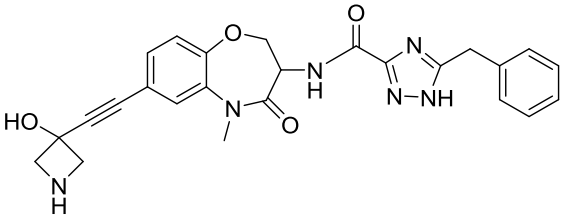


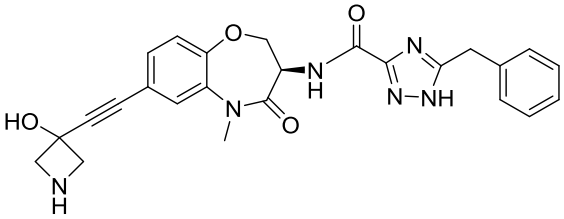


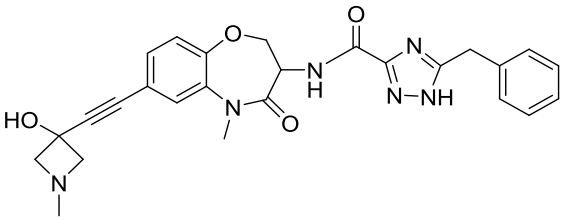


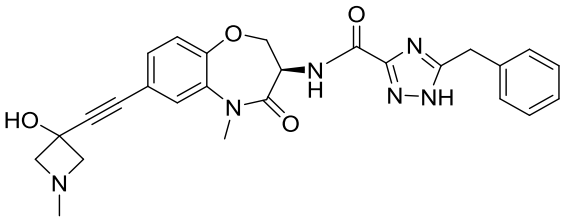


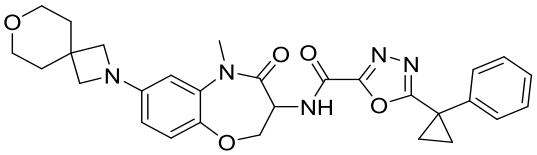


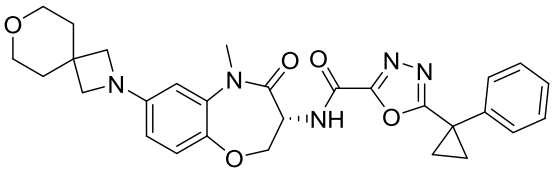


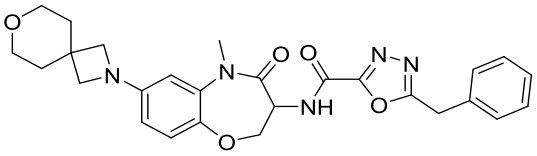


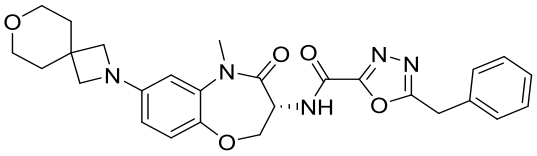


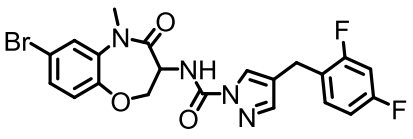


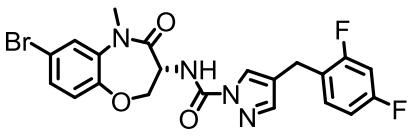


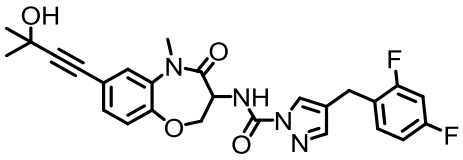


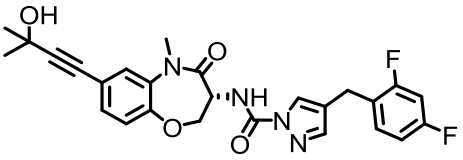


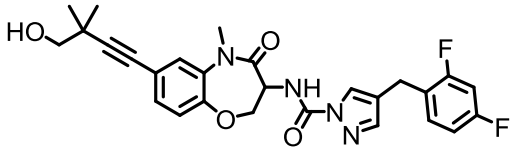


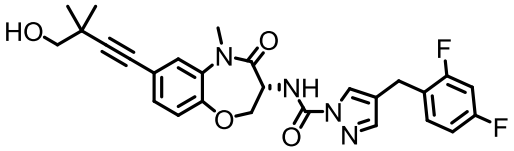


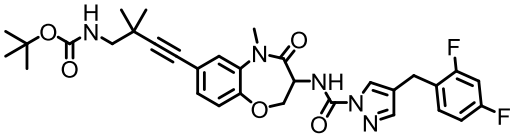


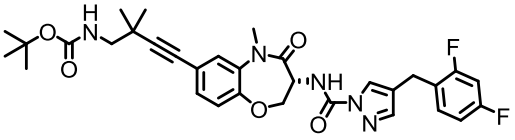


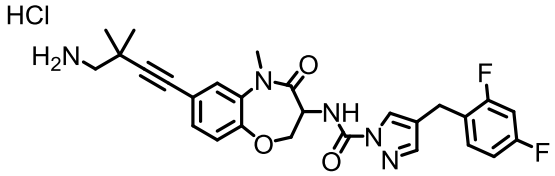


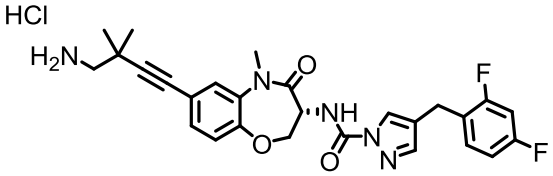


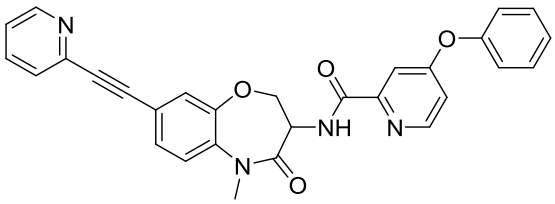


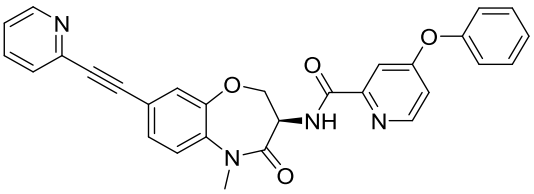


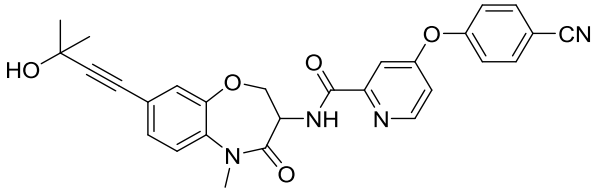


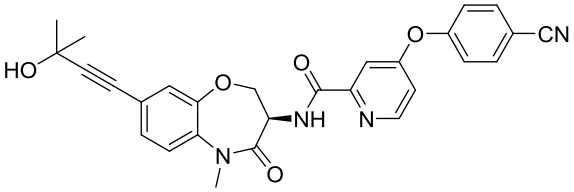


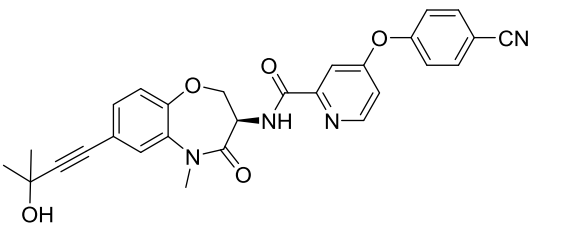


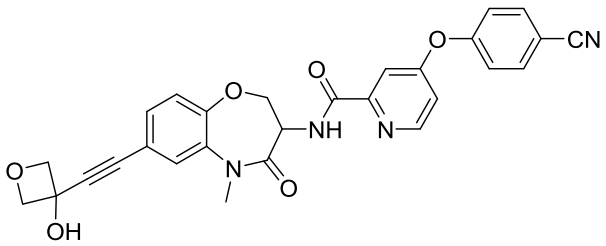


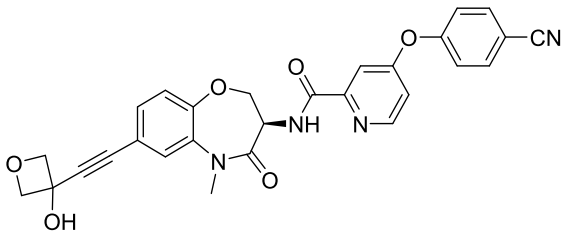


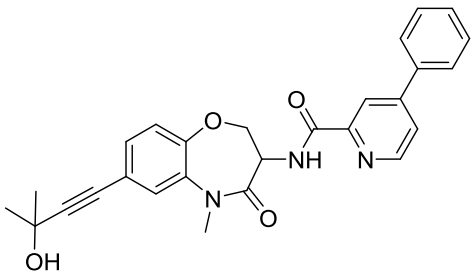


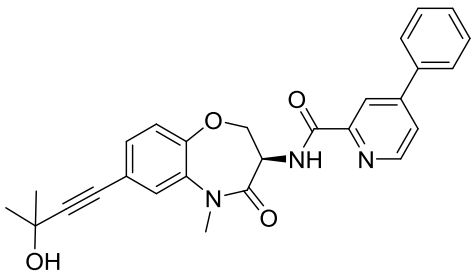


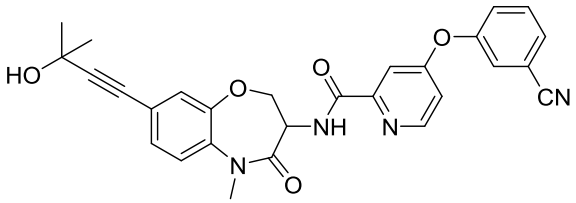


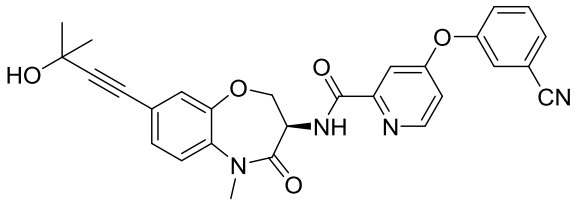


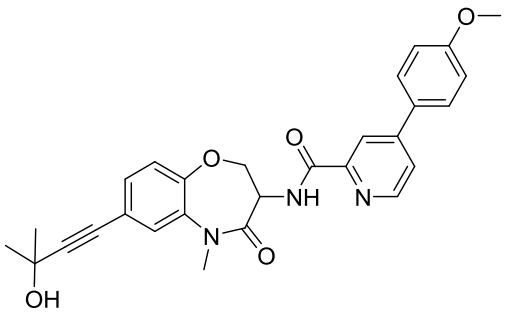


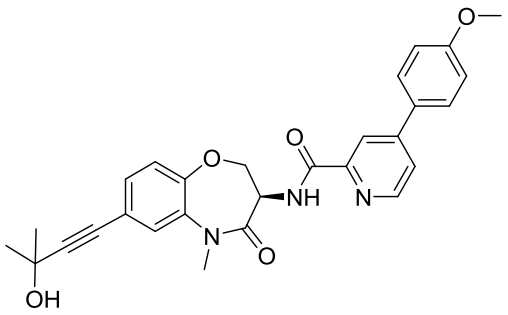


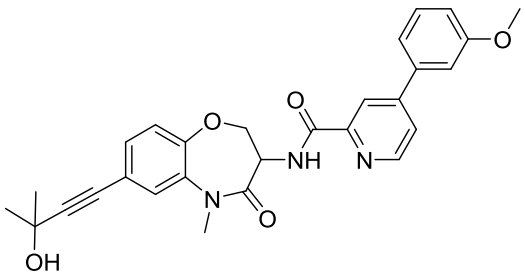


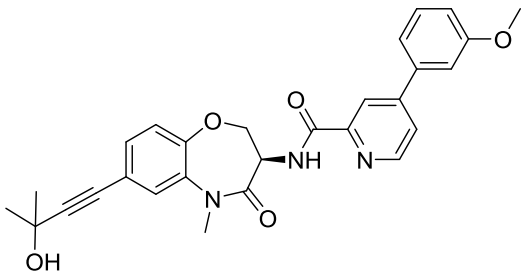


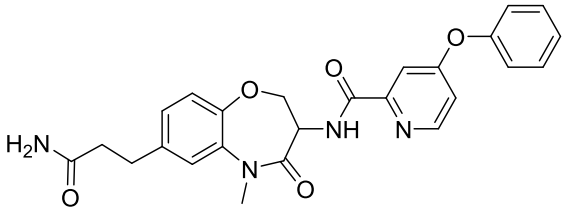


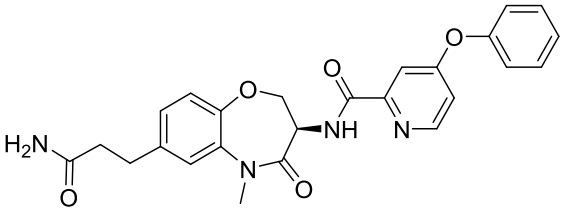


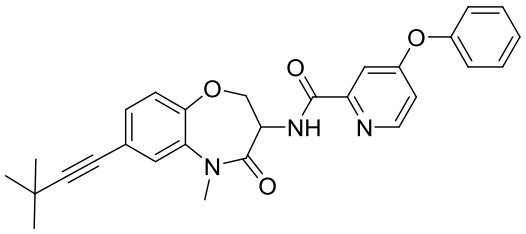


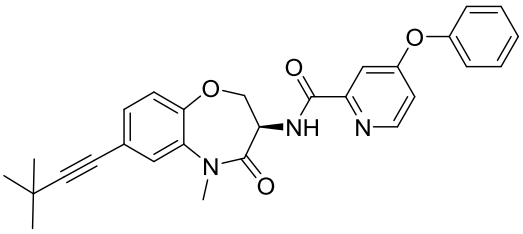


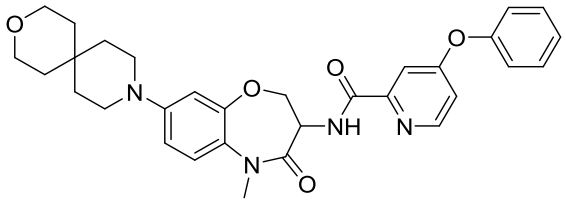


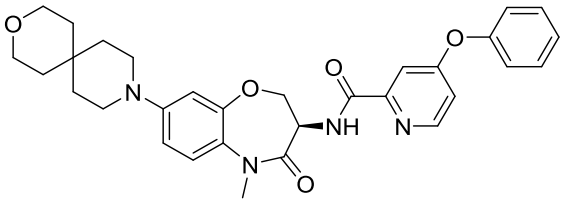


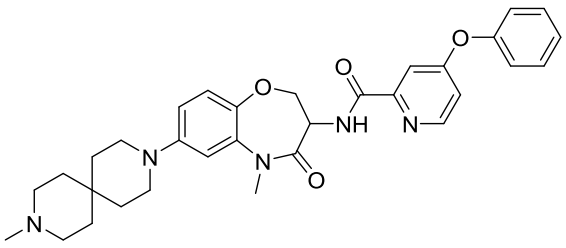


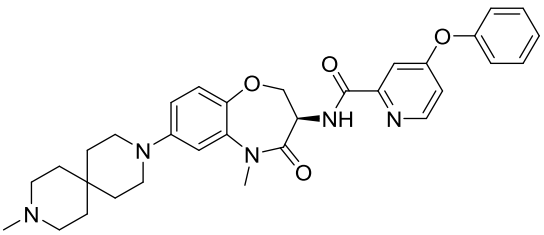


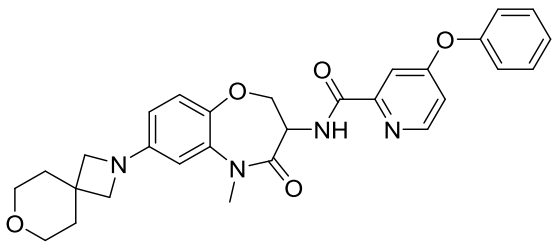


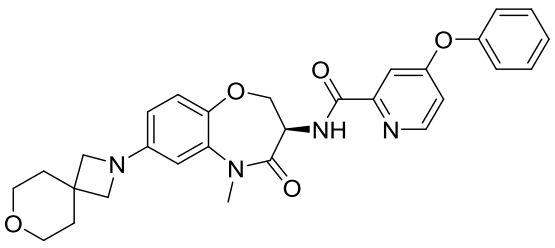


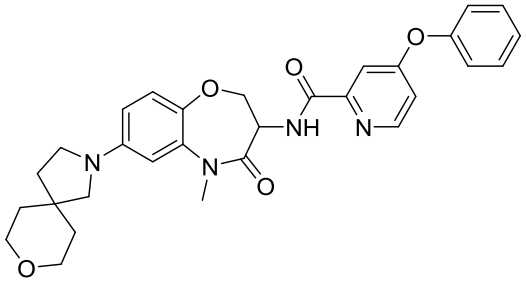


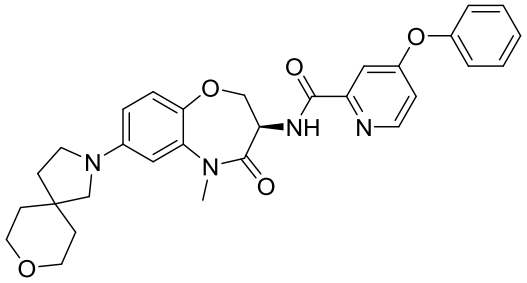


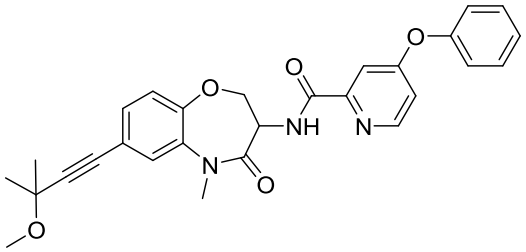


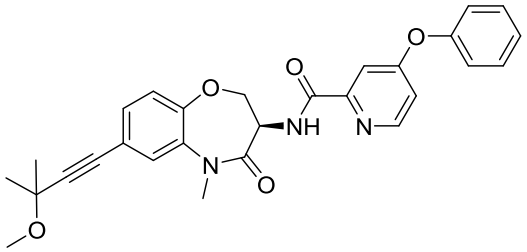


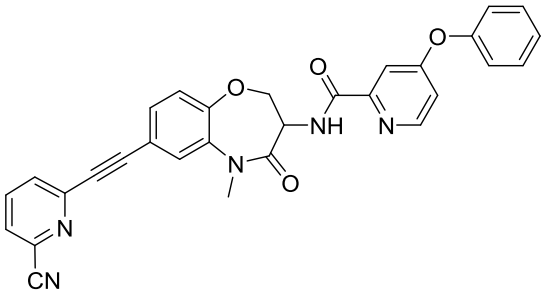


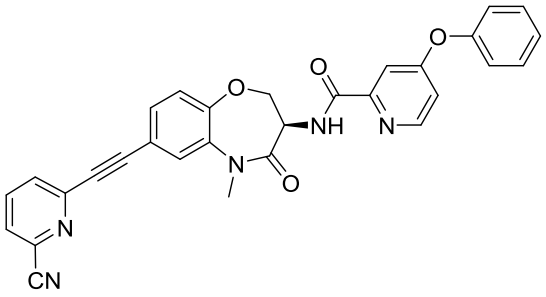


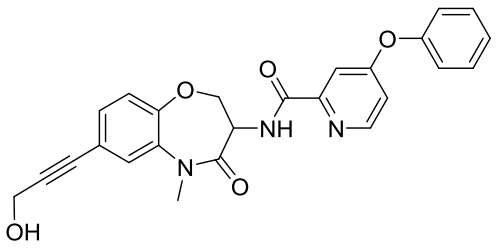


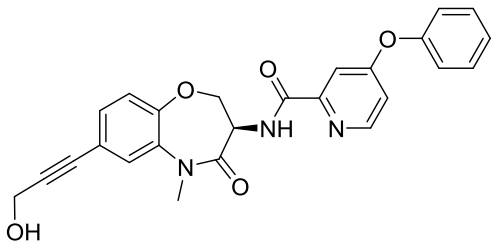


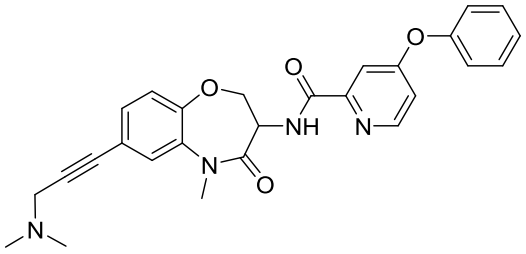


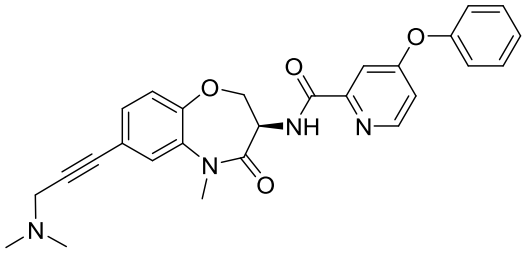


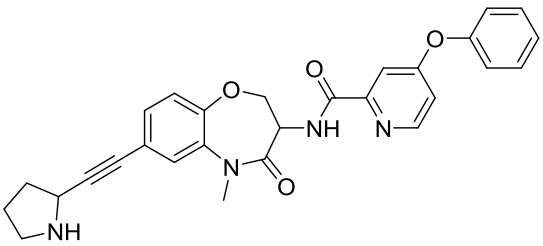
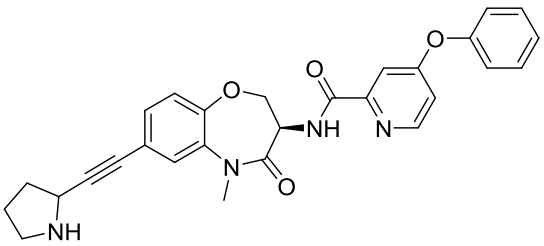










En algunas modalidades, uno o más de los compuestos pueden incluirse en una composición farmacéutica o medicamento, y en algunas modalidades, el compuesto o compuestos pueden estar en forma del compuesto original o una sal farmacéuticamente aceptable, un estereoisómero, un N-óxido, un tautómero, un hidrato, un solvato, un isótopo o un profármaco de los mismos. La composición farmacéutica incluye típicamente al menos un componente adicional diferente al compuesto o compuestos descritos, tal como un excipiente farmacéuticamente aceptable, un adyuvante, un agente terapéutico adicional (descrito en la siguiente sección) o cualquier combinación de los mismos.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables pueden incluirse en las composiciones farmacéuticas para una variedad de propósitos, tales como para diluir una composición farmacéutica para el suministro a un sujeto, para facilitar el procesamiento de la formulación, para proporcionar propiedades materiales ventajosas a la formulación, para facilitar la dispersión desde un dispositivo de suministro, para estabilizar la formulación (por ejemplo, antioxidantes o amortiguadores), para proporcionar un sabor agradable o apetecible o consistencia a la formulación, o similares. El excipiente o excipientes farmacéuticamente aceptables pueden incluir un portador o portadores farmacéuticamente aceptables. Los excipientes ilustrativos incluyen, de modo no taxativo: mono, di y polisacáridos, alcoholes de azúcar y otros polioles, tales como lactosa, glucosa, rafinosa, melezitosa, lactitol, maltitol, trehalosa, sacarosa, manitol, almidón o combinaciones de estos; tensioactivos, tales como

sorbitoles, difosfatidilcolina y lecitina; agentes de carga; tampones, tales como tampones de fosfato y citrato; antiadherentes, tales como estearato de magnesio; aglutinantes, tales como sacáridos (lo que incluye disacáridos, tales como sacarosa y lactosa), polisacáridos (tales como almidones, celulosa, celulosa microcristalina, éteres de celulosa (tales como hidroxipropilcelulosa), gelatina, polímeros sintéticos (tales como polivinilpirrolidona, polialquilenglicoles); recubrimientos (tales como éteres de celulosa, que incluyen hidroxipropilmetilcelulosa, goma laca, zeína de proteína de maíz y gelatina); coadyuvantes de liberación (tales como recubrimientos entéricos); desintegrantes (tales como crospovidona, carboximetilcelulosa de sodio reticulada y glicolato de almidón de sodio); rellenos (tales como fosfato de calcio dibásico, grasas y aceites vegetales, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, sorbitol, carbonato de calcio y estearato de magnesio); sabores y edulcorantes (tales como menta, cereza, anís, melocotón, albaricoque o regaliz, frambuesa y vainilla; lubricantes (tales como minerales, ejemplificados por talco o sílice, grasas, ejemplificados por estearina vegetal, estearato de magnesio o ácido esteárico); conservantes (tales como antioxidantes ejemplificados por vitamina A, vitamina E, vitamina C, palmitato de retinilo y selenio, aminoácidos, ejemplificados por cisteína y metionina, ácido cítrico y citrato de sodio, parabenos, ejemplificados por metil parabeno y propil parabeno); colorantes; auxiliares de la compresión; agentes emulsionantes; agentes de encapsulación; gomas; agentes de granulación; y sus combinaciones.

B. Combinaciones de agentes terapéuticos

Los compuestos descritos en la presente descripción pueden usarse solos, en combinación entre sí, en composiciones farmacéuticas separadas, juntos en una sola composición farmacéutica, o como complemento de, o en combinación con, otras terapias establecidas. El compuesto o compuestos o composición que comprende el

compuesto (o compuestos) puede administrarse una vez o en varias administraciones. En algunas modalidades, los compuestos de la presente descripción pueden usarse en combinación con otros agentes terapéuticos útiles para el trastorno o afección tratada. Estos otros agentes terapéuticos pueden administrarse simultáneamente, secuencialmente en cualquier orden, por la misma vía de administración, o por una vía diferente a la de los compuestos descritos actualmente. Para la administración secuencial, el(los) compuesto(s) y el(los) agente(s) terapéutico(s) pueden administrarse de manera que un período de tiempo eficaz de al menos un compuesto y el agente terapéutico se solape con un período de tiempo eficaz de al menos otro compuesto y/o agente terapéutico. En una modalidad ilustrativa de una combinación que comprende cuatro componentes, el período de tiempo eficaz del primer componente administrado puede solaparse con los períodos de tiempo eficaces del segundo, tercero y cuarto componentes, pero los períodos de tiempo eficaces del segundo, tercer y cuarto componentes de forma independiente pueden o no solaparse entre sí. En otra modalidad ilustrativa de una combinación que comprende cuatro componentes, el período de tiempo eficaz del primer componente administrado se solapa con el período de tiempo eficaz del segundo componente, pero no el del tercero o cuarto; el período de tiempo eficaz del segundo componente se solapa con los del primer y tercer componentes; y el período de tiempo eficaz del cuarto componente se solapa únicamente con el del tercer componente. En algunas modalidades, los períodos de tiempo eficaces de todos los compuestos y/o agentes terapéuticos se solapan entre sí.

En algunas modalidades, los compuestos se administran con otro agente terapéutico, tal como un analgésico, un antibiótico, un anticoagulante, un anticuerpo, un agente antiinflamatorio, un inmunosupresor, un agonista de guanilato ciclasa-C, un secretagogo intestinal, un antiviral, anticancerígeno, antifúngico o una combinación de los mismos. El agente antiinflamatorio puede ser un esteroide o un agente

antiinflamatorio no esteroidal. En ciertas modalidades, el agente antiinflamatorio no esteroidal se selecciona de aminosalicilatos, inhibidores de ciclooxigenasa, diclofenaco, etodolaco, famotidina, fenoprofeno, flurbiprofeno, ketoprofeno, ketorolaco, ibuprofeno, indometacina, meclofenamato, ácido mefenámico, metoxicam, nambumetona, naproxeno, oxaprim, piroxicam, salsalato, sulindac, tolmetina o una combinación de los mismos. En algunas modalidades, el inmunosupresor es mercaptopurina, un corticosteroide, un agente alquilante, un inhibidor de calcineurina, un inhibidor de inosina monofosfato deshidrogenasa, globulina antilinfocítica, globulina antitimocítica, un anticuerpo anti-células T o una combinación de los mismos. En una modalidad, el anticuerpo es infliximab.

En algunas modalidades, los presentes compuestos pueden usarse con agentes contra el cáncer o citotóxicos. Diversas clases de compuestos contra el cáncer y antineoplásicos incluyen, entre otros, agentes alquilantes, antimetabolitos, inhibidores de BCL-2, alquiloides de la vinca, taxanos, antibióticos, enzimas, citocinas, complejos de coordinación de platino, inhibidores de proteasomas, ureas sustituidas, inhibidores de quinasas, hormonas y antagonistas de hormonas, y agentes hipometilantes, por ejemplo, inhibidores de DNMT, tales como azacitidina y decitabina. Los agentes alquilantes ilustrativos incluyen, sin limitación, meclorotamina, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán, clorambucilo, etileniminas, metilmelaminas, alquilsulfonatos (por ejemplo, busulfán) y carmustina. Los antimetabolitos ilustrativos incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, el análogo del ácido fólico metotrexato; los análogos de pirimidina fluorouracilo y arabinósido de citosina; los análogos de purina mercaptopurina, tioguanina y azatioprina. Los alquiloides de la vinca ilustrativos incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, vinblastina, vincristina, paclitaxel y colchicina. Los antibióticos ilustrativos incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, actinomicina D, daunorrubicina y bleomicina. Un ejemplo de enzima eficaz como agente

antineoplásico incluye L-asparaginasa. Los compuestos de coordinación ilustrativos incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, cisplatino y carboplatino. Hormonas y compuestos relacionados con hormonas ilustrativos incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, los adrenocorticosteroides prednisona y dexametasona; los inhibidores de la aromatasa aminoglutetimida, formestano y anastrozol; los compuestos de progestina caproato de hidroxiprogesterona y medroxiprogesterona; y el compuesto antiestrógeno tamoxifeno.

Estos y otros compuestos contra el cáncer útiles se describen en Merck Index, 13a ed. (O'Neil M. J. et.al, Ed.) Merck Publishing Group (2001) y The Pharmacological Basis of Therapeutics de Goodman and Gilman, 12a edición, Brunton L.L. ed., Capítulos 60-63, McGraw Hill, (2011), ambos se incorporan en la presente descripción como referencia.

Entre los anticuerpos CTLA 4 que pueden usarse en combinación con los inhibidores descritos en la presente está el ipilimumab, comercializados como YERVOY® por Bristol-Myers Squibb.

Otros agentes quimioterapéuticos para combinación incluyen agentes inmunooncológicos, tales como inhibidores de la vía del punto de control, por ejemplo, inhibidores de PD-1, tales como nivolumab y lambrolizumab, e inhibidores de PD-L1, tales como pembrolizumab, MEDI-4736 y MPDL3280A/RG7446. Los inhibidores de puntos de control adicionales para la combinación con los compuestos descritos en la presente descripción incluyen agentes anti-LAG-3, tales como BMS-986016 (MDX-1408).

Otros agentes quimioterapéuticos para la combinación con los inhibidores descritos en la presente incluyen agentes anti-SLAMF7, tales como el anticuerpo monoclonal humanizado elotuzumab (BMS-901608), agentes anti-KIR, tales como el

anticuerpo monoclonal anti-KIR lirilumab (BMS-986015), y agentes anti-CD137, tales como el anticuerpo monoclonal completamente humano urelumab (BMS-663513).

Los compuestos descritos en la presente también pueden usarse ventajosamente con terapias CAR-T. Los ejemplos de terapias CAR-T actualmente disponibles son axicabtagene ciloleucel y tisagenlecleucel.

Los compuestos antiproliferativos adicionales útiles en combinación con los compuestos de la presente descripción incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, anticuerpos dirigidos contra los receptores del factor de crecimiento (por ejemplo, anti-Her2); y citocinas tales como interferón-α e interferón-γ, interleucina-2 y GM-CSF.

Los agentes quimioterapéuticos adicionales útiles en combinación con los presentes compuestos incluyen inhibidores del proteasoma, tales como bortezomib, carfilzomib, marizomib y similares.

Los ejemplos de inhibidores de quinasas que son útiles en combinación con los compuestos descritos en la presente, particularmente en el tratamiento de tumores malignos, incluyen: inhibidores de Btk, tales como ibrutinib; inhibidores de CDK, tales como palbociclib; inhibidores de EGFR, tales como afatinib, erlotinib, gefitinib, lapatinib, osimertinib y vandetinib; inhibidores de Mek, tales como trametinib; inhibidores de Raf, tales como dabrafenib, sorafenib y vemurafenib; inhibidores de VEGFR, tales como axitinib, lenvatinib, nintedanib, pazopanib; inhibidores de BCR-Abl, tales como bosutinib, dasatinib, imatinib y nilotinib; inhibidores de FLT-3, tales como gilteritinib y quizartinib, inhibidores de la quinasa PI3, tales como idelalisib, inhibidores de Syk, tales como fostamatinib; e inhibidores de JAK, tales como ruxolitinib y fedratinib.

En otras modalidades, el segundo agente terapéutico puede seleccionarse de cualquiera de los siguientes:

analgésicos: morfina, fentanilo, hidromorfona, oxicodona, codeína, acetaminofeno, hidrocodona, buprenorfina, tramadol, venlafaxina, flupirtina, meperidina, pentazocina, dextromoramida, dipipanona;

antibióticos: aminoglucósidos (por ejemplo, amikacina, gentamicina, kanamicina, neomicina, netilmicina, tobramicina y paromicina), carbapenémicos (por ejemplo, ertapenem, doripenem, imipenem, cilastatina y meropenem), cefalosporinas, (por ejemplo, cefadroxil, cefazolina, cefalotina, cefalexina, cefaclor, cefamandol, cefoxitina, cefprozil, cefuroxima, cefixima, cefdinir, cefditoren, cefoperazona, cefotaxima, cefpodoxima, ceftazidima, ceftibuten, ceftizoxima, ceftriazona, cefepima y cefobiprol), glicopéptidos (por ejemplo, teicoplanina, vancomicina y telavancina), lincosamidas (por ejemplo, clindamicina e incomisina), lipopéptidos (por ejemplo, daptomicina), macrólidos (azitromicina, claritromicina, diritromicina, eritromicina, roxitromicina, troleandomicina, telitromicina y espectinomicina), monobactamas (por ejemplo, aztreonam), nitrofuranos (por ejemplo, furazolidona y nitrofurantoína), penicilinas (por ejemplo, amoxicilina, ampicilina, azlocilina, carbenicilina, cloxacilina, dicloxacilina, flucloxacilina, mezlocilina, meticilina, nafcilina, oxacilina, penicilina G, penicilina V, piperacilina, temocilina y ticarcilina), combinaciones de penicilina (por ejemplo, amoxicilina/clavulanato, ampicilina/sulbactam, piperacilina/tazobactam y ticarcilina/clavulanato), polipéptidos (por ejemplo, bacitracina, colistinina y polimixina B), quinolonas (por ejemplo, ciprofloxacino, enoxacino, gatifloxacino, lomefloxacino moxifloxacino, ácido nalidíxico, norfloxacino, trovafloxacino, grepafloxacino, esparfloxacino y temafloxacino), sulfonamidas (por ejemplo, mafenida, sulfonamidocrisoidina, sulfacetamida, sulfadiazina, sulfadiazina de plata, sulfametizol, sulfametoxasol, sulfanilimida, sulfasalazina, sulfisoxazol, trimetoprim y trimetoprim-sulfametoxaxzol), tetraciclinas (por ejemplo, demeclociclina, doxiciclina, minociclina, oxitetraciclina y tetraciclina), compuestos antimicobacterianos (por ejemplo, clofazimina, dapsona, capreomicina,

cliclosерina, etambutol, etionamida, isoniacida, pirazinamida, rifampicina (rifampin), rifabutina, rifapentina y estreptomicina) y otros, tales como arsfenamina, cloranfenicol, fosfomicina, ácido fusídico, linezolid, metronidazol, mupirocina, platensimicina, quinuprisina/dalfopristina, rifaximina, tiamfenicol, tigeciclina y timidazol;

anticuerpos: anticuerpos anti-TNF-α, por ejemplo, infliximab (Remicade™), adalimumab, golimumab, certolizumab; anticuerpos anti-células B, por ejemplo, rituximab; anticuerpos anti-IL-6, por ejemplo, tocilizumab; anticuerpos anti-IL-1, por ejemplo, anakinra; anticuerpos anti-PD-1 y/o anti-PD-L1, por ejemplo, nivolumab, pembrolizumab, pidilizumab, BMS-936559, MPDL3280A, AMP-224, MEDI4736; ixekizumab, brodalumab, ofatumumab, sirukumab, clenoliximab, clazakiumab, fezakinumab, fletikumab, mavrilimumab, ocrelizumab, sarilumab, secukinumab, toralizumab, zanolimumab;

anticoagulantes: warfarina (Coumadin™), acenocumarol, fenprocumón, atromentina, fenindiona, heparina, fondaparinux, idraparinux, rivaroxaban, apixabán, hirudina, lepirudina, bivalirudina, argatrobam, dabigatrán, ximelagatran, batroxobina, hementina;

agentes antiinflamatorios esteroides, por ejemplo, budesonida, agentes antiinflamatorios no esteroides, por ejemplo, aminosalicilatos (por ejemplo, sulfasalazina, mesalamina, olsalazina y balsalazida), inhibidores de ciclooxigenasa (inhibidores de COX-2, tales como rofecoxib, celecoxib), diclofenaco, etodolaco, famotidina, fenoprofeno, flurbiprofeno, ketoprofeno, ketorolaco, ibuprofeno, indometacina, meclofenamato, ácido mefenámico, meloxicam, nambumetona, naproxeno, oxaprozina, piroxicam, salsalato, sulindac, tolmetina;

inmunosupresores: mercaptopurina, corticosteroides tales como dexametasona, hidrocortisona, prednisona, metilprednisolona y prednisolona, agentes alquilantes tales como ciclofosfamida, inhibidores de calcineurina tales como ciclosporina, sirolimus y

tacrolimus, inhibidores de la inosina monofosfato deshidrogenasa (IMPDH) tales como micofenolato, micofenolato de mofetilo y azatioprina, y agentes diseñados para suprimir la inmunidad celular a la vez que dejar intacta la respuesta inmunitaria humoral del receptor, lo que incluye diversos anticuerpos (por ejemplo, globulina antilinfocítica (ALG), globulina antitimocítica (ATG), anticuerpos monoclonales anti-células T (OKT3)) e irradiación. Actualmente, la azatioprina está disponible en Salix Pharmaceuticals, Inc. con el nombre comercial Azasan; la mercaptopurina está disponible actualmente en Gate Pharmaceuticals, Inc. con el nombre comercial Purinetol; la prednisona y la prednisolona están actualmente disponibles en Roxane Laboratories, Inc.; actualmente, la metil prednisolona está disponible en Pfizer; actualmente, el sirolimus (rapamicina) está disponible en Wyeth-Ayerst con el nombre comercial Rapamune; actualmente, el tacrolimus está disponible en Fujisawa con el nombre comercial Prograf; actualmente, la ciclosporina está disponible en Novartis con el nombre comercial Sandimmune y en Abbott con el nombre comercial Gengraf; los inhibidores de IMPDH tales como el micofenolato de mofetilo y el ácido micofenólico están disponibles actualmente en Roche con el nombre comercial Cellcept y en Novartis con el nombre comercial Myfortic; actualmente, la azatioprina está disponible en Glaxo Smith Kline con el nombre comercial Imuran; y los anticuerpos están disponibles actualmente en Ortho Biotech con el nombre comercial Orthoclone, en Novartis con el nombre comercial Simulect (basiliximab) y en Roche con el nombre comercial Zenapax (daclizumab); y

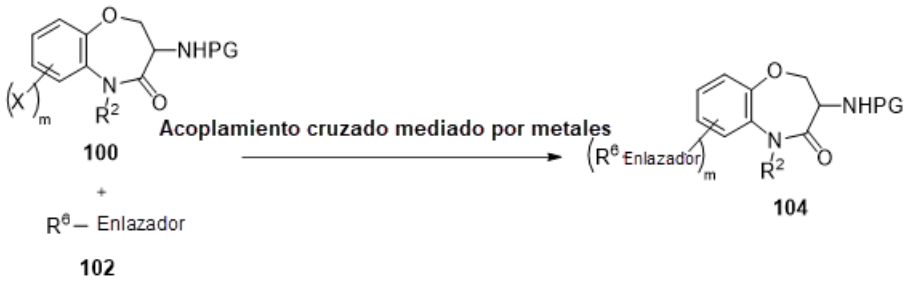
Agonistas del receptor de guanilato ciclasa-C o secretagogos intestinales, por ejemplo, linaclotida, vendidos con el nombre de Linzess.

Estos diversos agentes pueden usarse de acuerdo con sus dosis estándar o comunes, como se especifica en la información de prescripción que acompaña a las formas disponibles comercialmente de los medicamentos (ver también, la información

de prescripción en la Edición de 2006 de The Physician's Desk Reference), cuyas descripciones se incorporan en la presente descripción como referencia.

III. Métodos de hacer compuestos

Las modalidades descritas de los presentes compuestos se pueden preparar mediante cualquier método adecuado, como entenderá un experto en la técnica. A continuación, se proporciona un método adecuado ejemplar con referencia a compuestos específicos en los ejemplos, y puede incluir la siguiente primera etapa de reacción de acuerdo con el Esquema 1.

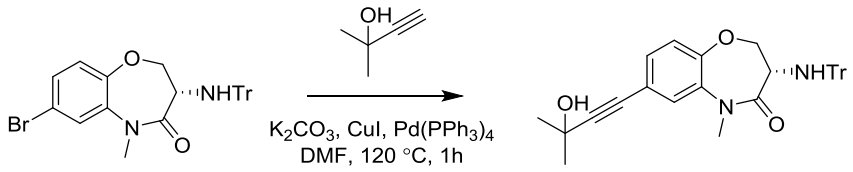


Esquema 1

Con referencia al Esquema 1, el precursor de amina protegida **100** se puede acoplar con el grupo R^1 **102**, que comprende un grupo "enlazador R^6" como se ilustra en el Esquema 1, utilizando una reacción de acoplamiento cruzado mediada por metales para proporcionar el producto de acoplamiento cruzado **104**. En algunas modalidades, la reacción de acoplamiento cruzado mediada por metales se puede llevar a cabo usando un catalizador de metal de transición, tal como un catalizador de paladio. Los catalizadores de paladio ilustrativos incluyen, de modo no taxativo, catalizadores de Pd(0) (por ejemplo, $Pd_2(dba)_3$, $Pd(dba)_2$, $Pd(PPh_3)_4$, y similares) o catalizador de Pd(II) (por ejemplo, la generación de XPHOS Pd 2 o la generación 3, $PdCl_2$, $Pd(OAc)_2$, y similares). En algunas modalidades, el catalizador de paladio se puede usar en

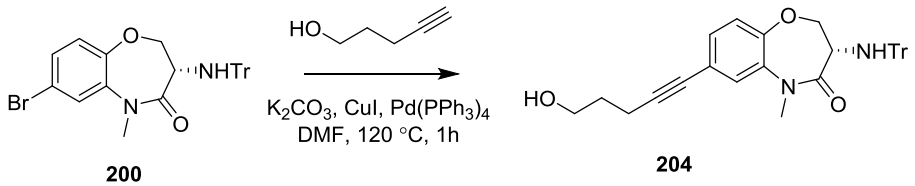
combinación con otro cocatalizador, como CuI, para promover la reacción de acoplamiento cruzado, como en una reacción de Sonogoshira. El acoplamiento cruzado mediado por metales también puede comprender el uso de una base, como una base de amina (por ejemplo, Et_3N), o una base inorgánica (por ejemplo, Cs_2CO_3, Na_2CO_3, K_2CO_3 o similares), y un disolvente (por ejemplo, dimetilformamida). Con referencia al Esquema 1, X es un grupo adecuado para el acoplamiento cruzado mediado por metales, tal como un halógeno o un grupo triflato y PG es un grupo protector de amina, que se puede seleccionar de, de modo no taxativo, un grupo 9-fluorenilmetoxicarbonilo ("Fmoc"), un grupo t-butiloxicarbonilo ("Boc"), un grupo tritilo ("Tr"), un grupo aliloxicarbonilo ("Alloc"), un grupo benciloxicarbonilo ("Cbz"), y similares.

Los ejemplos representativos de las etapas del método que se muestran en el Esquema 1 se proporcionan a continuación en los Esquemas 2A-2F. Se puede usar un método similar al ilustrado en el Esquema 2A para preparar los compuestos I-14 a I-17 y I-35 reemplazando el alcohol propargílico en el Esquema 2A con el grupo alquino correspondiente que da lugar a cada uno de los compuestos I-14 a I-17 e I-35; las modificaciones adicionales que pueden utilizarse para llegar a la estructura final de los compuestos I-14 a I-17 se analizan a continuación.



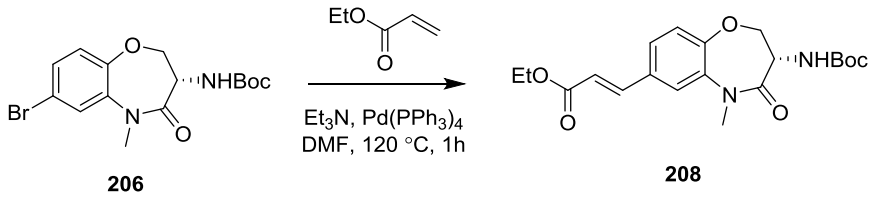
200 **202**

Esquema 2A



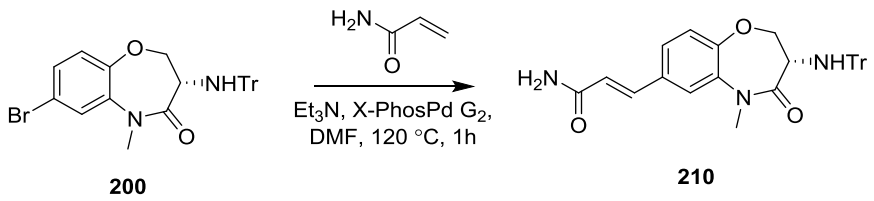
200 **204**

Esquema 2B



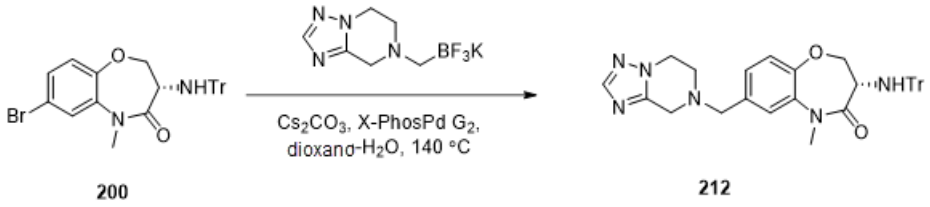
206 208

Esquema 2C



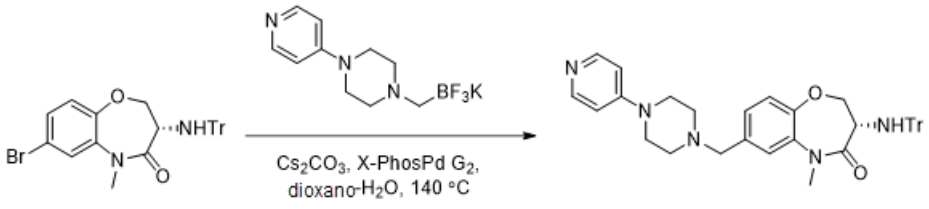
200 210

Esquema 2D



200 212

Esquema 2E

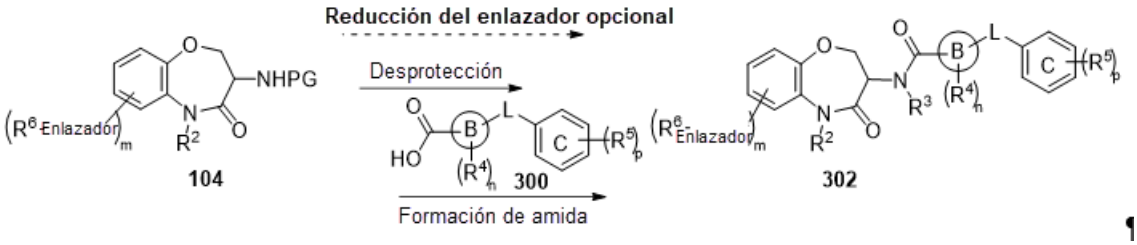


200 214

Esquema 2F

Una vez que se fabrica el producto **104** de acoplamiento cruzado, puede someterse a una etapa opcional de reducción del grupo enlazador en donde los grupos enlazadores que comprenden uno o más sitios de insaturación pueden reducirse a grupos enlazadores saturados y/o grupos enlazadores que tienen menos grados de instauración. Si se usa un grupo de reducción del enlazador, puede seguir una etapa de

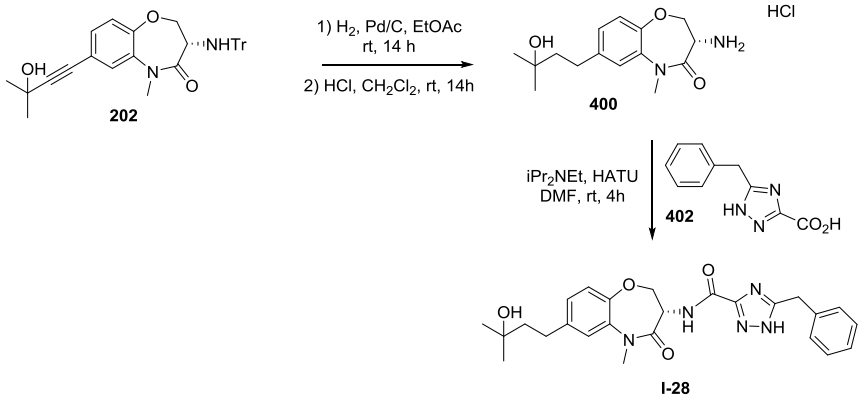
desprotección y luego un paso de formación de amida, como se ilustra en el Esquema 3. Alternativamente, si no se usa una etapa de reducción del grupo enlazador, entonces el producto de acoplamiento cruzado **104** puede desprotegerse y convertirse en el compuesto de amida **302**.



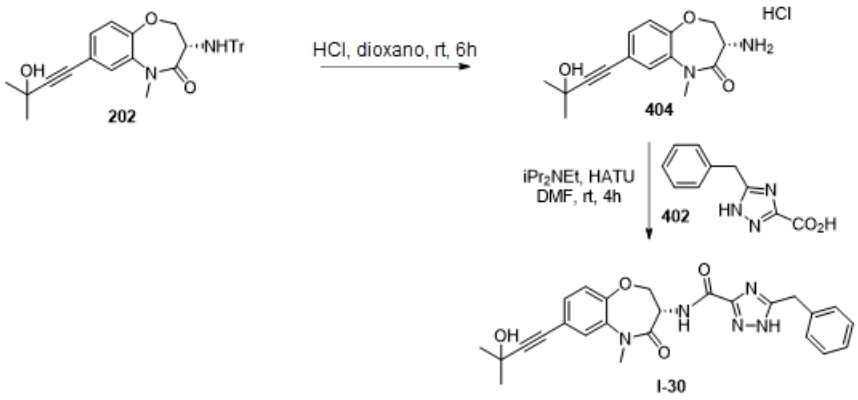
Esquema 3

Con referencia al Esquema 3, se puede llevar a cabo una etapa opcional de reducción del enlazador. Por ejemplo, si el enlazador comprende un sitio de insaturación (por ejemplo, un doble o triple enlace), el sitio de insaturación se puede reducir de modo que se sature por completo (por ejemplo, reduciendo un doble enlace y/o un triple enlace a un enlace simple) o que tiene pocos grados de instauración (por ejemplo, como la reducción de un enlace triple a un enlace doble). Los reactivos adecuados para llevar a cabo dicha etapa opcional de reducción del enlazador son reconocidos por los expertos en la técnica con el beneficio de la presente descripción; sin embargo, un conjunto ejemplar de condiciones incluye exponer cruzada de productos acoplada **104** a H_2 en presencia de Pd sobre carbono. Como estas etapas son opcionales, no es necesario que se lleven a cabo en todas las modalidades. En cambio, en algunas modalidades, el producto de acoplamiento cruzado **104** se puede desproteger para proporcionar una amina que luego se convierte en el compuesto de amida **302** al hacer reaccionar la amina con un compañero de acoplamiento ácido adecuado **300**, como se ilustra en el Esquema 3.

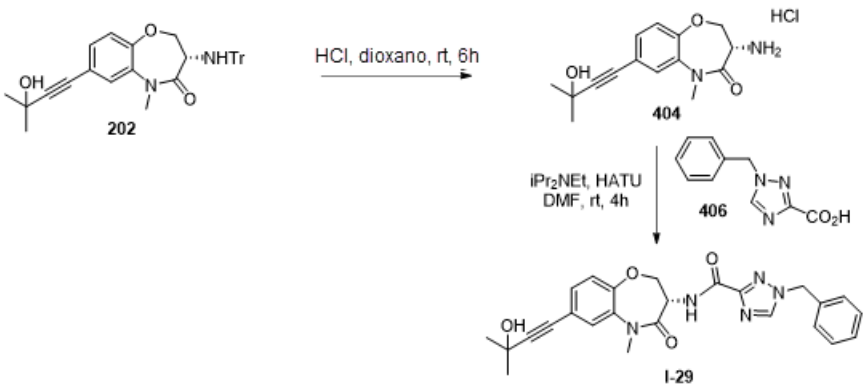
Los ejemplos representativos de las etapas del método que se muestran en el Esquema 3 se proporcionan a continuación en los Esquemas 4A-4M. Se puede usar un método similar al descrito en el Esquema 4A para preparar los compuestos I-14 a I-17. Los compuestos I-16 e I-17 pueden funcionalizarse adicionalmente como se analiza a continuación.



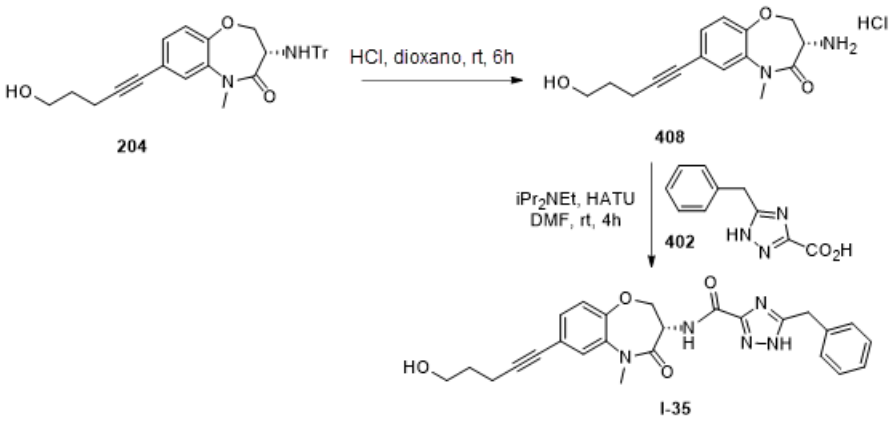
Esquema 4A



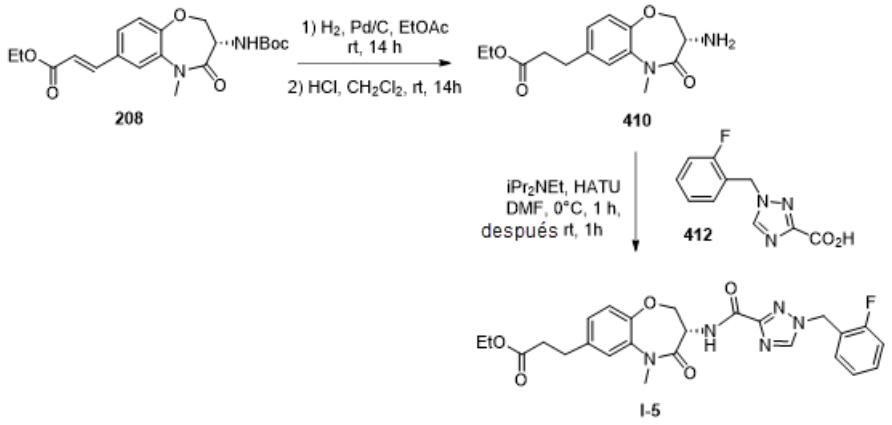
Esquema 4B



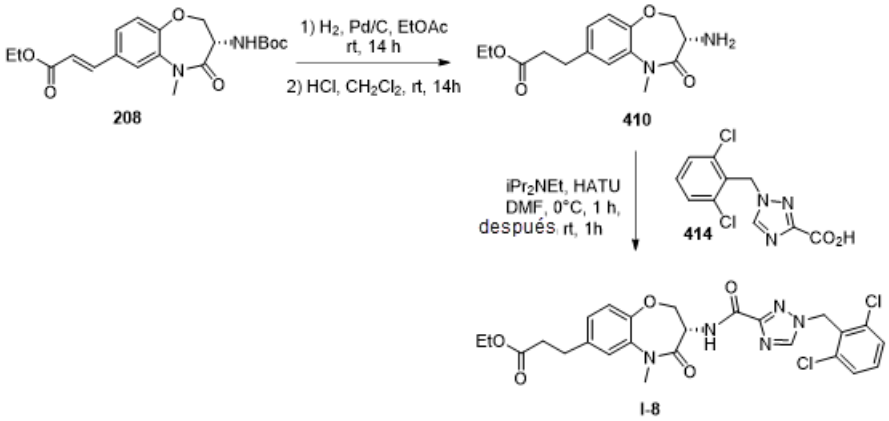
Esquema 4C



Esquema 4D

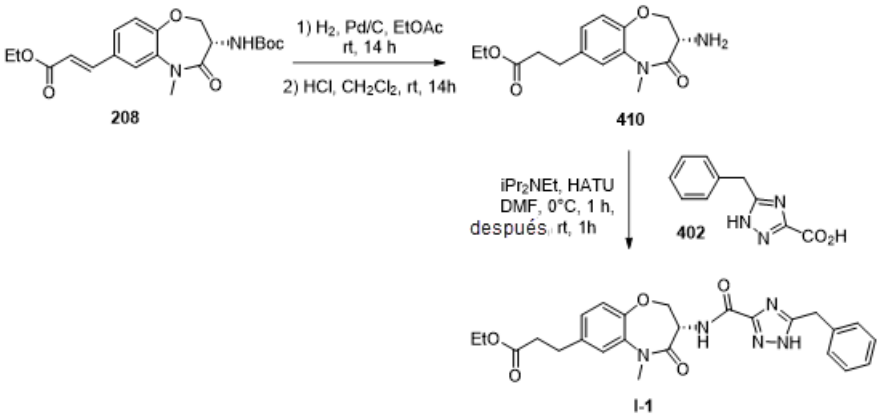


Esquema 4E



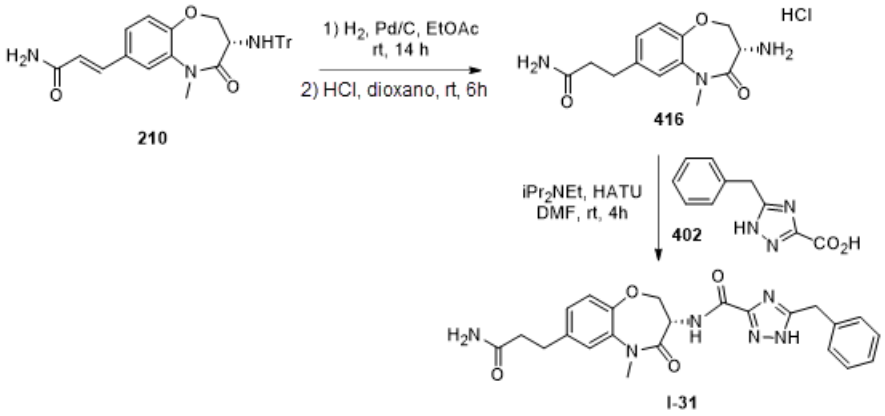
208 410 414 I-8

Esquema 4F



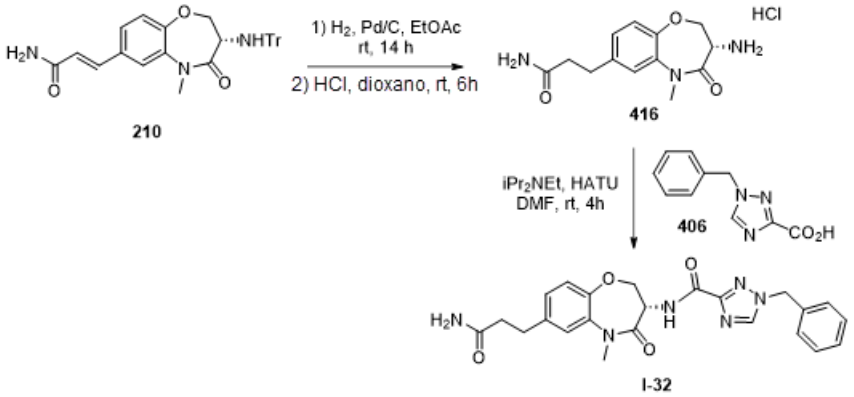
208 410 402 I-1

Esquema 4G



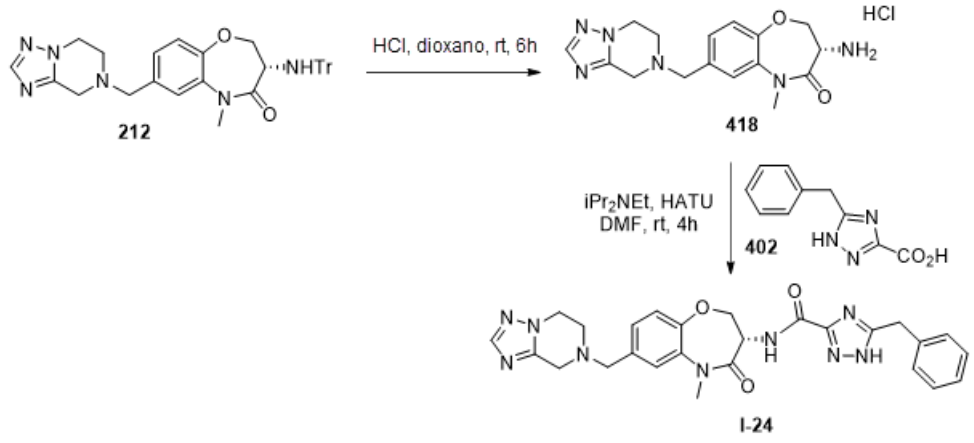
210 416 402 I-31

Esquema 4H



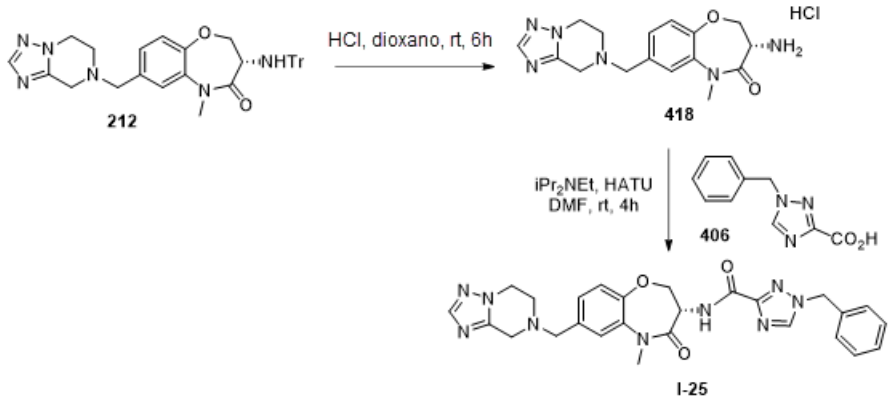
210 416 406 I-32

Esquema 4I

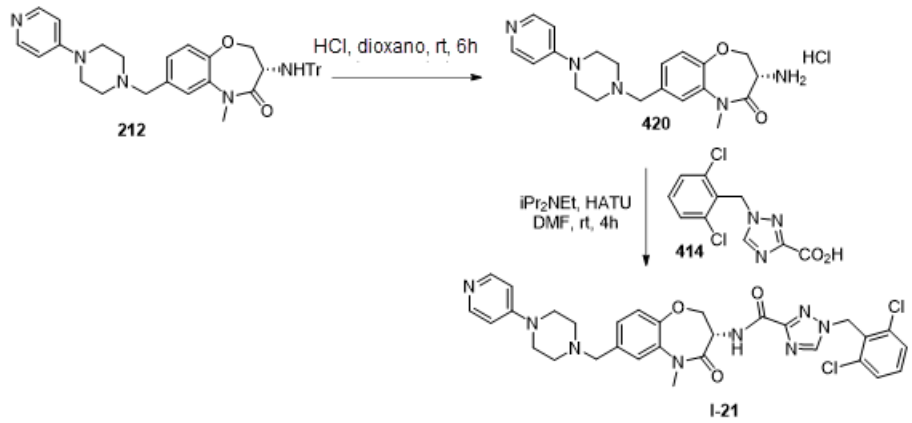


212 418 402 I-24

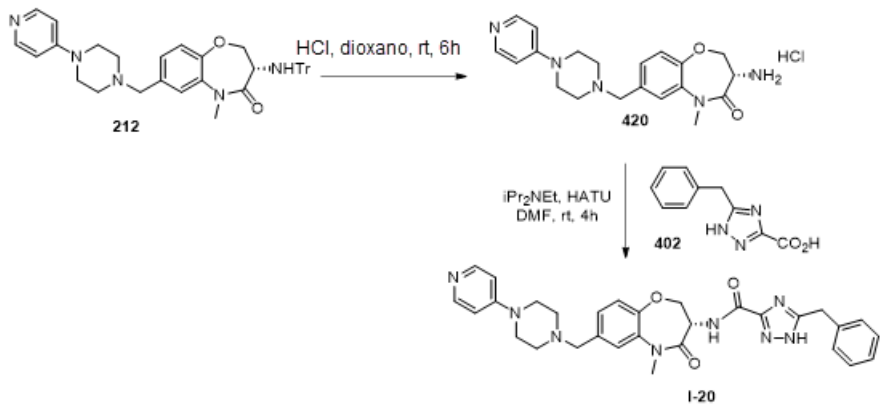
Esquema 4J



Esquema 4

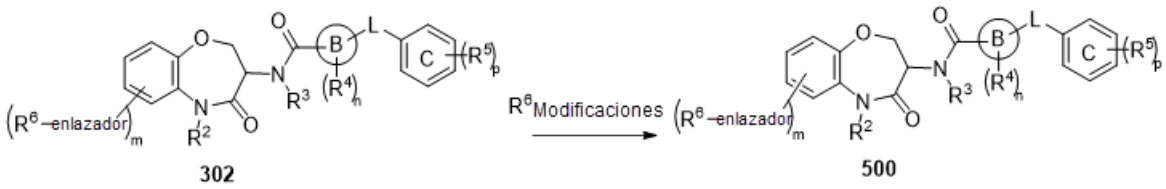


Esquema 4L



Esquema 4M

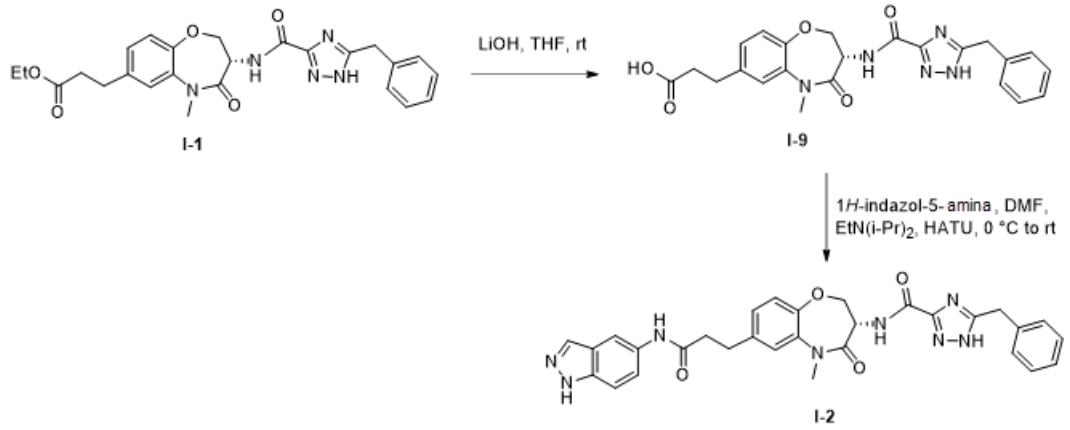
En algunas modalidades, el método puede comprender además hacer una o más modificaciones adicionales al compuesto de amida **302** para proporcionar el compuesto de amida **500**, como modificar un grupo R^6 para formar un grupo R^6 diferente, como se ilustra en el Esquema 5.



Esquema 5

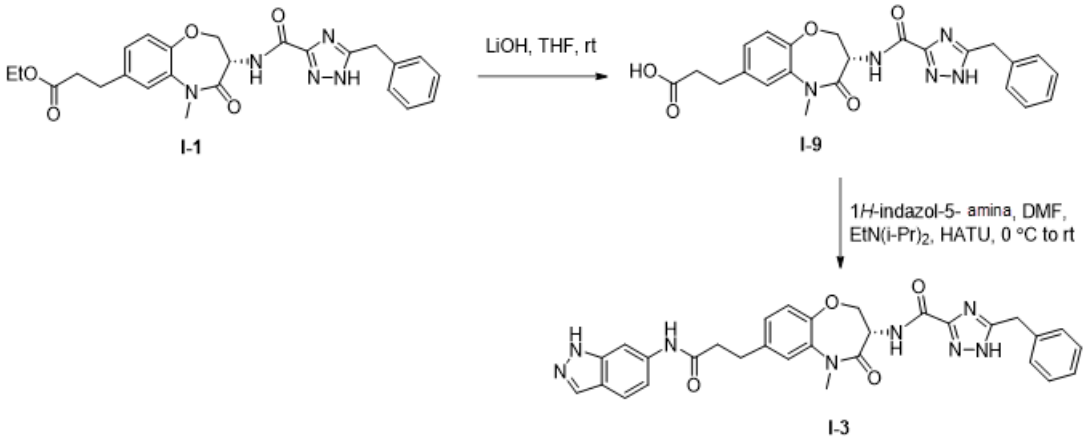
Con referencia al Esquema 5, una o más modificaciones al R^6 se puede realizar el grupo. Por ejemplo, si R^6 es un grupo éster, puede convertirse en un ácido carboxílico o en un alcohol primario. Los reactivos adecuados para llevar a cabo dicha etapa de modificación opcional son reconocidos por los expertos en la técnica con el beneficio de la presente descripción; sin embargo, un conjunto ejemplar de condiciones incluye exponer un grupo éster R^6 a LiOH para proporcionar el ácido correspondiente, tal como se ilustra en los Esquemas 6A-6E a continuación. El ácido resultante puede incluso modificarse aún más para proporcionar un producto que contiene amida utilizando

condiciones de acoplamiento de amida adecuadas (como las descritas anteriormente) en combinación con una pareja de acoplamiento de amina, como se ilustra en los Esquemas 6A-6E. Se pueden usar métodos similares para preparar los compuestos I-10, I-11, I-13, I-18, I-19, I-26, I-27, I-33, I-34, y I-22 y I-23 (en donde el doble enlace del grupo enlazador no se reduce primero antes del acoplamiento). En aun modalidades adicionales, los compuestos I-16 e I-17 pueden prepararse convirtiendo el alcohol terminal obtenido en los métodos descritos anteriormente en un alcohol funcionalizado, como el compuesto I-16, o en una amina, como el compuesto I-17.



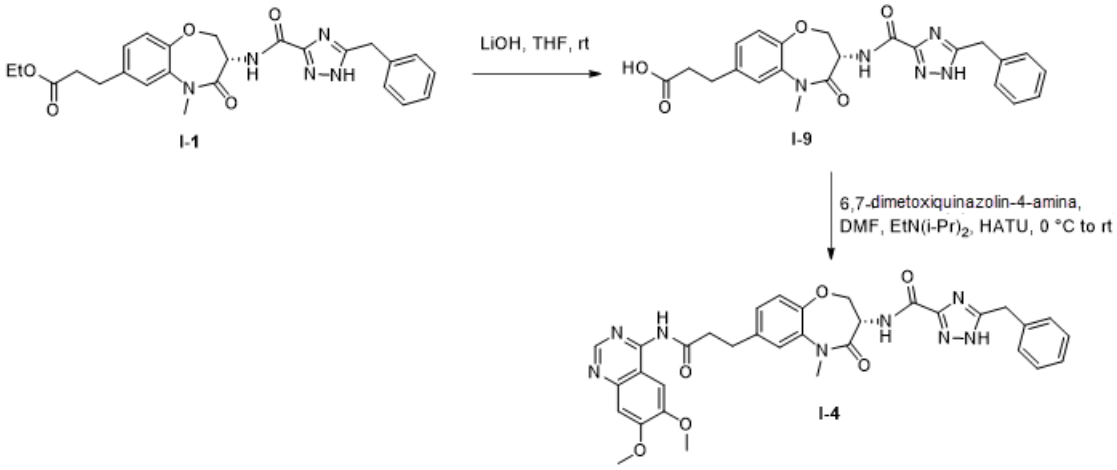
I-1 I-9 I-2

Esquema 6A

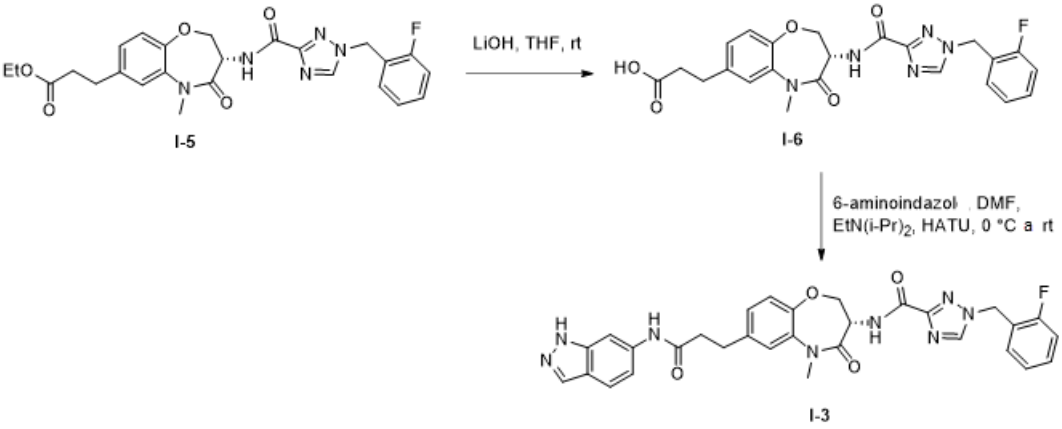


I-1 I-9 I-3

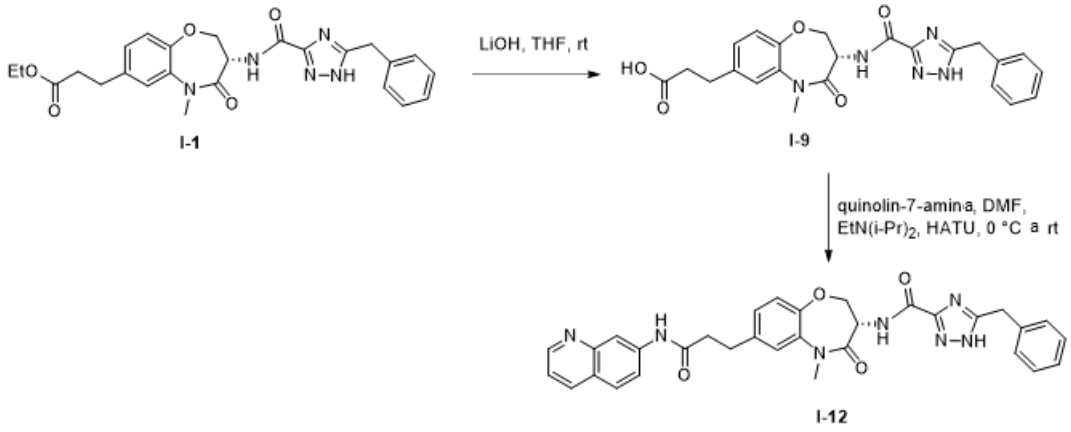
Esquema 6B



Esquema 6C

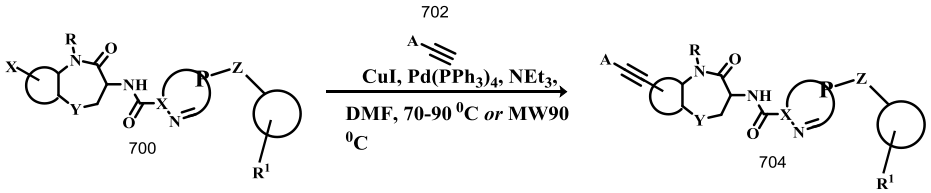


Esquema 6D



Esquema 6E

Varios de los compuestos descritos ilustrativos son análogos sustituidos con alquinilo. Estos compuestos se pueden hacer usando una estrategia de acoplamiento mediada por metales como se discutió anteriormente con referencia al Esquema 1. El Esquema 7 ilustra un método general más detallado para preparar análogos sustituidos con alquinilo de acuerdo con la presente descripción, que incluye, de modo no taxativo, los Ejemplos 21 y 22



Esquema 7

Con referencia al Esquema 7, se burbujeó nitrógeno a través de una solución en agitación de un haluro de arilo (1 equivalente), el compuesto 700, CuI (0,1-0,2 equivalente) y $Pd(PPh_3)_4$ (0,05-0,1 equivalente) en DMF seco (3-4 ml/mmol) durante 3 minutos en un vial. Posteriormente, a la solución de reacción oscura se añadió NEt_3 (10 equivalentes), seguido del alquino correspondiente (1,5-3 equivalentes), compuesto 702, en rápida sucesión. Se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 2 minutos y se tapó el vial. La mezcla de reacción se agitó a una temperatura de reacción eficaces, tales como 70-90 °C, durante un período de reacción eficaz, tal como 3-6 horas. Alternativamente, la mezcla de reacción se puede calentar en un reactor de microondas (30-45 minutos) hasta que se consuma el arilhaluro 700. La solución de reacción oscura se procesó mediante uno de los siguientes métodos: a) un tratamiento de dilución con agua helada/disolvente orgánico; b) concentrado a sequedad, seguido de un tratamiento después de diluir con agua helada/disolvente

orgánico; o c) el residuo bruto se diluyó con agua helada, se sonicó y la suspensión se dejó calentar a temperatura ambiente. El sólido gris/oscuro resultante se recogió por filtración, se secó por succión, se disolvió en THF (20 ml), se filtró a través de una capa de celite®/gel de sílice y la capa se lavó con THF. Posteriormente, el material bruto se purificó por cromatografía en columna de fase inversa o por cromatografía en columna ultrarrápida de gel de sílice de fase normal para proporcionar los correspondientes análogos sustituidos con alquinilo (Rendimiento: 25-69 %), compuestos 704.

IV. Métodos de uso de compuestos

A. Enfermedades/Trastornos

Los compuestos descritos, así como también combinaciones y/o composiciones farmacéuticas de los mismos, pueden usarse para inhibir una quinasa RIP1 al poner en contacto la quinasa *in vivo* o *ex vivo*, con un compuesto o compuestos de la presente descripción, o una composición que comprende un compuesto o compuestos de la presente descripción. El compuesto o compuestos descritos, o las composiciones que comprenden un compuesto o compuestos descritos, también pueden usarse para mejorar, tratar o prevenir una variedad de enfermedades y/o trastornos. En modalidades particulares, el compuesto descrito, combinaciones de los compuestos descritos, o composiciones farmacéuticas de los mismos, pueden ser útiles para tratar afecciones en las que la inhibición de RIP1 o una vía que involucra a RIP1 es terapéuticamente útil. En algunas modalidades, los compuestos inhiben directamente la actividad quinasa de RIP1. En ciertas modalidades, los compuestos descritos son útiles para tratar enfermedades autoinmunes, trastornos inflamatorios, enfermedades cardiovasculares, trastornos nerviosos, trastornos neurodegenerativos, trastornos alérgicos, enfermedades respiratorias, enfermedades renales, cánceres, afecciones isquémicas, deficiencias de eritrocitos, lesiones pulmonares y cerebrales (por ejemplo, inducidas por isquemia-reperfusión o cisplatino y/o accidente cerebrovascular) e infecciones bacterianas y virales.

En algunas modalidades, el compuesto descrito, combinaciones de compuestos descritos, o composiciones farmacéuticas de los mismos, pueden usarse para tratar o prevenir enfermedades alérgicas, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), atrofia muscular espinal, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, diabetes mellitus tipo I, enfermedad inflamatoria intestinal, cirrosis biliar, uveítis, esclerosis múltiple, enfermedad

de Crohn, colitis ulcerosa, penfigoide bulloso, sarcoidosis, psoriasis, miositis autoinmune, granulomatosis de Wegener, ictiosis, oftalmiopatía de Graves o asma.

El compuesto descrito, combinaciones de los compuestos descritos, o composiciones farmacéuticas de los mismos, también pueden ser útiles para tratar trastornos de la regulación inmunitaria relacionados con el rechazo de trasplante de médula ósea o de órganos o enfermedad de injerto contra huésped. Los ejemplos de trastornos regulatorios inflamatorios e inmunitarios que pueden tratarse con los compuestos (o composiciones farmacéuticas o combinaciones de estos) incluyen, de modo no taxativo, trasplante de órganos o tejido, enfermedades de injerto contra huésped provocadas por trasplante, síndromes autoinmunes, lo que incluye artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis de Hashimoto, esclerosis múltiple, esclerosis sistémica, síndrome de respuesta inflamatoria, miastenia gravis, diabetes tipo I, uveítis, uveítis posterior, encefalomielitis alérgica, glomerulonefritis, enfermedades autoinmunes posinfecciosas lo que incluye fiebre reumática y glomerulonefritis posinfecciosa, enfermedades inflamatorias e hiperproliferativas de la piel, psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, dermatitis eccematosa, dermatitis seborreica, liquen plano, pénfigo, penfigoide bulloso, epidermólisis ampollosa, urticaria, angioedemas, vasculitis, eritema, eosinofilia cutánea, lupus eritematoso, acné, alopecia areata, queratoconjuntivitis, conjuntivitis vernal, uveítis asociada con enfermedad de Behcet, queratitis, queratitis herpética, córnea cónica, distrofia epitelial de la córnea, leucoma corneal, pénfigo ocular, úlcera de Mooren, escleritis, oftalmopatía de Graves, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, sarcoidosis, alergias al polen, enfermedad de las vías respiratorias obstructiva reversible, asma bronquial, asma alérgica, asma intrínseca, asma extrínseca, asma por polvo, asma crónica o inveterada, asma tardía e hiperreactividad de las vías respiratorias, bronquitis, úlceras gástricas, daño vascular provocado por enfermedades isquémicas y trombosis, enfermedades intestinales

isquémicas, lesiones por isquemia-reperfusión, enfermedades inflamatorias intestinales, enterocolitis necrotizante, lesiones intestinales asociadas a quemaduras térmicas, celiaquía, proctitis, gastroenteritis eosinofílica, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, migraña, rinitis, eccema, nefritis intersticial, síndrome de Goodpasture, síndrome hemolítico-urémico, nefropatía diabética, miositis múltiple, síndrome de Guillain-Barré, enfermedad de Meniere, polineuritis, neuritis múltiple, mononeuritis, radiculopatía, hipertiroidismo, enfermedad de Basedow, aplasia pura de glóbulos rojos, anemia aplásica, anemia hipoplásica, púrpura trombocitopénica idiopática, anemia hemolítica autoinmune, agranulocitosis, anemia perniciosa, anemia megaloblástica, aneritroplasia, osteoporosis, sarcoidosis, pulmón fibroide, neumonía intersticial idiopática, dermatomiositis, leucoderma vulgar, ictiosis vulgar, sensibilidad fotoalérgica, linfoma cutáneo de células T, leucemia linfocítica crónica, arteriosclerosis, aterosclerosis, síndrome de aortitis, poliarteritis nudosa, miocardosis o infarto de miocardio, esclerodermia (lo que incluye esclerodermia sistémica), síndrome antifosfolipídico, granuloma de Wegener, síndrome de Sjögren, adiposis, fascitis eosinofílica, lesiones de la encía, periodonto, hueso alveolar, sustancia ósea dentis, glomerulonefritis, alopecia de patrón masculino o alopecia senil al prevenir la depilación o proporcionar la germinación del cabello y/o promover la generación de cabello y el crecimiento del cabello, distrofia muscular, pioderma y síndrome de Sezary, enfermedad de Addison, lesión por isquemia-reperfusión de órganos que se produce tras la conservación, trasplante o enfermedad isquémica, choque por endotoxina, colitis pseudomembranosa, colitis provocada por fármacos o radiación, insuficiencia renal aguda isquémica, insuficiencia renal crónica, toxinosis provocada por oxígeno pulmonar o fármacos, cáncer de pulmón, enfisema pulmonar, cataratas, siderosis, retinitis pigmentosa, degeneración de retina, desprendimiento de retina, degeneración macular senil, cicatrización vítrea, quemadura corneal por álcalis, dermatitis eritema multiforme,

dermatitis ampollosa por IgA lineal y dermatitis por cemento, gingivitis, periodontitis, sepsis, pancreatitis, enfermedades provocadas por contaminación ambiental, envejecimiento, carcinogénesis, metástasis de carcinoma e hipobaropatía, enfermedad provocada por liberación de histamina o leucotrieno-C4, enfermedad de Behcet, hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante, resección hepática parcial, necrosis hepática aguda, necrosis provocada por toxina, hepatitis viral, shock, o anoxia, hepatitis por virus B, hepatitis no A/no B, cirrosis, enfermedad hepática alcohólica, lo que incluye cirrosis alcohólica, esteatohepatitis alcohólica, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), enfermedades hepatobiliares autoinmunes, toxicidad por paracetamol, hepatotoxicidad, insuficiencia hepática, insuficiencia hepática fulminante, insuficiencia hepática de aparición tardía, insuficiencia hepática "aguda sobre crónica", enfermedades renales crónicas, daño/lesión renal (provocada por, por ejemplo, nefritis, trasplante renal, cirugía, administración de fármacos nefrotóxicos, lesión renal aguda), aumento del efecto quimioterapéutico, infección por citomegalovirus, infección por HCMV, SIDA, cáncer, demencia senil, enfermedad de Parkinson, traumatismo o infección bacteriana crónica.

En ciertas modalidades, los presentes compuestos son útiles para tratar el dolor nervioso, lo que incluye el dolor neuropático y el dolor inducido por inflamación.

En ciertas modalidades, los compuestos son útiles para tratar el síndrome febril asociado a la enzima convertidora de interleucina-1, el síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral, el síndrome de deficiencia de NEMO, la deficiencia de HOIL-1, el síndrome de deficiencia del complejo de ensamblaje de cadena de ubiquitina lineal, enfermedades de almacenamiento lisosómico (por ejemplo, enfermedad de Gaucher, gangliosidosis GM2, alfamanosidosis, aspartilglucosaminuria, enfermedad por almacenamiento de ésteres de colesterol, deficiencia crónica de hexosaminidasa A, cistinosis, enfermedad de Danon, enfermedad de Fabry,

enfermedad de Farber, fucosidosis, galactosialidosis, gangliosidosis GM1, mucolipidosis, enfermedad por almacenamiento de ácido siálico libre infantil, deficiencia de hexosaminidasa A juvenil, enfermedad de Krabbe, deficiencia de lipasa ácida lisosómica, leucodistrofia metacromática, trastornos de las mucopolisacaridosis, deficiencia de sulfatasa múltiple, enfermedad de Niemann-Pick, lipofuscinosis ceroide neuronal, enfermedad de Pompe, picnodisostosis, enfermedad de Sandhoff, enfermedad de Schindler, enfermedad por almacenamiento de ácido siálico, enfermedad de Tay-Sachs y enfermedad de Wolman).

En ciertas modalidades, el compuesto descrito, combinaciones de compuestos descritos, o composiciones farmacéuticas de los mismos, son útiles para tratar y/o prevenir artritis reumatoide, artritis psoriásica, osteoartritis, lupus eritematoso sistémico, nefritis lúpica, espondilitis anquilosante, osteoporosis, esclerosis sistémica, esclerosis múltiple, psoriasis, en particular psoriasis pustulosa, diabetes tipo I, diabetes tipo II, enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), hiperinmunoglobulinemia d y síndrome de fiebre periódica, síndromes periódicos asociados a criopirina, síndrome de Schnitzler, artritis idiopática juvenil sistémica, enfermedad de Still de aparición en el adulto, gota, brotes de gota, seudogota, síndrome de safo, enfermedad de Castleman, sepsis, accidente cerebrovascular, aterosclerosis, enfermedad celíaca, DIRA (deficiencia de antagonista del receptor de Il-1), enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington o enfermedad de Parkinson.

El uso de los presentes compuestos en combinación con otras terapias es particularmente útil en el tratamiento de trastornos hiperproliferativos. Los presentes compuestos se pueden usar para tratar trastornos tales como cánceres, leucemias y linfomas en combinación con el tratamiento estándar. A modo de ejemplo, el síndrome mielodisplásico (MDS) se puede tratar con un compuesto descrito en la presente junto con el tratamiento estándar. Los agentes terapéuticos para usar en combinación con los

presentes compuestos incluyen agentes hipometilantes, como azacitidina y decitabina, y otros agentes quimioterapéuticos, como citarabina, daunorrubicina e idarrubicina. Las terapias inmunomoduladoras, tales como las terapias con lenalidomida y CAR-T, también se pueden usar en combinación con los presentes compuestos para tratar el MDS.

Las enfermedades proliferativas que pueden tratarse con el compuesto descrito, combinaciones de compuestos descritos o composiciones farmacéuticas de estos, incluyen tumores benignos o malignos, tumores sólidos, carcinoma de cerebro, riñón, hígado, glándula suprarrenal, vejiga, mama, estómago, tumores gástricos, ovarios, colon, recto, próstata, páncreas, pulmón, vagina, cuello uterino, testículos, tracto genitourinario, esófago, laringe, piel, hueso o tiroides, sarcoma, glioblastomas, neuroblastomas, mieloma múltiple, cáncer gastrointestinal, especialmente carcinoma de colon o adenoma colorrectal, un tumor del cuello y la cabeza, una hiperproliferación epidérmica, psoriasis, hiperplasia prostática, una neoplasia, una neoplasia de carácter epitelial, adenoma, adenocarcinoma, queratoacantoma, carcinoma epidermoide, carcinoma de células grandes, carcinoma de pulmón de células no pequeñas, linfomas, tales como linfoma de Hodgkins y no Hodgkins, carcinoma mamario, carcinoma folicular, carcinoma indiferenciado, carcinoma papilar, seminoma, melanoma, IL-1 d trastornos divididos, neoplasias hematopoyéticas, como los linfomas mencionados anteriormente, trastorno provocado por MyD88 (como el linfoma difuso de células B grandes (DLBCL) y la macroglobulinemia de Waldenström), el linfoma de Hodgkin, el linfoma cutáneo primario de células T o la leucemia linfocítica crónica), mieloma múltiple latente o indolente, o neoplasias malignas hematológicas (incluyendo leucemia, leucemia mieloide aguda (AML), DLBCL, ABC DLBCL, leucemia linfocítica crónica (CLL), linfoma linfocítico crónico, linfoma de efusión primaria, linfoma/leucemia de Burkitt, leucemia linfocítica aguda, leucemia prolinfocítica de células B, linfoma linfoplasmocitario,

síndromes mielodisplásicos (MDS), mielofibrosis, policitemia vera, sarcoma de Kaposi, macroglobulinemia de Waldenström (WM), linfoma de la zona marginal esplénica, mieloma múltiple, plasmacitoma, linfoma intravascular de células B grandes). En particular, los compuestos descritos en la presente son útiles en el tratamiento de neoplasias resistentes a fármacos, tales como aquellas resistentes a inhibidores de JAK, neoplasias resistentes a ibrutinib, lo que incluye neoplasias hematológicas resistentes a ibrutinib, tales como CLL resistente a ibrutinib y macroglobulinemia de Waldenström resistente a ibrutinib.

Ejemplos de trastornos alérgicos que pueden tratarse mediante el uso del compuesto descrito, combinaciones de los compuestos descritos o composiciones farmacéuticas que comprenden los mismos, incluyen, de modo no taxativo, asma (por ejemplo, asma atópica, asma alérgica, asma bronquial atópica mediada por IgE, asma no atópica, asma bronquial, asma no alérgica, asma esencial, asma verdadera, asma intrínseca provocada por alteraciones fisiopatológicas, asma esencial de causa desconocida o no aparente, asma enfisematosa, asma inducida por el ejercicio, asma inducida por emociones, asma extrínseca provocada por factores ambientales, asma inducida por aire frío, asma ocupacional, asma infecciosa provocada o asociada con infección por bacterias, hongos, protozoos o virus, asma incipiente, síndrome del lactante sibilante, bronquiolitis, asma variante de tos o asma inducida por fármacos), aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA), rinitis alérgica, rinitis alérgica perenne, rinitis perenne, rinitis vasomotora, goteo posnasal, sinusitis purulenta o no purulenta, sinusitis aguda o crónica y sinusitis etmoidal, frontal, maxilar o esfenoidal.

Como otro ejemplo, la artritis reumatoide (AR) generalmente da como resultado hinchazón, dolor, pérdida de movimiento y sensibilidad de las articulaciones objetivo en todo el cuerpo. La AR se caracteriza por una membrana sinovial crónicamente inflamada que está densamente poblada de linfocitos. La membrana sinovial, que típicamente

tiene un grosor de una capa celular, se vuelve intensamente celular y adopta una forma similar al tejido linfoide, lo que incluye células dendríticas, células T, B y NK, macrófagos y grupos de células plasmáticas. Este proceso, así como también una plétora de mecanismos inmunopatológicos, lo que incluye la formación de complejos antígeno-inmunoglobulina, dan como resultado eventualmente la destrucción de la integridad de la articulación, lo que da como resultado deformidad, pérdida permanente de función y/o erosión ósea en o cerca de la articulación. El compuesto descrito, combinaciones de los compuestos descritos, o composiciones farmacéutico de los mismos, pueden usarse para tratar, mejorar o prevenir uno, varios o todos estos síntomas de la AR. Por lo tanto, en el contexto de la AR, se considera que los compuestos proporcionan un beneficio terapéutico cuando se logra una reducción o mejora de cualquiera de los síntomas comúnmente asociados con la AR, independientemente de si el tratamiento da como resultado un tratamiento concomitante de la AR subyacente y/o una reducción en la cantidad de factor reumatoide circulante (''RF'').

El Colegio Americano de Reumatología (ACR) ha desarrollado criterios para definir la mejoría y la remisión clínica en la AR. Uno de tales parámetros, el ACR20 (criterios ACR para una mejoría clínica del 20 %), requiere una mejora del 20 % en el recuento de articulaciones sensibles e hinchadas, así como también una mejora del 20 % en 3 de los 5 parámetros siguientes: evaluación global del paciente, evaluación global del médico, evaluación del dolor por parte del paciente, grado de discapacidad y nivel de reactante de fase aguda. Estos criterios se han ampliado para una mejora del 50 % y 70 % en ACR50 y ACR70, respectivamente. Otros criterios incluyen los criterios de Paulu y la progresión radiográfica (por ejemplo, puntuación de Sharp).

En algunas modalidades, el beneficio terapéutico en pacientes que padecen AR se logra cuando el paciente presenta un ACR20. En modalidades específicas, pueden lograrse mejoras de ACR de ACRC50 o incluso ACR70.

En una modalidad, los compuestos descritos en la presente pueden usarse para retardar la aparición de las consecuencias del envejecimiento. Por ejemplo, los presentes compuestos reducen la inflamación crónica aumentada asociada con la edad avanzada ("inflamación"). Una miríada de síntomas y condiciones están asociados con la inflamación, a modo de ejemplo, tales condiciones que pueden tratarse con los presentes compuestos incluyen trastornos neurodegenerativos, tales como Parkinson y Alzheimer, neoplasias hematopoyéticas y trastornos mieloproliferativos. Las condiciones adicionales que pueden ser tratadas o mejoradas por los presentes compuestos incluyen las descritas por Franceschi C, Campisi J. La inflamación crónica (inflamación) y su contribución potencial a las enfermedades asociadas con la edad. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014;69 Suppl 1:S4-S9. En otro aspecto, los presentes compuestos pueden usarse para reducir los efectos del envejecimiento en el sistema reproductivo. Por ejemplo, la necroptosis inducida por la señalización de RIP1 ha sido implicada en el envejecimiento de los órganos reproductivos por Li et al. *eLife* 2017;6:e27692 y Chaudhary et al. *Journal de Biomedical Science* (2019) 26:11, por lo que los presentes compuestos podrían usarse para tratar los síntomas asociados con el envejecimiento, como niveles reducidos de testosterona, fertilidad reducida e hiperplasia prostática.

Enfermedades o trastornos adicionales que pueden tratarse y/o prevenirse usando compuestos y composiciones de la presente invención incluyen esclerosis lateral amiotrófica (ALS), un síndrome autoinmune, artritis reumatoide, diabetes mellitus tipo I, enfermedades inflamatorias del intestino, incluidas la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, cirrosis biliar, esclerosis múltiple, granulomatosis de Wegener, ictiosis, asma, alergias al polen, enfermedad obstructiva reversible de las vías respiratorias, asma bronquial, asma alérgica, asma intrínseca, asma extrínseca, asma por polvo, asma crónica o inveterada, asma tardía e hiperreactividad de las vías respiratorias, rinitis

alérgica, espondiloartritis, espondilitis anquilosante, hepatitis autoinmune, enfermedades hepatobiliares autoinmunes, accidente cerebrovascular, enfermedades alérgicas, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfisema pulmonar, ataxia de Friedreich, enfermedad de cuerpos de Lewy, neuropatía diabética, enfermedades poliglutamina (polyQ), enfermedad de Fahr, enfermedad de Menke, enfermedad de Wilson, trastorno priónico, trastornos óseos destructivos tales como enfermedad de reabsorción ósea, trastorno óseo relacionado con mieloma múltiple; tumor benigno, trastornos proliferativos, trastornos cutáneos inflamatorios e hiperproliferativos, una hiperproliferación epidérmica, psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, dermatitis eccematosa, dermatitis seborreica, psoriasis pustulosa, dermatitis ampollosa, dermatitis eritema multiforme, dermatitis ampollosa IgA lineal, dermatitis cementosa, gingivitis, periodontitis, lesiones de la encía, hueso alveolar, sustancia ósea dentis, sepsis, pancreatitis, liquen plano, pénfigo, penfigoide ampolloso, epidermólisis ampollosa, urticaria, angioedemas, vasculitis, eritema, eosinofilia cutánea, adiposis, fascitis eosinofílica, acné, alopecia areata, alopecia de patrón masculino, alopecia senil, queratoconjuntivitis, conjuntivitis vernal, córnea quemadura alcalina, enfermedad de Behcet, uveítis asociada con la enfermedad de Behcet, queratitis, queratitis herpética, córnea cónica, distrofia epitelial de la córnea, leucoma corneal, pénfigo ocular, úlcera de Mooren, escleritis, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, trastornos hematológicos, neoplasias hematológicas, linfomas, linfoma de Hodgkins, linfoma no Hodgkins, carcinoma mamario, carcinoma folicular, carcinoma indiferenciado, carcinoma papilar, seminoma, melanoma, linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), macroglobulinemia de Waldenström, linfoma cutáneo primario de células T, mieloma múltiple latente o indolente, leucemia, leucemia mieloide aguda (AML), DLBCL, leucemia linfocítica crónica (CLL), linfoma linfocítico crónico, linfoma de efusión primaria, linfoma/leucemia de Burkitt, leucemia linfocítica aguda, leucemia prolinfocítica de

células B, linfoma linfoplasmocitario, síndromes mielodisplásicos (MDS), mielofibrosis, policitemia vera, sarcoma de Kaposi, linfoma de la zona marginal esplénica, mieloma múltiple, plasmocitoma, linfoma intravascular de células B grandes, trastornos provocados por IL-1, trastornos provocados por MyD88, tumores malignos resistentes a fármacos, como neoplasias malignas resistentes al inhibidor de JAK y neoplasias malignas resistentes a ibrutinib, por ejemplo, neoplasias malignas hematológicas resistentes a ibrutinib, CLL resistente a ibrutinib y neoplasias malignas resistentes a ibrutinib macroglobulinemia de Waldenström, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica; trastornos angiogénicos tales como trastornos angiogénicos que incluyen tumores sólidos, neovascularización ocular, hemangiomas, tales como hemangiomas infantiles; sepsis, shock séptico, shigelosis; migraña, bronquitis, úlceras gástricas, enterocolitis necrosante, lesiones intestinales asociadas con quemaduras térmicas, enfermedades celíacas, proctitis, gastroenteritis eosinofílica, mastocitosis, síndrome de fiebre asociado a la enzima convertidora de interleucina-1, síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral, síndrome de deficiencia de NEMO, Deficiencia de HOIL-1, síndrome de deficiencia del complejo de ensamblaje de cadena de ubiquitina lineal, a enfermedad de almacenamiento lisosomal, enfermedad de Gaucher, gangliosidosis GM2, alfa-manosidosis, aspartilglucosaminuria, enfermedad de almacenamiento de éster de colesterilo, deficiencia crónica de hexosaminidasa A, cistinosis, enfermedad de Danon, enfermedad de Fabry, enfermedad de Farber, fucosidosis, galactosialidosis, gangliosidosis GM1, mucolipidosis, enfermedad de almacenamiento de ácido siálico libre infantil, deficiencia de hexosaminidasa A juvenil, enfermedad de Krabbe, deficiencia de lipasa ácida 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, enfermedad de Wolman, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, enfermedades neurodegenerativas, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, melanoma metastásico, neurodegeneración asociada con infección por VIH y retinitis por CMV, tales como trastornos neurocognitivos asociados o demencia, afecciones fibróticas tales como esteatohepatitis no alcohólica y afecciones cardíacos tales como isquemia reperfusión; alergias, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, glomerulonefritis, eritematosis, tiroiditis crónica, enfermedad de Graves, gastritis autoinmune, neutropenia autoinmune, trombocitopenia, enfermedad de injerto contra huésped, reacción inflamatoria inducida por endotoxina, tuberculosis, aterosclerosis, degeneración muscular, caquexia, síndrome de Reiter, artritis por rubéola, sinovitis aguda, enfermedad de células β pancreáticas; enfermedades caracterizadas por infiltración masiva de neutrófilos; espondilitis reumatoide, artritis gotosa, artritis psoriásica y otras afecciones artríticas, paludismo cerebral, enfermedad inflamatoria pulmonar crónica, silicosis, sarcoidosis pulmonar, pulmón fibroide, neumonía intersticial idiopática, rechazo de aloinjertos, rechazo de médula ósea, fiebre y mialgias debido a infección, formación de queloides, formación de tejido cicatricial, piresis, influenza, leucemia mielógena crónica; trastornos angiogénicos que incluyen tumores sólidos; enfermedades virales que incluyen infección por hepatitis aguda (que incluye hepatitis A, hepatitis B y hepatitis C), SIDA, ARC o neoplasia maligna, herpes; accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, arteriosclerosis, aterosclerosis, síndrome de aortitis, poliarteritis nodosa, isquemia miocárdica, isquemia en infartos cerebrales, hipoxia de órganos, hiperplasia vascular, lesión por reperfusión cardiaca y renal, lesión por isquemia-reperfusión de órganos que se produce tras la conservación, trasplante o enfermedad isquémica, hipertrofia cardíaca, agregación plaquetaria inducida por trombina, endotoxemia y/o síndrome de choque tóxico,

afecciones asociadas con la prostaglandina endoperoxidasa sindasa-2, pénfigo vulgar, miositis autoinmune/múltiple, dermatomiositis, leucoderma vulgaris, sensibilidad fotoalérgica, lesión por isquemia por reperfusión, lesión por isquemia por reperfusión cardiaca derivada de un infarto de miocardio, atrofia multisistémica, síndromes de Parkinson plus, demencia frontotemporal, hemorragia intracraneal, hemorragia cerebral, atrofia muscular progresiva, parálisis pseudobulbar, parálisis bulbar progresiva, atrofia muscular espinal, atrofia muscular hereditaria, neuropatías periféricas, parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticobasal, enfermedades desmielinizantes, artritis idiopática juvenil de inicio sistémico (SoJIA) o enfermedad de Still, lupus eritematoso sistémico (SLE), síndrome de Sjögren, síndrome antifosfolípido (APS), colangitis esclerosante primaria (PSC), trasplante renal, cirugía, lesión renal aguda (AKI), síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), síndrome de liberación de citoquinas (CRS), síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS), ARDS resultante de COVID-19, postinfecciónenfermedades autoinmunes graves, fiebre reumática, glomerulonefritis posinfecciosa, esclerosis sistémica, accidente cerebrovascular (CVA), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), síndrome de deficiencia de NEMO (síndrome de deficiencia del gen modulador esencial F-kappa-B (también conocido como IKK gamma o IKKG), neoplasias malignas de órganos sólidos, enfermedades de almacenamiento lisosomal, glaucoma, enfermedad degenerativa de la retina, lesión por isquemia reperfusión de la retina, lesión por isquemia reperfusión renal, catarata, siderosis, retinitis pigmentosa, degeneración de la retina, desprendimiento de retina, degeneración macular senil, cicatrización vítrea, ántrax, shock séptico inducido por toxina letal, muerte celular inducida por LPS, encefalopatía infecciosa, encefalitis, encefalomielitis alérgica, uveoretinitis autoinmune, arteritis de células gigantes, enteritis regional, enteritis granulomatosa, ileítis distal, ileítis regional, ileítis terminal, diabetes mellitus insulinodependiente, esclerodermia, esclerodermia sistémica, edema macular,

retinopatía diabética, distrofia coroidea areolar central, enfermedad BEST, enfermedad viteliforme del adulto, distrofia de patrón, degeneración miópica, retinopatía serosa central, enfermedad de Stargardt, distrofia de conos y bastones, distrofia de Carolina del Norte, retinitis infecciosa, retinitis inflamatoria, uveítis, uveítis posterior, retinitis tóxica y toxicidad inducida por la luz, edema macular, areola central coroidea distrofia óptica, enfermedad BEST, enfermedad viteliforme del adulto, distrofia de patrón, lesión del nervio óptico, neuritis óptica, neuropatías ópticas, oclusión de la arteria central de la retina, neuropatía óptica isquémica (por ejemplo, neuropatía isquémica anterior arterítica o no arterítica y neuropatía óptica isquémica posterior), 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, atrofia óptica dominante, síndrome de Behr, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob), parálisis supranuclear progresiva, paresia espástica hereditaria, hemorragia subaracnoidea, lesión cerebral perinatal, lesión cerebral subclínica, lesión de la médula espinal, lesión cerebral anóxico-isquémica, isquemia cerebral, isquemia cerebral focal, isquemia cerebral global e hipoxia hipóxica, daño peritoneal causado por líquido de diálisis peritoneal (PDF) y efectos secundarios relacionados con la EP, enfermedades glomerulares, enfermedades tubulointersticiales, nefritis intersticial, obstrucción, poliquistosis renal), glomeruloesclerosis focal, nefropatía por inmunocomplejos, nefropatía diabética, síndrome de Goodpasture, cáncer hepatocelular, cáncer de páncreas, cáncer urológico, cáncer de vejiga, cáncer colorrectal, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de próstata, hiperplasia de próstata, cáncer renal, carcinoma de riñón, carcinoma de hígado, carcinoma de glándula suprarrenal, cáncer de tiroides, cáncer de vesícula biliar, cáncer peritoneal, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer gástrico, cáncer de endometrio, cáncer de esófago, cáncer de estómago, cáncer de cabeza y cuello, cáncer

neuroendocrino, cáncer del SNC, tumores cerebrales (por ejemplo, carcinoma de cerebro, glioma, oligodendroglioma anaplásico, glioblastoma multiforme del adulto y astrocitoma anaplásico del adulto), cáncer de huesos, sarcoma de tejidos blandos, retinoblastomas, neuroblastomas, derrames peritoneales, derrames pleurales malignos, mesoteliomas, Tumores de Wilms, neoplasias trofoblásticas, neoplasia epitelial, carcinoma de estómago, carcinoma de ovario, carcinoma de recto, carcinoma de próstata, carcinoma de páncreas, carcinoma de pulmón, carcinoma de vagina, carcinoma de cuello uterino, carcinoma de testículo, carcinoma del tracto genitourinario, carcinoma de esófago, carcinoma de laringe, carcinoma de la piel, carcinoma de hueso, carcinoma de tiroides, sarcoma, glioblastomas, neuroblastomas, cáncer gastrointestinal, adenoma, adenocarcinoma, queratoacantoma, carcinoma epidermoide, carcinoma de células grandes, carcinoma de pulmón de células no pequeñas, linfomas, carcinoma de colon, colorrectal adenoma, hemangiopericitomas, carcinoma mixoide, carcinoma de células redondas, carcinomas de células escamosas, carcinomas de células escamosas de esófago, carcinomas orales, cáncer de vulva, cánceres de la corteza suprarrenal, tumores productores de ACTH y leucemia, virus respiratorios infecciosos, como el virus de la influenza, rinovirus, coronavirus, virus de la parainfluenza, virus RS, adenovirus, reovirus y similares), herpes zoster causado por el virus del herpes, diarrea causada por rotavirus, hepatitis viral, SIDA, enfermedades infecciosas bacterianas, como *Bacillus cereus, Vibrio parahaemolyticus, Escherichia coli enterohemorrágica, Staphilococcus aureus,* MRS A, *Salmonella, Botulinus, Candida,* enfermedad de Paget, acondroplasia, osteocondritis, hiperparatiroidismo, osteogénesis imperfecta, resección hepática parcial, necrosis hepática aguda, necrosis causada por toxina, necrosis causada por hepatitis viral, necrosis causada por shock, necrosis causada por anoxia, hepatitis por virus B, hepatitis no A/no B, cirrosis, enfermedad hepática alcohólica, cirrosis alcohólica, esteatohepatitis, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), toxicidad por paracetamol,

hepatotoxicidad, insuficiencia hepática, insuficiencia hepática fulminante, insuficiencia hepática de aparición tardía, insuficiencia hepática "aguda sobre crónica", enfermedades renales crónicas, daño/lesión renal, daño renal/ daño renal causado por nefritis, daño renal/lesión causado por trasplante renal, daño renal/lesión causado por cirugía, daño renal/lesión causado por administración de fármacos nefrotóxicos, aumento del efecto quimioterapéutico, infección por citomegalovirus, infección por HCMV, SIDA, cáncer, demencia senil, trauma, infección bacteriana crónica, enfermedades causadas por la contaminación ambiental, envejecimiento, hipobaropatía, enfermedad causada por la liberación de histamina o leucotrieno-C4, distrofia muscular, pioderma y síndrome de Sezary, enfermedad de Addison, colitis pseudomembranosa, colitis causada por fármacos o radiación, insuficiencia renal aguda isquémica, insuficiencia renal crónica, toxinosis causada por oxígeno pulmonar o fármacos, hipofosfatasia congénita, lesiones fibromatosas, displasia fibrosa, recambio óseo, enfermedad ósea osteolítica, tratamiento post-cirugía ósea traumática, tratamiento post-cirugía de prótesis articular, tratamiento post-cirugía ósea plástica, tratamiento poscirugía dental, tratamiento de quimioterapia ósea o tratamiento de radioterapia ósea, cáncer de huesos, placa frágil, trastorno, trastorno oclusivo, estenosis, trastornos de las arterias coronarias, trastornos arteriales periféricos, oclusión arterial, formación de aneurismas, formación de aneurismas postraumáticos, reestenosis, oclusión postoperatoria del injerto, síndrome de Guillain-Barré, enfermedad de Meniere, polineuritis, neuritis múltiple, mononeuritis, radiculopatía, hipertiroidismo, enfermedad de Basedow, púrpura trombocitopénica idiopática autoinmune (PTI autoinmune), nefritis membranosa, tiroiditis autoinmune, tiroiditis de Hashimoito, miastenia grave, enfermedades por aglutininas frías y calientes, síndrome de Evan, síndrome urémico hemolítico/púrpura trombocitopénica trombótica (HUS/TTP), anemia

hemolítica autoinmune, agranulocitosis, anemia perniciosa, anemia megaloblástica, aneritroplasia y combinaciones de estas.

Para modalidades particulares, al menos un compuesto, o una composición que comprende al menos un compuesto, de acuerdo con la presente invención se administra a un sujeto que tiene, o potencialmente desarrolla, dermatitis atópica. En otra modalidad particular, al menos un compuesto, o una composición que comprende al menos un compuesto, de acuerdo con la presente invención, se administra a un sujeto que padece, o potencialmente desarrolla, artritis reumatoide. En otra modalidad particular, al menos un compuesto, o una composición que comprende al menos un compuesto, de acuerdo con la presente invención, se administra a un sujeto que padece, o potencialmente desarrolla, espondilitis anquilosante. En otra modalidad particular, al menos un compuesto, o una composición que comprende al menos un compuesto, de acuerdo con la presente invención, se administra a un sujeto que padece, o potencialmente desarrolla, síndrome mielodisplásico.

B. Formulaciones y Administración

Las composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos activos de la descripción pueden fabricarse mediante cualquier método adecuado, como procesos de mezcla, disolución, granulación, preparación de grageas, levigación, emulsión, encapsulación, atrapamiento o liofilización. Las composiciones farmacéuticas se pueden formular usando uno o más excipientes fisiológicamente aceptables (por ejemplo, diluyentes, vehículos o auxiliares), uno o más adyuvantes o combinaciones de estos para proporcionar preparaciones que se pueden usar farmacéuticamente.

Los compuestos activos pueden formularse en las composiciones farmacéuticas *per se*, o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, un estereoisómero, un N-óxido, un tautómero, un hidrato, un solvato, un isótopo o un profármaco de este.

Típicamente, tales sales son más solubles en soluciones acuosas que los correspondientes ácidos y bases libres, pero también se pueden formar sales que tienen una menor solubilidad que los correspondientes ácidos y bases libres.

Las composiciones farmacéuticas de la descripción pueden tomar una forma adecuada para prácticamente cualquier modo de administración, incluyendo, por ejemplo, tópica, ocular, oral, bucal, sistémica, nasal, inyección, como iv o ip, transdérmica, rectal, vaginal, etc., o una forma adecuada para la administración por inhalación o insuflación.

Para la administración tópica, los compuestos activos, sal farmacéuticamente aceptable, estereoisómero, N-óxido, tautómero, hidrato, solvato, isótopo o profármaco pueden formularse como soluciones, geles, ungüentos, cremas, suspensiones, etc. conocido en la técnica.

Las formulaciones sistémicas incluyen aquellas diseñadas para administración por inyección, por ejemplo, inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, intratecal o intraperitoneal, así como aquellas diseñadas para administración transdérmica, transmucosa oral o pulmonar.

Las preparaciones inyectables útiles incluyen suspensiones, soluciones o emulsiones estériles de los compuestos activos en vehículos acuosos u oleosos. Las composiciones farmacéuticas también pueden contener agentes de formulación, tales como agentes de suspensión, estabilización y/o dispersión. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas o en envases multidosis, y pueden contener conservantes añadidos.

Alternativamente, la formulación inyectable se puede proporcionar en forma de polvo para reconstitución con un vehículo adecuado, que incluye, de modo no taxativo, agua estéril libre de pirógenos, amortiguador, solución de dextrosa, etc., antes de su

uso. Con este fin, el (los) compuesto(s) activo(s) puede(n) secarse mediante cualquier técnica conocida en la técnica, tal como liofilización, y reconstituirse antes de su uso.

Para la administración transmucosa, en la formulación se usan penetrantes adecuados para la barrera a atravesar. Dichos penetrantes son conocidos en la técnica.

Para la administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma de, por ejemplo, pastillas, tabletas o cápsulas preparadas por medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como: agentes aglutinantes (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa); rellenos (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina o fosfato de calcio cálcico); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco o sílice); desintegrantes (por ejemplo, almidón de patata o glicolato de almidón sódico); y/o agentes humectantes (por ejemplo, laurilsulfato de sodio). Los comprimidos se pueden recubrir mediante métodos bien conocidos en la técnica, por ejemplo, con azúcares, películas o recubrimientos entéricos.

Las preparaciones líquidas para administración oral pueden adoptar la forma de, por ejemplo, elixires, soluciones, jarabes o suspensiones, o pueden presentarse como un producto seco para su reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Tales preparaciones líquidas pueden prepararse por medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como: agentes de suspensión (por ejemplo, jarabe de sorbitol, derivados de celulosa o grasas comestibles hidrogenadas); agentes emulsionantes (por ejemplo, lecitina o goma arábiga); vehículos no acuosos (por ejemplo, aceite de almendras, ésteres oleosos, alcohol etílico, cremophore™ o aceites vegetales fraccionados); y conservantes (por ejemplo, metilo o propil-p-hidroxibenzoatos o ácido sórbico). Los preparados también pueden contener sales amortiguadoras, conservantes, aromatizantes, colorantes y edulcorantes, según convenga.

Las preparaciones para la administración oral pueden formularse adecuadamente para dar una liberación controlada del compuesto activo, como es bien sabido.

Para la administración bucal, las composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma de tabletas o pastillas formuladas de manera convencional.

Para las vías de administración rectal y vaginal, los compuestos activos pueden formularse como soluciones (para enemas de retención), supositorios o ungüentos que contienen bases de supositorios convencionales, como manteca de cacao u otros glicéridos.

Para la administración nasal o la administración por inhalación o insuflación, los compuestos activos, la sal, el estereoisómero, el N-óxido, el tautómero, el hidrato, el solvato, el isótopo o el profármaco farmacéuticamente aceptables pueden administrarse convenientemente en forma de un aerosol paquetes o un nebulizador con el uso de un propulsor adecuado, por ejemplo) diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, fluorocarbonos, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosis se puede determinar al proporcionar una válvula para administrar una cantidad medida. Las cápsulas y cartuchos para usar en un inhalador o insuflador (por ejemplo, cápsulas y cartuchos compuestos de gelatina) se pueden formular que contengan una mezcla de polvo del compuesto y una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

Un ejemplo específico de una formulación de suspensión acuosa adecuada para administración nasal utilizando dispositivos de pulverización nasal comercialmente disponibles incluye los siguientes ingredientes: compuesto activo (0,5 20 mg/ml); cloruro de benzalconio (0,1 0,2 mg/ml); polisorbato 80 (TWEEN® 80; 0,5 5 mg/ml); carboximetilcelulosa sódica o celulosa microcristalina (1 15 mg/ml); feniletanol (1,4 mg/ml); y dextrosa (20 50 mg/ml). El pH de la suspensión final se puede ajustar en el

rango de aproximadamente pH 5 a pH 7, siendo típico un pH de aproximadamente pH 5,5.

Otro ejemplo específico de una suspensión acuosa adecuada para la administración de los compuestos por inhalación contiene 20 mg/ml de los compuestos descritos, 1 % (v/v) de polisorbato 80 (TWEEN® 80), citrato 50 mm y/o 0,9 % cloruro de sodio.

Para la administración ocular, los compuestos activos pueden formularse como una solución, emulsión, suspensión, etc. adecuada para la administración en el ojo. En la técnica se conocen una variedad de vehículos adecuados para administrar compuestos al ojo. Los ejemplos específicos no limitantes se describen en las patentes de EE. UU. números 6.261.547; 6.197.934; 6.056.950; 5.800.807; 5.776,445; 5.698,219; 5.521,222; 5.403.841; 5.077.033; 4.882.150; y 4.738.851, que se incorporan en la presente como referencia.

Para una administración prolongada, los compuestos activos se pueden formular como una preparación de depósito para la administración mediante implantación o inyección intramuscular. El ingrediente activo puede formularse con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados escasamente solubles, por ejemplo, como una sal escasamente soluble. Alternativamente, se pueden usar sistemas de administración transdérmica fabricados como un disco o parche adhesivo que libera lentamente el o los compuestos activos para la absorción percutánea. Con este fin, pueden usarse potenciadores de la permeación para facilitar la penetración transdérmica del compuesto o compuestos activos. Los parches transdérmicos adecuados se describen, por ejemplo, en las patentes de EE. UU. números 5.407.713; 5.352.456; 5.332.213; 5.336.168; 5.290.561; 5.254.346; 5.164.189; 5.163.899;

5.088.977; 5.087.240; 5.008.110; y 4.921.475, que se incorporan en la presente como referencia.

Alternativamente, se pueden emplear otros sistemas de administración farmacéutica. Los liposomas y las emulsiones son ejemplos bien conocidos de vehículos de administración que pueden usarse para administrar compuestos activos. También se pueden emplear ciertos disolventes orgánicos, como el dimetilsulfóxido (DMSO), aunque normalmente a costa de una mayor toxicidad.

Las composiciones farmacéuticas pueden, si se desea, presentarse en un paquete o dispositivo dispensador que puede contener una o más formas de dosificación unitaria que contienen el compuesto o compuestos activos. El paquete puede comprender, por ejemplo, una lámina metálica o de plástico, como un paquete de burbujas. El envase o dispositivo dispensador puede ir acompañado de instrucciones de administración.

Existen varios enfoques para transportar moléculas a través de la barrera hematoencefálica. Estos incluyen, de modo no taxativo, métodos físicos, métodos basados en lípidos y métodos basados en receptores y canales. Los métodos físicos para transportar un compuesto a través de la barrera hematoencefálica incluyen, de modo no taxativo, eludir la barrera hematoencefálica por completo y/o crear aberturas en la barrera hematoencefálica. Los métodos de circinvención incluyen, de modo no taxativo, inyección directa (por ejemplo, Papanastassiou et al., Gene Therapy 9:398-406, 2002), infusión intersticial/entrega mejorada por convección (Bobo et al., Proc. Natl. Acad. Sci. EE. UU. 91 :2076-2080, 1994), e implantar un dispositivo de administración en el cerebro (ver, por ejemplo, Gill et al., Nature Med. 9:589-595, 2003. Las aberturas en la barrera hematoencefálica incluyen, de modo no taxativo, ultrasonido, presión osmótica (por ejemplo, mediante la administración de manitol hipertónico y permeabilización mediante, por ejemplo, bradicinina o permeabilizador A-7 (ver, por

ejemplo, las patentes de EE. UU. 5,268,164, 5,506,206 y 5,686,416). Los compuestos también se pueden encapsular en liposomas que se acoplan a fragmentos de unión de anticuerpos que se unen a receptores en el endotelio vascular de la barrera hematoencefálica.

Para ciertas modalidades, los compuestos se pueden administrar de forma continua mediante infusión en los depósitos de líquido del SNC o mediante inyección en bolo. Los compuestos se pueden administrar utilizando un catéter permanente y un medio de administración continua, como una bomba, o mediante

Implantación de un vehículo de liberación sostenida. Por ejemplo, los compuestos pueden inyectarse a través de cánulas implantadas de forma crónica o infundirse de forma crónica con la ayuda de minibombas osmóticas. Las bombas subcutáneas pueden administrar compuestos a los ventrículos cerebrales.

C. Dosis

El compuesto revelado, las composiciones farmacéuticas o combinaciones de los compuestos descritos se usarán generalmente en una cantidad efectiva para lograr el resultado deseado, por ejemplo, en una cantidad efectiva para inhibir una quinasa RIP1 y/o para tratar, prevenir o mejorar una condición particular. Los compuestos descritos, o composiciones farmacéutica de estos, pueden administrarse terapéuticamente para lograr un beneficio terapéutico o profilácticamente para lograr un beneficio profiláctico. Beneficio terapéutico significa la erradicación o mejora del trastorno subyacente que se está tratando y/o la erradicación o mejora de uno o más de los síntomas asociados con el trastorno subyacente de manera que el paciente informa una mejora en la sensación o condición, a pesar de que el paciente aún puede estar afectado con el trastorno subyacente. Por ejemplo, la administración de un compuesto a un paciente que padece una alergia proporciona un beneficio terapéutico no solo

cuando se erradica o mejora la respuesta alérgica subyacente, sino también cuando el paciente informa una disminución en la gravedad o duración de los síntomas asociados con la alergia después de exposición al alérgeno. Como otro ejemplo, el beneficio terapéutico en el contexto del asma incluye una mejora en la respiración después del inicio de un ataque de asma o una reducción en la frecuencia o gravedad de los episodios de asma. El beneficio terapéutico también incluye detener o ralentizar la progresión de la enfermedad, independientemente de si se logra una mejoría.

Como saben los expertos en la técnica, la dosificación preferida de los compuestos descritos puede depender de diversos factores, incluidos la edad, el peso, el estado de salud general y la gravedad del estado del paciente o sujeto que se está tratando. También puede ser necesario adaptar la dosis al sexo del individuo y/o la capacidad pulmonar del individuo, cuando se administra por inhalación. La dosis también se puede adaptar a las personas que padecen más de una afección o aquellas personas que tienen afecciones adicionales que afectan la capacidad pulmonar y la capacidad de respirar normalmente, por ejemplo, enfisema, bronquitis, neumonía, síndrome de dificultad respiratoria, enfermedad pulmonar obstructiva crónica e infecciones respiratorias. Dosis y frecuencia de administración de los compuestos descritos o las composiciones farmacéuticas de estos, también dependerán de si los compuestos descritos están formulados para el tratamiento de episodios agudos de una afección o para el tratamiento profiláctico de un trastorno. Un experto en la técnica será capaz de determinar la dosis óptima para un individuo en particular.

Para la administración profiláctica, el compuesto descrito, combinaciones de compuestos descritos, o composiciones farmacéuticas farmacéutico de estos, pueden administrarse a un paciente o sujeto con riesgo de desarrollar una de las condiciones descritas anteriormente. Por ejemplo, si se desconoce si un paciente o sujeto es alérgico a un fármaco en particular, el compuesto descrito, las combinaciones de compuestos

descritos o composiciones farmacéuticas de estos, pueden administrarse antes de la administración del fármaco para evitar o mejorar una respuesta alérgica al fármaco. Alternativamente, se puede usar la administración profiláctica para evitar o mejorar la aparición de síntomas en un paciente diagnosticado con el trastorno subyacente. Por ejemplo, uno o más compuestos descritos, o composición farmacéutica de este, se puede administrar a un alérgico antes de la exposición esperada al alérgeno. Un compuesto descrito, combinaciones de compuestos descritos, o composiciones farmacéuticas de estos, también se pueden administrar profilácticamente a individuos sanos que están expuestos repetidamente a agentes conocidos por una de las enfermedades descritas anteriormente para prevenir la aparición del trastorno. Por ejemplo, un compuesto descrito, combinaciones de compuestos descritos o composiciones farmacéuticas de estas, se pueden administrar a un individuo sano que se expone repetidamente a un alérgeno que se sabe que induce alergias, tal como el látex, en un esfuerzo por evitar que el individuo desarrolle una alergia. Alternativamente, un compuesto descrito, combinaciones de compuestos descritos o composiciones farmacéuticas de estos, pueden administrarse a un paciente que padece asma antes de participar en actividades que desencadenan ataques de asma para disminuir la gravedad de, o evitar por completo, un episodio asmático.

Las dosis efectivas se pueden estimar inicialmente a partir de ensayos *in vitro*. Por ejemplo, una dosis inicial para uso en sujetos puede formularse para lograr una concentración en sangre o suero circulante de compuesto activo que se encuentra en o por encima de un IC_{50} o EC_{50} del compuesto particular según se mide en un ensayo *in vitro.* Las dosis se pueden calcular para lograr dichas concentraciones circulantes en sangre o suero teniendo en cuenta la biodisponibilidad del compuesto particular. Fingl & Woodbury, “General Principles,” In: Goodman and Gilman’s The Pharmaceutical Basis

of Therapeutics, Capítulor 1, páginas 1-46, Pergamon Press, y las referencias citadas en este, brindan orientación adicional sobre las dosis efectivas.

En algunas modalidades, los compuestos descritos tienen una EC_{50} de más de 0 a 20 µM, tal como de más de 0 a 10 mm, de más de 0 a 5 M, de más de 0 a 1 M, de más de 0 a 0,5 µM, de más de 0 a 0,1 µM, o de más de 0 a 0,05 µM.

Las dosis iniciales también se pueden estimar a partir de datos *in vivo*, como modelos animales. Los modelos animales útiles para probar la eficacia de los compuestos para tratar o prevenir las diversas enfermedades descritas anteriormente son bien conocidos en la técnica. Se describen modelos animales adecuados de hipersensibilidad o reacciones alérgicas en Foster, (1995) Allergy 50(21Suppl):6-9, discusión 34-38 y Tumas *et al.*, (2001), J. Allergy Clin. Immunol. 107(6):1025-1033. Se describen modelos animales adecuados de rinitis alérgica en Szelenyi *et al.*, (2000), Arzneimittelforschung 50(11):1037-42; Kawaguchi *et al.*, (1994), Clin. Exp. Allergy 24(3):238-244 y Sugimoto *et al.*, (2000), Immunopharmacology 48(1):1-7. Los expertos en la técnica pueden adaptar dicha información para determinar las dosis adecuadas para la administración humana.

En algunas modalidades, se pueden usar ensayos adecuados para determinar la actividad de RIP1. Dichos métodos de ensayo se pueden usar para evaluar la eficacia de las modalidades de compuestos descritas en la presente y/o que se pueden usar para determinar cantidades/dosis de las modalidades de compuestos que pueden proporcionar una eficacia deseada. En algunas modalidades, el ensayo puede ser un ensayo ADP-Glo™ que evalúa la capacidad de una modalidad del compuesto para inhibir RIP1. En otras modalidades, se pueden realizar ensayos de células enteras usando células de ratón y/o humanas, tales como ensayos de necroptosis de células U937 y/o L929, para determinar dosis seguras y eficaces de compuestos que se pueden usar en estudios humanos *in vivo.* Usando estos ensayos de células completas, la

actividad del compuesto contra RIP1 humano y/o murino puede evaluarse en un contexto in vitro, lo que luego permite a una persona con experiencia ordinaria en la técnica determinar dosis seguras y efectivas para uso *in vivo.* Otro ensayo más que se puede usar para evaluar la actividad de las modalidades del compuesto descritas en la presente para tratar una enfermedad o afección que involucra a RIP1 es un modelo de ratón con hipotermia aguda, que evalúa la capacidad del compuesto para inhibir la hipotermia inducida por TNF-alfa. Cada uno de estos ensayos, y varios resultados del uso de estos ensayos, se describen en detalle en la sección de Ejemplos de la presente descripción.

Las cantidades de dosificación de los compuestos descritos estarán típicamente en el rango de más de 0 mg/kg/día, tal como 0,0001 mg/kg/día o 0,001 mg/kg/día o 0,01 mg/kg/día, hasta al menos aproximadamente 100 mg/kg/día. Más típicamente, la dosificación (o cantidad efectiva) puede oscilar entre aproximadamente 0,0025 mg/kg y aproximadamente 1 mg/kg administrados al menos una vez al día, como de 0,01 mg/kg a aproximadamente 0,5 mg/kg o de aproximadamente 0,05 mg/kg a aproximadamente 0,15 mg/kg. La dosificación diaria total oscila típicamente entre aproximadamente 0,1 mg/kg y aproximadamente 5 mg/kg o aproximadamente 20 mg/kg por día, como entre 0,5 mg/kg y aproximadamente 10 mg/kg por día o aproximadamente 0,7 mg/kg por día a aproximadamente 2,5 mg/kg/día. Las cantidades de dosificación pueden ser mayores o menores dependiendo, entre otros factores, de la actividad del compuesto descrito, su biodisponibilidad, el modo de administración y varios factores discutidos anteriormente.

La cantidad de dosificación y el intervalo de dosificación se pueden ajustar para que los individuos proporcionen niveles plasmáticos del compuesto descrito que sean suficientes para mantener el efecto terapéutico o profiláctico. Por ejemplo, los compuestos se pueden administrar una vez al día, varias veces al día, una vez a la semana, varias veces a la semana (por ejemplo, cada dos días), una vez al mes, varias

veces al mes o una vez al año, dependiendo de, de modo taxativo, el modo de administración, la indicación específica que se está tratando y el criterio del médico que prescribe. Los expertos en la técnica podrán optimizar las dosificaciones locales eficaces sin una experimentación indebida.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de los compuestos descritos típicamente comprenden desde más del 0 hasta el 99 % del compuesto o compuestos descritos y/u otro agente terapéutico por porcentaje en peso total. Más típicamente, las composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de los compuestos descritos comprenden de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 por ciento en peso total del compuesto descrito y otro agente terapéutico, y de aproximadamente 80 a aproximadamente 99 por ciento en peso de un excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, la composición farmacéutica puede comprender además un adyuvante.

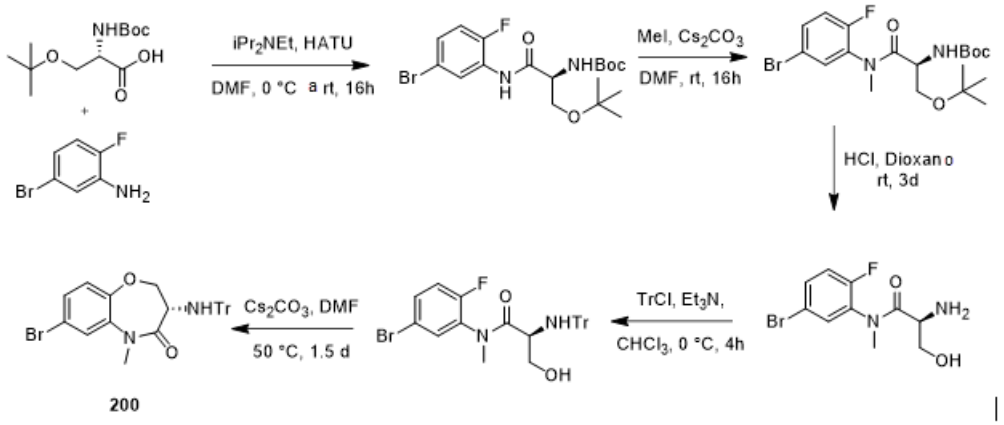
Preferentemente, el compuesto descrito, combinaciones de compuestos descritos, o composiciones farmacéuticas de estos, proporcionará un beneficio terapéutico o profiláctico sin causar una toxicidad sustancial. La toxicidad del compuesto descrito se puede determinar usando procedimientos farmacéuticos estándar. La relación de dosis entre el efecto tóxico y el terapéutico (o profiláctico) es el índice terapéutico. Se prefieren los compuestos descritos que exhiben altos índices terapéuticos.

V. Ejemplos

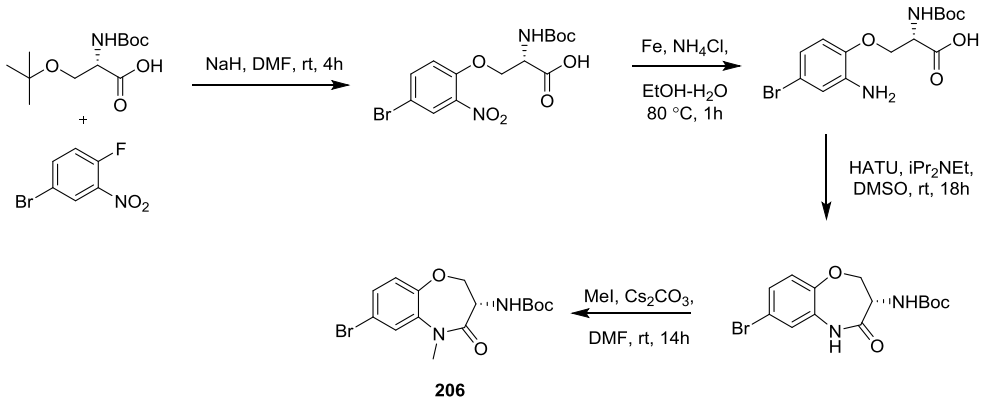
Ejemplo 1

Los compuestos de la presente descripción se pueden preparar usando un compuesto de partida adecuado, como el compuesto **200** o el compuesto **206**, ilustrado en los esquemas anteriores. En el Esquema 8A se ilustra un método representativo para

preparar el compuesto **200** y en el Esquema 8B se ilustra un método representativo para preparar el compuesto **206**.



Esquema 8A

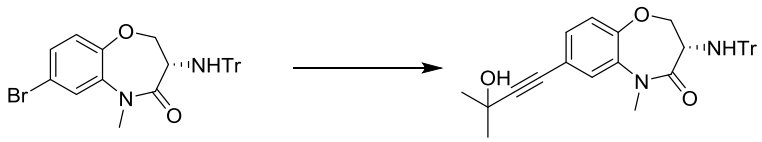


Esquema 8B

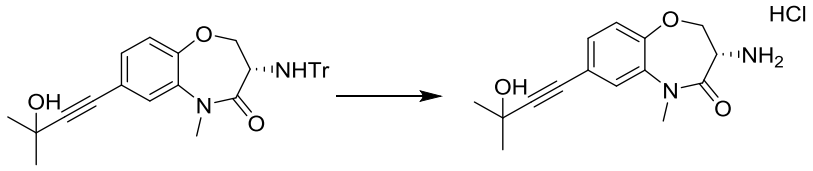
Caracterización espectral de 3-(*S*)-*N*-tritil-amino-7-bromo-5-metil-4-oxobenzoxazapina (200): ^{1}H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,41-7,38 (6H, m, 6H de $C(C_6H_5)3$), 7,25-7,15 (10H, m, oxobenzoxazapinaH-8, 9H de $C(C_6H_5)_3$), 7,00 (1H, d, J 2,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-6), 6,91 (1H, d, J 8,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 4,50 (1H, dd, J 10,0, 7,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,37 (1H, dd, J 11,5, 10,0 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 3,53 (1H, dd, J 11,5, 7,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 3,30 (1H, br s, NH), 2,87 (3H, s, NCH_3).

Los datos de caracterización y los métodos particulares para preparar compuestos representativos descritos en la presente se proporcionan a continuación.

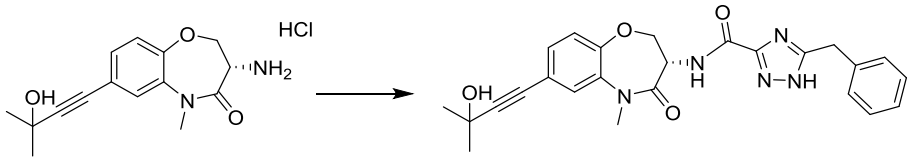
Ejemplo 2



Síntesis de (*S*)-7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-3-(tritilamino)-2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-uno: una mezcla de bromooxazapina (0,210 g, 0,410 mmol, 1,0 eq) carbonato de potasio (0,566 g, 4,101 mmol, 10,0 eq) y yoduro de cobre (I) (0,008 g, 0,041 mmol, 0,1 eq) en dimetilformamida (3,0 ml) se desgasificó burbujeando argón durante cinco minutos. Se añadieron 2-metil-2-hidroxibut-3-ino (0,052 g, 0,060 ml, 0,615 mmol, 1,5 eq) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,024 g, 0,021 mmol, 0,05 eq) y la reacción se selló antes de calentarla en el microondas a 120 °C durante 1 hora. La reacción se repartió entre EtOAc (80 ml) y agua (80 ml). Los orgánicos se lavaron con salmuera (80 ml), agua (80 ml) y salmuera (80 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. MPLC (10→EtOAc al 80 %-hexano) produjo el material de partida (0,091 g) y el compuesto del título (0,079 g) como un aceite incoloro; ^{1}H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,40-7,38 (6H, m, 6H de $C(C_6H_5)_3$), 7,24-7,7,14 (9H, m, 9H de $C(C_6H_5)_3$), 7,13 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-8), 6,96 (1H, d, J 8,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 6,95 (1H, d, J 2,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-6), 4,48 (1H, dd, J 10,0, 7,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,37 (1H, dd, J 11,5, 10,0 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 3,55 (1H, dd, J 11,5, 7,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 2,78 (3H, s, NCH_3), 1,62 (6H, s, $C(CH_3)_2$); *m/z*: 555 $[M+K]^+$, 243 $[C(C_6H_5)_3]^+$.



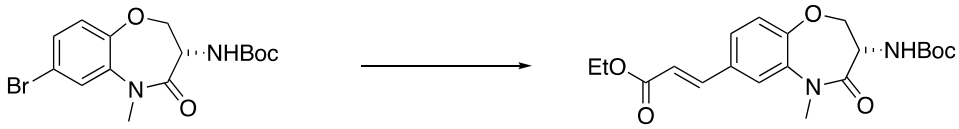
Desprotección del Grupo Tritil: A una solución de la amina protegida con tritilo (0,079 g, 0,153 g, 1,0 eq) en dioxano (2,0 ml) se añadió una solución de cloruro de hidrógeno (0,15 ml de una solución 4 M en dioxano, 0,614 mmol, 4,0 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas antes de concentrar a sequedad para obtener un sólido blanco, que se usó sin purificación; *m/z*: 275 $[M+H]^+$.



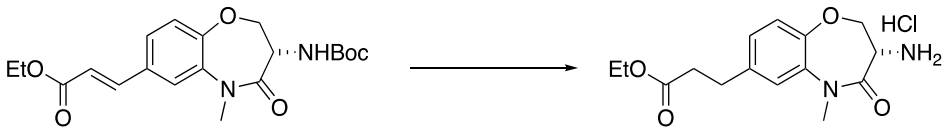
Síntesis de (*S*)-5-bencil- *N* -(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo*[b]*[1,4] oxazepin-3-il)-*1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida:* A una solución de clorhidrato de aminooxobenzoxazapina (0,076 mmol, 1,0 eq) y ácido benciltriazol carboxílico (0,017 g, 0,084 mmol, 1,1 eq) en dimetilformamida (1,0 ml) se añadió diisopropilamina (0,025 g, 0,033 ml, 0,190 mmol, 2,5 eq) seguido de HATU (0,032 g, 0,084 mmol, 1,1 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y se repartió entre EtOAc-CH_2Cl_2 (5:1, 60 ml) y $NaHCO_3$ (60 ml). Los orgánicos se lavaron con salmuera (50 ml), agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. MPLC (0→10 % MeOH-CH_2Cl_2) produjo el compuesto del título como un sólido blanco; ^{1}H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,08 (1H, d, J 7,5 Hz, NH), 7,30-7,22 (7H, m, 7 x ArH), 7,11 (1H, d, J 9,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 5,02 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4,68 (1H, dd, J 10,0, 7,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,28 (1H, dd, J 11,0, 10,0 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,14 (2H, s, $CC\underline{H}_2C_6H_5$), 3,40 (3H, s, NCH_3), 1,63 (6H, s, $C(C\underline{H}_3)_2OH$); *m/z*: 442 $[M+H-H_2O]^+$.

Se pueden usar etapas similares a los anteriores para el Ejemplo 2 para preparar los compuestos I-14, I-17 e I-35.

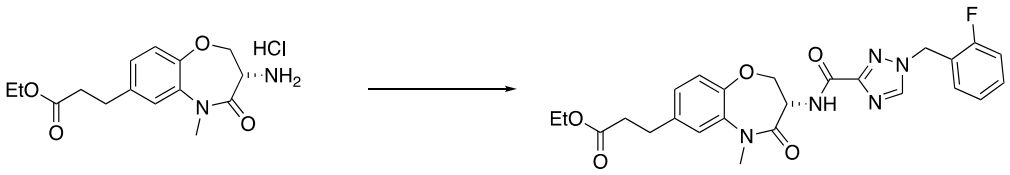
Ejemplo 3



Síntesis de etil (*S*,*E*)-3-(3-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-7-il)acrilato de etilo: Una suspensión de (*S*)-(7-bromo-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)carbamato de *terc-butilo* (0,500 g, 1,35 mmol, 1,0 eq) en dimetilformamida (8 ml) se desgasificó por burbujeo de argón durante cinco minutos. Se añadieron acrilato de etilo (0,270 g, 0,29 ml, 2,70 mmol, 2,0 eq) y trietilamina (0,272 g, 0,37 ml, 2,0 eq) seguido de tetrakis(trifenilfosfina (0,156 g, 0,14 mmol, 0,1 eq). La reacción se selló y se calentó en el microondas a 100 °C durante 1 hora y 120 °C durante 1 hora. La reacción se repartió entre EtOAc (100 ml) y agua (100 ml). Los orgánicos se lavaron con salmuera (70 ml), agua (100 ml) y salmuera (70 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. La cromatografía en columna (10→EtOAc al 40 %-hexano) produjo el compuesto del título (0,250 g, %) como una espuma amarilla; ^{1}H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,62 (1H, d, J 16,0 Hz, ArCH=C<u>H</u>CO), 7,35 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, oxobensoxacepinaH-8), 7,33 (1H, d, J 2,0 Hz, oxobensoxacepinaH-6), 7,14 (1H, d, J 8,0 Hz, oxobensoxacepinaH-9), 6,37 (1H, d, J 16,0 Hz, ArC<u>H</u>=CHCO), 5,49 (1H, d, J 7,0 Hz, NH), 4,65 (1H, dt, J 11,0, 7,0 Hz, oxobensoxacepinaH-3), 4,57 (1H, dd, J 9,5, 7,0 Hz, 1H de oxobensoxacepinaH-2), 4,27 (2H, q, J 7,0 Hz, OC<u>H</u>$_2$CH$_3$), 4,19 (1H, dd, J 11,0, 9,5 Hz, 1H de oxobensoxacepinaH-2), 3,41 (3H, s, NCH_3), 1,39 (9H, s, $C(CH_3)_3$), 1,34 (3H, t, J 7,0 Hz, OCH_2C<u>H</u>$_3$); *m/z*: 291 $[M+H-CO_2-C_4H_8]^+$.



Síntesis de (*S*)-3-(3-amino-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-7-il)propanoato de etilo: Una solución del □,□-éster insaturado (0,25 g, 0,64 mmol, 1,0 equiv.) en acetato de etilo (20 ml) se añadió paladio sobre carbón (0,23 g). La reacción se purgó con hidrógeno y se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 14 horas. La reacción se purgó con nitrógeno y se filtró a través de celite®, eluyendo con acetato de etilo (2 x 20 ml). El filtrado se concentró a presión reducida; ^{1}H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,04-6,82 (3H, m, oxobenzoxazepinaH-6, H-8, H-9), 5,50 (1H, d, J 7,5 Hz, NH), 4,61 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Hz, oxobenzoxazepinaH-3), 4,52 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Hz, 1H de oxobenzoxazepinaH-2), 4,14-4,07 (1H, m, 1H de oxobenzoxazepinaH-2), 4,12 (2H, q, J 7,0 Hz, OCH_2CH_3), 3,36 (3H, s, NCH_3), 2,91 (2H, t, J 7,5 Hz, 2H de $ArCH_2CH_2CO$), 2,59 (2H, t, J 7,5 Hz, 2H de $ArCH_2CH_2CO$), 1,37 (9H, s, $C(CH_3)_3$), 1,23 (3H, t, J 7,0 Hz, OCH_2CH_3); *m/z*: 337 $[M+H-C_4H_8]^+$, 293 $[M+H-CO_2-C_4H_8]^+$. El material bruto se disolvió en diclorometano (10 ml). Cloruro de hidrógeno (0,80 ml de una solución 4M en dioxano, 3,21 mmol, 5,0 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas antes de agregar más solución de cloruro de hidrógeno (0,8 ml, 5,0 eq). Después de agitar durante 2 horas más, la reacción se concentró a presión reducida y se secó al vacío para obtener un sólido marrón. El material bruto se usó sin purificación adicional; *m/z*: 293 $[M+H]^+$.

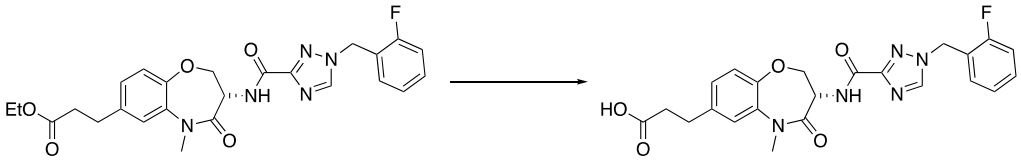


Síntesis de (*S*)-3-(3-(1-(2-fluorobencil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamido)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-7-il)propanoato de etilo: se añadió

fluorobenciltriazol (0,116 g, 0,525 mmol, 1,1 eq) a una solución del (*S*)-3-(3-(1-(2-fluorobencil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamido)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-7-il)propanoato de etilo (0,140 g, 0,477 mmol, 1,0 eq) y diisopropiletilamina (0,154 g, 0,21 mmol, 2,5 eq) en dimetilformamida (5,0 eq). Se añadió HATU (0,199 g, 0,525 mmol, 1,1 equiv.) y la reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se repartió entre EtOAc (120 ml) y $NaHCO_3$–agua (1:1, 120 ml). Los orgánicos se lavaron con salmuera (100 ml), agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. La cromatografía en columna (40→EtOAc al 80 %-hexano) produjo el compuesto del título 0,138 mg) cómo un sólido blanco; ^{1}H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,11 (1H, s, triazolH-5), 8,05 (1H, d, 7,0 Hz, NH), 7,38-7,30 (2H, m, 2H de C_6H_4F), 7,26-7,07 (6H, m, 2H de C_6H_4F, oxobensoxasapinaH-6, H-7, H-8, H-9), 5,42 (2H, s, $C\underline{H}_2C_6H_4F$), 5,08 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Hz, oxobensoxasapinaH-3), 4,75 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Hz, 1H de oxobensoxasapinaH-2), 4,24 (1H, dd, J 11,0, 9,5 Hz, 1H de oxobensoxasapinaH-2), 3,42 (3H, s, NCH_3); ^{13}C nmr (100 MHz, $CDCl_3$) δ 168,9, 160,6 (d, J 248,5 Hz), 158,3, 156,7, 150,1, 144,1 (d, J 2,0 Hz), 136,0, 131,1 (d, J 8,5 Hz), 130,9 (d, J 2,5 Hz), 127,6, 125,7, 124,9 (d, J Hz), 123,3, 123,1, 121,2 (d, J 14,0 Hz), 115,8 (d, J 21,5 Hz), 77,3, 49,2, 47,9 (d, J 4,0 Hz), 35,5; ^{19}F nmr (380 MHz, $CDCl_3$) δ -118,1; *m/z*: 518 $[M+Na]^+$, 496 $[M+H]^+$ (encontrado $[M+H]^+$, 496,1991, $C_{25}H_{26}FN_5O_5$ requiere $[M+H]^+$ 496,1973).

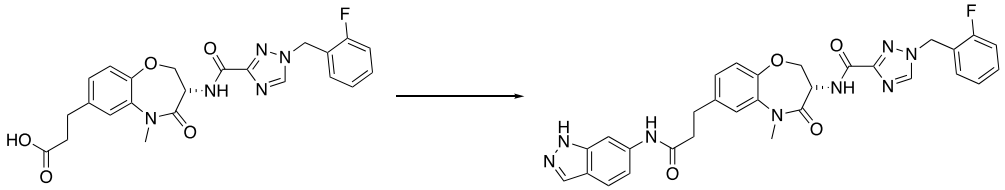
Se pueden usar pasos similares a los anteriores para el Ejemplo 3 y los siguientes para los Ejemplos 4 y 5 para preparar los compuestos I-10, I-11, I-13, I-18, I-19, I-26, I-27, I-33, I-34 e I-22 e I-23 (en donde el doble enlace del grupo enlazador no se reduce primero antes del acoplamiento).

Ejemplo 4



Síntesis de ácido (*S*)-3-(3-(1-(2-fluorobencil)-1 *H* -1,2,4-triazol-3-carboxamido)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-7-il)propanoico: A una solución del éster etílico (0,103 g, 0,208 mmol, 1,0 eq) en tetrahidrofurano (3 ml) se le añadió hidróxido de litio acuoso (0,017 g, 0,416 mmol, 2,0 eq en 1 ml de agua). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas antes de repartir entre EtOAc (80 ml) y NH_4Cl (80 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 ml x 60). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (80 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. Cromatografía en columna (0→10 % MeOH-CH_2Cl_2) produjo el compuesto del título 0,054 g, %) como un sólido blanco; ^{1}H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,12 (1H, s, triazolH-5), 8,04 (1H, d, J 7,5 Hz, NH), 7,40-7,30 (2H, m, 2 x ArH), 7,16 (1H, dd, J 7,5, 1,0 Hz, 1 x ArH), 7,14-7,10 (2H, m, 2 x ArH), 7,07 (2H, m, 2 x ArH), 5,43 (2H, s, NC$\underline{H}_2C_6H_5F$), 5,07 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Hz, oxobenzoxazepinaH-3), 4,73 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Hz, 1H de oxobenzoxazepinaH-2), 4,22 (1H, dd, J 11,0, 9,5 Hz, 1H de oxobenzoxazepinaH-2), 3,41 (3H, s, NCH_3), 2,96 (2H, t, J 7,5 Hz, 2H de $ArCH_2CH_2CO$), 2,70 (2H, t, J 7,5 Hz, 2H de $ArCH_2CH_2CO$); ^{19}F nmr ($CDCl_3$) δ -118,1 (dd, J 16,5, 7,0 Hz); *m/z*: 468 $[M+H]^+$ (encontrado $[M+H]^+$, 468,1688, $C_{23}H_{22}FN_5O_5$ requiere $[M+H]^+$ 468,1678).

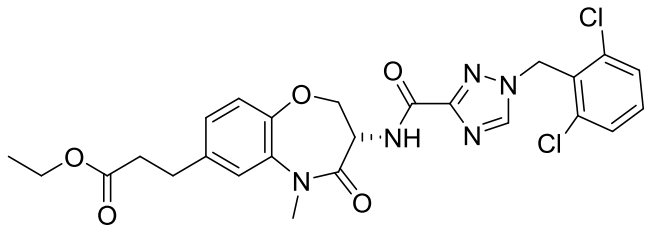
Ejemplo 5



Síntesis de (*S*)-*N*-(7-(3-((1*H*-indazol-6-il)amino)-3-oxopropil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1-(2-fluorobencil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida: Una solución de ácido (*S*)-3-(3-(1-(2-fluorobencil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamido)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-7-il)propanoico (0,049 g, 0,105 mmol, 1,0 eq) y 6-aminoindazol (0,017 g, 0,126 mmol, 1,2 eq) en dimetilformamida (10 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadió diisopropiletilamina (0,027 g, 0,036 ml, 0,210 mmol, 2,0 eq) seguido de HATU (0,048 g, 0,126 mmol, 1,2 eq) y la reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se repartió entre EtOAc (50 ml) y $NaHCO_3$ (50 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera (50 ml). La fase combinada se extrajo con EtOAc (20 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. Cromatografía de columna (0→10 % MeOH-CH_2Cl_2) produjo el compuesto del título (0.xx g, %) produjo el compuesto del título como un sólido blanco; ^{1}H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,12 (1H, s, triazolH-5), 8,00 (1H, d, J 7,5 Hz, NH), 7,94 (1H, d, J 0,5 Hz, indazolH-3), 7,90 (1H, s, NH), 7,83 (1H, m, indazolH-7), 7,57 (1H, d, J 9,0 Hz, indazolH-4), 7,37-7,30 (2H, m, 2H de C_6H_4F), 7,13 (1H, td, J 7,5, 1,0 Hz, 1H de C_6H_4F), 7,09-7,00 (5H, m, indazolH-5, 1H de C_6H_4F, oxobenzoxazepinaH-6, H-7, H-9), 5,40 (2H, s, $NC\underline{H}_2C_6H_4F$), 5,02 (1H, td, J 11,5, 7,5 Hz, oxobenzoxazepinaH-3), 4,63 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Hz, 1H de oxobenzoxazepinaH-2), 4,23 (1H, dd, J 11,5, 9,5 Hz, 1H de oxobenzoxazepinaH-2), 3,29 (3H, s, NCH_3), 3,03 (2H, t, J 7,0 Hz, $ArC\underline{H}_2CH_2CON$), 2,68 (2H, m, $ArCH_2C\underline{H}_2CON$); ^{13}C nmr ($CDCl_3$) δ 170,6, 168,7, 160,7 (d, J 248,5 Hz),

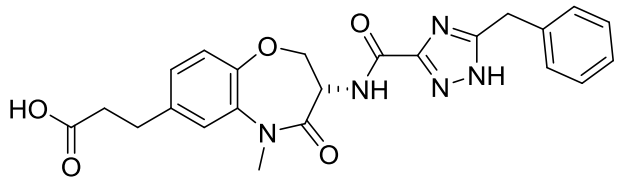
158,8, 156,4, 148,4, 144,4, 140,6, 138,5, 136,3, 135,9, 134,3, 131,2 (d, J 8,5 Hz), 131,0 (d, J 3,0 Hz), 127,5, 124,9 (d, J 4,0 Hz), 123,4, 122,9, 121,1, 121,0, 120,3, 115,8 (d, J 20,5 Hz), 115,3, 101,1, 77,2, 49,1, 48,0 (d, J 4,0 Hz), 39,3, 35,3, 31,1; ^{19}F nmr ($CDCl_3$) δ -118,0; *m/z*: 583 $[M+H]^+$ (encontrado $[M+H]^+$, 583,2205, $C_{30}H_{27}FN_8O_4$ requiere $[M+H]^+$ 583,2212).

Ejemplo 6



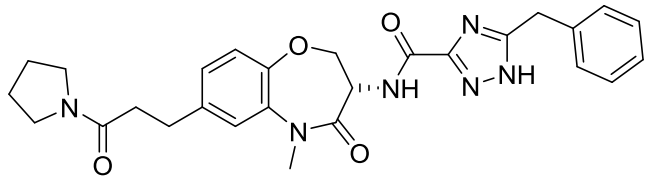
(*S*)-3-(3-(1-(2,6-diclorobencil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamido)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-7-il)propanoato de etilo: ^{1}H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,02 (1H, d, J 7,0 Hz, NH), 7,96 (1H, s, triazolH-5), 7,42 (2H, m, 2 x ArH), 7,32 (1H, dd, J 9,0, 7,0 Hz, 1 x ArH), 7,10 (1H, m, 1 x ArH), 7,06 (2H, dd, J 6,0, 2,0 Hz, 2 x ArH), 5,70 (2H, s, $CH_2C_6H_3Cl_2$), 5,07 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Hz, oxobenzoxazepinaH-3), 4,74 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Hz, 1H de oxobenzoxazepinaH-2), 4,21 (1H, dd, J 11,0, 9,5 Hz, 1H de oxobenzoxazepinaH-2), 4,14 (2H, q, J 7,0 Hz, $OC\underline{H}_2CH_3$), 3,41 (3H, s, NCH_3), 2,95 (2H, t, J 7,5 Hz, 2H de $ArCH_2CH_2CO$), 2,63 (2H, t, J 7,5 Hz, 2H de $ArCH_2CH_2CO$), 1,24 (3H, t, J 7,0 Hz, $OCH_2C\underline{H}_3$); ^{13}C nmr (100 MHz, $CDCl_3$) δ 172,5, 168,9, 158,3, 156,5, 148,4, 143,9, 138,4, 136,9, 135,8, 131,4, 129,1, 128,9, 127,5, 123,2, 122,9, 77,2, 60,6, 49,4, 49,3, 35,7, 35,5, 30,3, 14,2; *m/z*: 548, 546 $[M+H]^+$ (encontrado $[M+H]^+$, 546,1291, $C_{25}H_{25}Cl_2N_5O_5$ requiere $[M+H]^+$ 546,1306).

Ejemplo 7



Ácido (*S*)-3-(3-(5-bencil-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamido)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-7-il)propanoico: ^{1}H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,13 (1H, d, J 7,5 Hz, NH), 7,32-7,22 (5H, m, 5 x ArH), 7,08-7,06 (3H, m, 3 x ArH), 4,97 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4,62 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,24 (1H, dd, J 11,0, 9,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,13 (2H, s, $C\underline{H}_2C_6H_5$), 3,38 (3H, s, NCH_3), 2,94 (2H, m, 2H de $ArC\underline{H}_2C\underline{H}_2CO_2H$), 2,70 (2H, m, 2H de $ArC\underline{H}_2C\underline{H}_2CO_2H$); ^{19}F nmr ($CDCl_3$) δ -118,1; *m/z*: 450 $[M+H]^+$ (encontrado $[M+H]^+$, 450,1760, $C_{23}H_{23}N_5O_5$ requiere $[M+H]^+$ 450,1772).

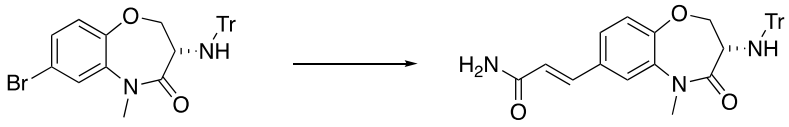
Ejemplo 8



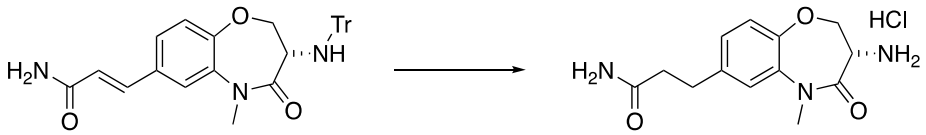
(*S*)-5-bencil-*N*-(5-metil-4-oxo-7-(3-oxo-3-(pirrolidin-1-il)propil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida: ^{1}H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,08 (1H, d, J 7,5 Hz, NH), 7,29-7,21 (5H, m, 5 x ArH), 7,10-7,07 (3H, m, 3 x ArH), 5,05 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4,66 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,22 (1H, dd, J 11,0, 9,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,15 (2H, s, CH_2Ph), 3,45 (2H, t, J 7,0 Hz, 2H de pirrolidina), 3,38 (3H, s, NCH3), 3,35 (2H, m, 2H de pirrolidina), 2,97 (2H, t, J 7,5 Hz, 2H de ArCH2CH2CO), 2,57 (2H, t, J 7,5 Hz, 2H de ArCH2CH2CO), 1,92 (2H, m, 2H de pirrolidina), 1,83 (2H, m, 2H de pirrolidina); ^{13}C nmr (100 MHz, $CDCl_3$) δ 170,4, 168,9,

158,5, 148,2, 139,5, 135,9, 135,7, 128,9, 128,8, 127,6, 127,1, 123,5, 122,7, 77,1. 49,2, 46,6, 45,8, 36,6, 35,5, 33,2, 30,4, 26,0, 24,4; *m/z*: 503 $[M+H]^+$ (encontrado $[M+H]^+$, 503,2403, $C_{27}H_{30}N_6O_4$ requiere $[M+H]^+$ 503,2401).

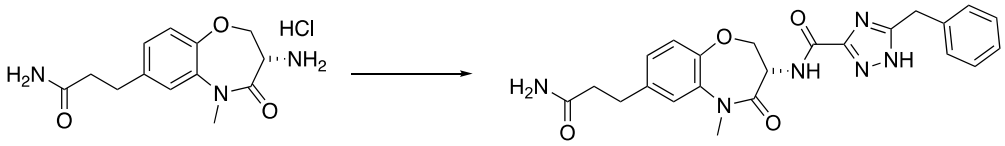
Ejemplo 9



Síntesis de (*S*,*E*)-3-(5-metil-4-oxo-3-(tritilamino)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-7-il)acrilamida:A una mezcla de la bromooxobenzoxazapina (0,300 g, 0,586 mmol, 1,0 eq) y acrilamida (0,062 g, 0,879 mmol, 1,5 eq) se le añadió dimetilformamida (5 ml) y la mezcla se desgasificó burbujeando argón durante cinco minutos. Se añadió trietilamina (0,178 g, 0,24 ml, 1,758 mmol, 3,0 eq) seguido de X-PhosPd G2 (0,046 g, 0,059 mmol, 0,1 eq) y la reacción se selló y calentó a 120 °C en el microondas durante 1 hora. La reacción se repartió entre EtOAc (100 ml) y $NaHCO_3$ (100 ml). Los orgánicos se lavaron con salmuera (80 ml), agua (100 ml) y salmuera (80 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. MPLC (0→10 % MeOH-CH_2Cl_2) produjo el compuesto del título (0,267 g, 91 %) como un sólido amarillo pálido; ^{1}H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,55 (1H, d, J 15,5 Hz, ArCH=C<u>H</u>CO), 7,39-7,36 (7H, m, 6H de $C(C_6H_5)_3$, oxobenzoxazapinaH-8), 7,25-7,13 (9H, m, 9H de $C(C_6H_5)_3$), 7,01 (1H, d, J 8,5 Hz, oxobenzoxazepinaH-9), 6,97 (1H, d, J 2,0 Hz, oxobenzoxazepinaH-6), 6,39 (1H, d, J 15,5 Hz, ArC<u>H</u>=CHCO), 5,95 (2H, br s, NH_2), 4,51 (1H, dd, J 9,5, 7,0 Hz, 1H de oxobenzoxazepinaH-2), 4,39 (1H, dd, J 11,5, 9,5 Hz, 1H de oxobenzoxazepinaH-2), 3,54 (1H, dt, J 11,5, 7,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 3,31 (1H, d, J 8,5 Hz, NH), 2,94 (3H, s, NCH_3); *m/z*: 526 $[M+Na]^+$, 243 $[C(C_6H_5)_3]^+$.



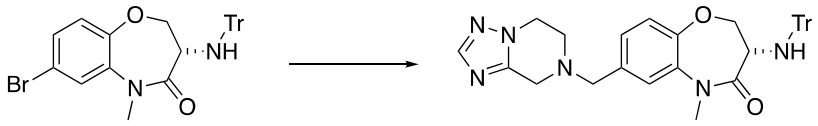
Síntesis de (*S*)-3-(3-amino-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-7-il)propanamida: Una solución de la □, □carboxamida insaturada (0,267 g, 0,532 mmol, 1,0 eq) en acetato de etilo-metanol (5:2, 7 ml) se purgó con nitrógeno y se añadió paladio sobre carbono (0,100 g). La reacción se purgó con hidrógeno y se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 2 horas. La reacción se purgó con nitrógeno y se filtró a través de celite, eluyendo con EtOAc (30 ml). El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en dioxano (5 ml) y se añadió cloruro de hidrógeno (0,66 ml de una solución 4 M en dioxano, 2,659 mmol, 5,0 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas, se formó un sólido blanco. La reacción se concentró a sequedad y se usó sin purificación; *m/z*: 265 $[M+H]^+$.



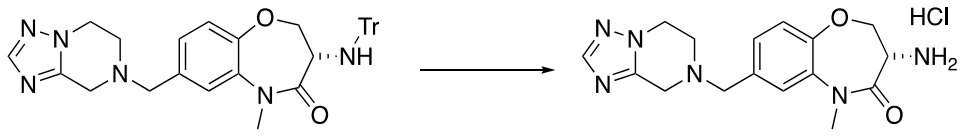
Síntesis de (*S*)-*N*-(7-(3-amino-3-oxopropil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-5-bencil-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida: A una mezcla de clorhidrato de aminooxobenzoxazapina (0,134 mmol, 1,0 eq) y el ácido benciltriazol carboxílico (0,033 g, 0,161 mmol, 1,2 eq) en dimetilformamida (1,0 ml) se añadió diisopropiletilamina (0,043 g, 0,058 ml, 0,335 mmol, 2,5 eq) seguido de HATU (0,102 g, 0,268 mmol, 2,0 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y se repartió entre EtOAc-CH_2Cl_2 (5:1, 60 ml) y agua (60 ml). Los orgánicos se lavaron con salmuera (50 ml), agua (60 ml) y salmuera (50 ml). Los orgánicos se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. MPLC (0→10 % MeOH-CH_2Cl_2) produjo el compuesto del título como un sólido blanco; ^{1}H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,05 (1H, d, J 7,5 Hz, NH), 7,36-7,28 (5H, m, 5 x ArH), 7,11-7,06 (3H, m, 3 x ArH), 5,44 (2H, br s, $CONH_2$), 5,02 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4,68 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,24 (1H, dd, J 11,0, 9,5 Hz, 1H de

oxobenzoxazapinaH-2), 4,17 (2H, s, C<u>H</u>$_2$C$_6$H$_5$), 3,41 (3H, s, NCH$_3$), 2,99 (2H, t, J 7,5 Hz, 2H de ArCH$_2$CH$_2$CO), 2,54 (2H, t, J 7,5 Hz, 2H de ArCH$_2$CH$_2$CO); *m/z*: 449 [M+H]$^+$.

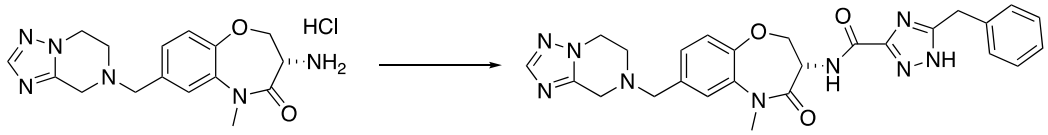
Ejemplo 10



Formación de (*S*)-7-((5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazin-7(8*H*)-il)metil)-5-metil-3-(tritilamino)-2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-ona: Dioxanp (4 ml) y agua (2 ml) se agregaron a una mezcla de bromobenzoxazapina (0,270 g, 0,527 mmol, 1,0 eq), 7-((trifluoro-λ^4- boraneil)metil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazina, sal de potasio (0,180 g, 0,738 mmol, 1,4 eq) y carbonato de cesio (0,515 g, 1,581 mmol, 3,0 eq). La reacción se desgasificó burbujeando argón durante diez minutos. Se añadió X-PhosPd G2 (0,021 g, 0,026 mmol, 0,05 eq) y la reacción se selló y calentó en el microondas a 140 °C durante 45 minutos. La reacción se repartió entre EtOAc (80 ml) y NaHCO$_3$ (80 ml). Los orgánicos se lavaron con salmuera (80 ml), se secaron (Na$_2$SO$_4$) y se concentraron a presión reducida. MPLC (0→10 % MeOH [2M NH3]-CH$_2$Cl$_2$) produjo el compuesto del título (0,255 g, %) como un aceite amarillo; ^{1}H nmr (400 MHz, CDCl$_3$) δ 7,88 (1H, s, triazolH-3), 7,38-7,35 (6H, m, 6H de C(C$_6$H$_5$)$_3$), 7,21-7,11 (9H, m, 9H de C(C$_6$H$_5$)$_3$), 7,02 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-8), 6,97 (1H, d, J 8,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 6,87 (1H, d, J 2,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-6), 4,50 (1H, dd, J 10,0, 7,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,36 (1H, dd, J 11,5, 10,0 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,16 (2H, t, J 5,5 Hz, 2H de NCH$_2$CH$_2$N), 3,82 (2H, s, ArCH$_2$N o NCH$_2$CN), 3,69 (2H, s, ArCH$_2$N o NCH$_2$CN), 3,51 (1H, dd, J 11,5, 7,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 2,91 (2H, t, J 5,5 Hz, 2H de ArCH$_2$CH$_2$N), 2,88 (3H, s, NCH$_3$); *m/z*: 593 [M+Na]$^+$, 243 [C(C$_6$H$_5$)$_3$]$^+$.



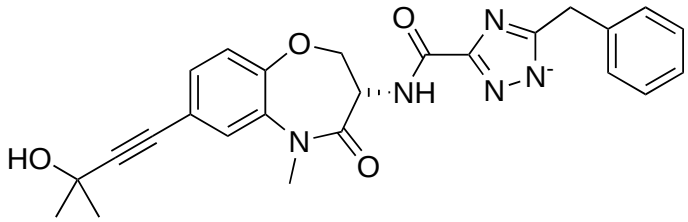
Desprotección del grupo tritilo: a una solución de la amina protegida con tritilo (0,255 g, 0,447 mmol, 1,0 eq) en dioxazno (4,0 ml) se le añadió cloruro de hidrógeno (0,56 ml de una solución de 4 M en dioxano, 2,237 mmol, 5,0 eq) . Se formó un precipitado blanco. La reacción se agitó a temperatura ambiente por 14 horas. La reacción se concentró a sequedad y se usó sin purificación; *m/z*: 329 $[M+H]^+$.



Formación de *(S)*-5-bencil-*N*-(7-((5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-7(8*H*)-il)metil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida: A una solución del clorhidrato de aminooxobenzoxazapina (0,377 mmol, 1,0 eq) y ácido benciltriazol carboxílico (0,077 g, 0,377 mmol, 1,0 eq) en dimetilformamida (4,0 ml) se le añadió diisopropiletilamina (0,122 g, 0,16 ml, 0,943 mmol, 2,5 eq). La reacción se enfrió a 0 °C y se añadió HATU (0,143 g, 0,377 mmol, 1,0 eq). La reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas y temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se repartió entre EtOAc-CH_2Cl_2 (9:1, 60 ml) y $NaHCO_3$-agua (1:1, 60 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera (60 ml). La fase acuosa combinada se retro-extrajo con EtOAc (30 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con agua (90 ml) y salmuera (90 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. MPLC (0→8 % MeOH-CH_2Cl_2) produjo el compuesto del título como un sólido blanco; ^{1}H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,90 (1H, br m, NH), 7,75 (1H, s, triazolH-3), 7,29-7,21 (7H, m, 7 x ArH), 7,16 (1H, d, J 8,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 5,10 (1H, oxobenzoxazapinaH-3), 4,74 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,28 (1H, t, 10,0 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,21 (2H, t, J 5,5 Hz, 2H de NCH_2CH_2N),

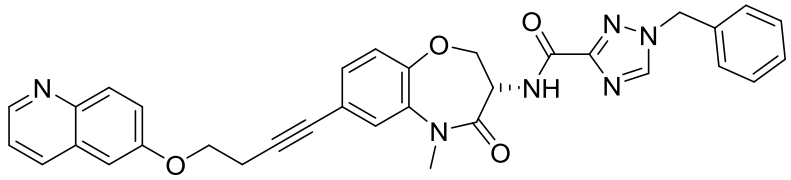
4,15 (2H, s, NC<u>H</u>$_2$C$_6$H5), 3,84, 3,78 (2H, 2d AB sistema, J 15,5 Hz, ArCH$_2$N o NCH$_2$C), 3,77, 3,73 (2H, 2d AB sistema, J 13,5 Hz, ArCH$_2$N o NCH$_2$C), 3,40 (3H, s, NCH$_3$), 3,02 (2H, t, J 5,5 Hz, 2H de NCH$_2$CH$_2$N); *m/z*: 514 $[M+H]^+$ (encontrado $[M+H]^+$, 514,2324, $C_{26}H_{27}N_9O_3$ requiere $[M+H]^+$ 514,2310).

A continuación, se describen modalidades de compuestos ilustrativos de compuestos adicionales.



(*S*)- 5-bencil-3-((7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)carbamoil)-1,2,4-triazol-1-ida

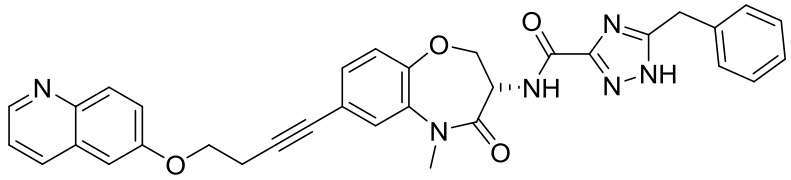
^{1}H nmr (400 MHz, D$_6$DMSO) δ 7,83 (1H, d, J 8,0 Hz, NH), 7,45 (1H, d, J 2,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-6), 7,25 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-8), 7,20-7,15 (5H, m, oxobenzoxazapinaH-9, 4H de C$_6$H$_5$), 7,09-7,04 (1H, m, 1H de C$_6$H$_5$), 5,47 (1H, br s, OH), 4,81-4,74 (1H, m, oxobenzoxazapinaH-3), 4,39-4,36 (2H, m, 2H de oxobenzoxazapinaH-2), 3,84 (2H, s, C<u>H</u>$_2$C$_6$H$_5$), 3,28 (3H, s, NCH$_3$), 1,44 (6H, s, C(C<u>H</u>$_3$)$_2$OH); *m/z*: 442 $[M+H]^+$.



(*S*)-1-bencil-*N*-(5-metil-4-oxo-7-(4-(quinolin-6-iloxi)but-1-in-1-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida

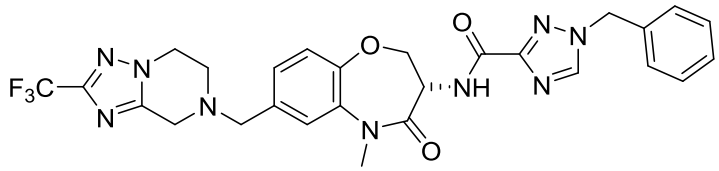
^{1}H nmr (400 MHz, CDCl$_3$) δ 8,76 (1H, dd, J 4,0, 1,5 Hz, quinolinaH-2), 8,03 (2H, m, NH, quinolinaH-4), 8,01 (1H, d, J 9,5 Hz, quinolinaH-8), 7,99 (1H, s, triazolH-5), 7,40 (1H, dd, J 9,0, 3,0 Hz, quinolinaH-7), 7,37-7,7,33 (4H, m, 4H de C$_6$H$_5$, oxobenzoxazapinaH-6, H-

8), 7,28-7,24 (3H, m, 3H de C_6H_5, oxobenzoxazapinaH-6, H-8), 7,12 (1H, d, J 2,5 Hz, quinolinaH-5), 7,10 (1H, d, J 8,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 5,36 (2H, s, $NC\underline{H}_2C_6H_5$), 5,06 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4,75 (1H, dd, J 10,0, 7,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,30 (2H, t, J 7,0 Hz, $CCH_2C\underline{H}_2O$), 4,24 (1H, dd, J 11,0, 10,0 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 3,39 (3H, s, NCH_3), 2,98 (2H, t, J 7,0 Hz, $CC\underline{H}_2CH_2O$); *m/z*: 573 $[M+H]^+$ (encontrado $[M+H]^+$, 573,2244, $C_{33}H_{28}N_6O_4$ requiere $[M+H]^+$ 573,2245).



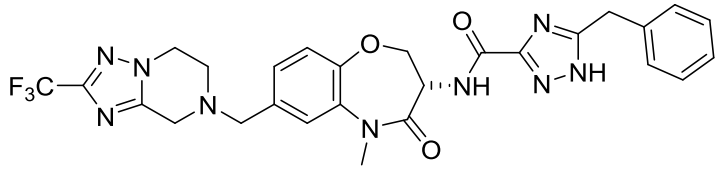
(*S*)-5-bencil-*N*-(5-metil-4-oxo-7-(4-(quinolin-6-iloxi)but-1-in-1-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida

^{1}H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,73 (1H, dd, J 4,0, 1,5 Hz, quinolinaH-2), 8,05 (2H, m, NH, quinolinaH-4), 8,00 (1H, d, J 9,5 Hz, quinolinaH-8), 7,40 (1H, dd, J 9,5, 3,0 Hz, quinolinaH-7), 7,34 (1H, m, quinolinaH-3), 7,25 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-8), 7,25-7,20 (6H, m, C_6H_5, oxobenzoxazapinaH-7), 7,11 (1H, d, J 3,0 Hz, quinolinaH-5), 7,09 (1H, d, J 8,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 5,02 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4,67 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,29 (2H, t, J 7,0 Hz, $CCH_2C\underline{H}_2O$), 4,26 (1H, dd, J 11,0, 10,0 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,14 (2H, s, $C\underline{H}_2C_6H_5$), 3,37 (3H, s, NCH_3), 2,98 (2H, t, J 7,0 Hz, $CC\underline{H}_2CH_2O$); ^{13}C nmr (100 MHz, $CDCl_3$) δ 168,7, 156,6, 149,7, 148,0, 144,3, 136,0, 134,9, 131,0, 130,8, 129,2, 128,8 (2C), 128,6, 127,1, 126,5, 123,1, 122,4, 121,4, 121,0, 106,3, 86,6, 80,7, 77,2, 66,2, 49,1, 35,4, 33,4, 20,4; *m/z*: 573 $[M+H]^+$ (encontrado $[M+H]^+$, 573,2262, $C_{33}H_{28}N_6O_4$ requiere $[M+H]^+$ 573,2245).



(*S*)-1-bencil-*N*-(5-metil-4-oxo-7-((2-(trifluorometil)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-7(8*H*)-il)metil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida

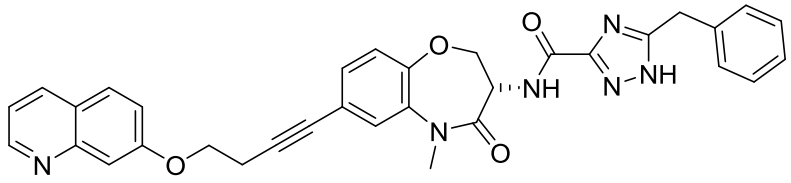
^{1}H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,04 (1H, d, J 7,5 Hz, NH), 8,00 (1H, s, triazolH-5), 7,38-7,33 (3H, m, 3H de C_6H_5), 7,27-7,24 (2H, m, 2H de C_6H_5), 7,19 (2H, m, oxobenzoxazapinaH-6, H-8), 7,15 (1H, d, J 8,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 5,35 (2H, s, $NC\underline{H}_2C_6H_5$), 5,09 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4,73 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,26-4,21 (3H, m, 1H de oxobenzoxazapinaH-2, 2H de NCH_2CH_2N), 3,87 (2H, s, 2H de $ArCH_2NCH_2C$), 3,75 (2H, s, 2H de $ArCH_2NCH_2C$), 3,40 (3H, s, NCH_3), 3,01 (2H, td, J 5,0, 1,5 Hz, 2H de NCH_2CH_2N); ^{13}C nmr (100 MHz, $CDCl_3$) δ 168,8, 158,4, 156,6, 153,5 (q, J 39,5 Hz), 152,2, 149,6, 143,9, 136,4, 134,5, 133,7, 129,2, 129,0, 128,2, 127,8, 123,4, 123,3, 119,2 (q, J 270,5 Hz), 77,2, 60,6, 54,3, 50,7, 49,2, 48,4, 47,1, 35,6; ^{19}F nmr (380 MHz, $CDCl_3$) δ -65,4 *m/z*: 582 $[M+H]^+$ (encontrado $[M+H]^+$, 582,2188, $C_{27}H_{26}F_3N_9O_3$ requiere $[M+H]^+$ 582,2183).



(*S*)-5-bencil-*N*-(5-metil-4-oxo-7-((2-(trifluorometil)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazin-7(8*H*)-il)metil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida

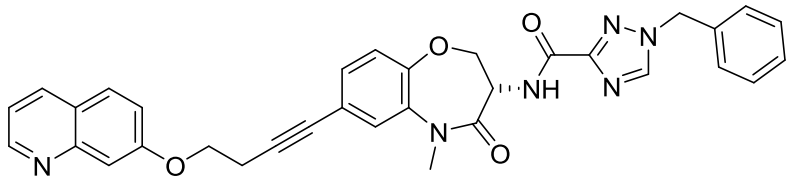
^{1}H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,02 (1H, d, J 7,5 Hz, NH), 7,27-7,21 (6H, m, C_6H_5, oxobenzoxazapinaH-8), 7,21 (1H, dd, J 7,5, 2,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-8), 7,15 (1H,

d, J 8,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 5,07 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4,69 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,29-4,23 (3H, m, 1H de oxobenzoxazapinaH-2, 2H de NCH_2CH_2N), 4,12 (2H, s, $C\underline{H}_2C_6H_5$), 3,86 (2H, s, 2H de $ArCH_2NCH_2C$), 3,76 (2H, s, 2H de $ArCH_2NCH_2C$), 3,39 (3H, s, NCH_3), 3,03 (2H, t, J 5,5 Hz, 2H de NCH_2CH_2N); ^{13}C nmr (100 MHz, $CDCl_3$) δ 168,8, 158,7, 153,4 (q, J 39,5 Hz), 152,2, 149,6, 136,3, 135,7, 134,6, 128,8, 128,7, 127,9, 127,1, 123,4, 123,2, 123,1, 119,2 (q, J 269,5 Hz), 77,1, 60,7, 50,4, 49,4, 48,6, 47,1, 35,6, 33,0; ^{19}F nmr (380 MHz, $CDCl_3$) δ -65,3 *m/z*: 582 $[M+H]^+$ (encontrado $[M+H]^+$, 582,2167, $C_{27}H_{26}F_3N_9O_3$ requiere $[M+H]^+$ 582,2183).



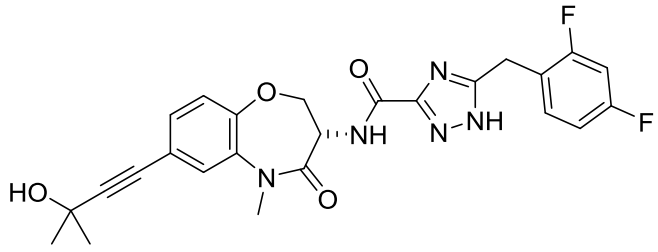
(*S*)-5-bencil-*N*-(5-metil-4-oxo-7-(4-(quinolin-7-iloxi)but-1-in-1-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida

^1H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,75 (1H, dd, J 4,5, 2,0 Hz, quinolinaH-2), 8,09-8,06 (2H, m, NH, quinolinaH-4), 7,70 (1H, d, J 9,0 Hz, quinolinaH-5), 7,50 (1H, d, J 2,5 Hz, quinolinaH-8), 7,27-7,17 (9H, m, quinolinaH-3, H-6, oxobenzoxazapinaH-6, H-8, C_6H_5), 7,07 (1H, d, J 8,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 5,00 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4,66 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,31 (2H, td, J 7,0, 2,5 Hz, $OC\underline{H}_2CH_2C$), 4,24 (1H, dd, J 11,0, 9,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,13 (2H, s, $C\underline{H}_2C_6H_5$), 3,36 (3H, s, NCH_3), 2,97 (2H, t, J 7,0 Hz, $OCH_2C\underline{H}_2C$); ^{13}C nmr (100 MHz, $CDCl_3$) δ 168,7, 159,6, 158,6, 150,3, 149,6, 149,5, 136,0 (2C), 135,9, 131,0, 128,9, 128,8, 128,7, 127,0, 126,5, 123,7, 123,0, 121,0, 120,1, 119,1, 107,9, 86,8, 80,6, 77,2, 66,1, 49,2, 35,5, 33,2, 20,3; *m/z*: 573 $[M+H]^+$ (encontrado $[M+H]^+$, 573,2269, $C_{33}H_{28}N_6O_4$ requiere $[M+H]^+$ 573,2245).



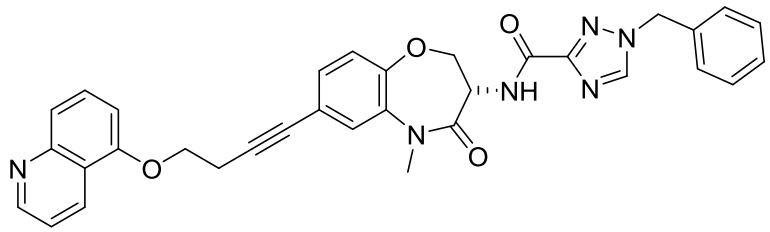
(*S*)-1-bencil-*N*-(5-metil-4-oxo-7-(4-(quinolin-7-iloxi)but-1-in-1-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida

^{1}H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,20 (1H, dd, J 4,5, 2,0 Hz, quinolinaH-2), 8,06 (1H, dd, J 8,0, 1,5 Hz, quinolinaH-4), 8,03 (1H, d, J 7,0 Hz, NH), 7,99 (1H, s, triazolH-5), 7,70 (1H, d, J 9,0 Hz, quinolinaH-5), 7,45 (1H, d, J 2,5 Hz, quinolinaH-8), 7,37-7,33 (3H, m, 3H de C_6H_5, oxobenzoxazapinaH-6), 7,27-7,22 (6H, m, quinolinaH-6, H-3, oxobenzoxazapinaH-8, 3H de C_6H_5, oxobenzoxazapinaH-6), 7,09 (1H, dd, J 8,0, 0,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 5,35 (2H, s, $NC\underline{H}_2C_6H_5$), 5,06 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4,75 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,33 (2H, t, J 7,0 Hz, $OC\underline{H}_2CH_2C$), 4,23 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 3,39 (3H, s, NCH_3), 2,98 (2H, t, J 7,0 Hz, $OCH_2C\underline{H}_2C$); ^{13}C nmr (100 MHz, $CDCl_3$) δ 168,8, 159,4, 158,4, 156,6, 150,6, 149,8, 149,7, 143,9, 135,9, 135,7, 133,7, 130,9, 129,2, 128,9, 128,2, 126,5, 123,7, 123,1, 121,0, 119,9, 119,1, 108,2, 86,6, 80,7, 77,1, 66,1, 54,3, 49,1, 38,6, 35,5, 20,3; *m/z*: 573 $[M+H]^+$ (encontrado $[M+H]^+$, 573,2249, $C_{33}H_{28}N_6O_4$ requiere $[M+H]^+$ 573,2245).



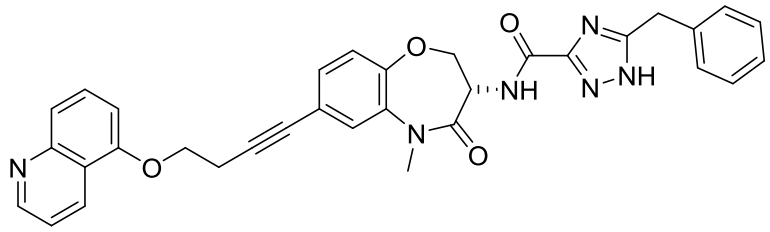
(*S*)-5-(2,4-difluorobencil)-*N*-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida

^{1}H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,05 (1H, d, J 7,5 Hz, NH), 7,27-7,20 (3H, m, oxobenzoxazapinaH-6, H-8, 1H de $C_6H_3F_2$), 7,10 (1H, d, J 9,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 6,82-6,74 (2H, m, 2H de $C_6H_3F_2$), 4,99 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4,66 (1H, dd, J 10,0, 7,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,27 (1H, dd, J 11,0, 10,0 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,12 (2H, s, $C\underline{H}_2C_6H_3F_2$), 3,39 (3H, s, NCH_3), 1,61 (6H, s, $C(C\underline{H}_3)_2OH$); ^{19}F nmr (380 MHz, $CDCl_3$) δ -111,2; -113,2; *m/z*: 478 $[M+H-H_2O]^+$ (encontrado $[M+H]^+$, 496,1795, $C_{25}H_{23}F_2N_5O_4$ requiere $[M+H]^+$ 496,1791).



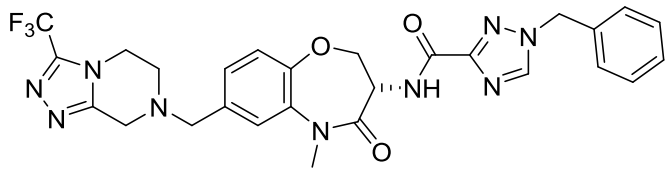
(*S*)-1-bencil-*N*-(5-metil-4-oxo-7-(4-(quinolin-5-iloxi)but-1-in-1-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida

^{1}H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,89 (1H, dd, J 4,0, 2,0 Hz, quinolinaH-2), 8,63 (1H, ddd, J 8,5, 2,0, 1,0 Hz, quinolinaH-4), 8,02 (1H, d, J 7,5 Hz, NH), 7,99 (1H, s, triazolaH-5), 7,70 (1H, d, J 8,5 Hz, quinolinaH-8), 7,59 (1H, dd, J 8,5, 7,5 Hz, quinolinaH-7), 7,38-7,33 (4H, m, quinolinaH-3, 3H de C_6H_5, oxobenzoxazapinaH-6), 7,26-7,22 (4H, m, oxobenzoxazapinaH-8, 3H de C_6H_5, oxobenzoxazapinaH-6), 7,09 (1H, d, J 8,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 6,89 (1H, dd, J 7,5, 0,5 Hz, quinolinaH-6), 5,35 (2H, s, $NC\underline{H}_2C_6H_5$), 5,06 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4,73 (1H, dd, J 10,0, 7,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,35 (2H, t, J 7,0 Hz, $OC\underline{H}_2CH_2C$), 4,24 (1H, dd, J 11,0, 10,0 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 3,37 (3H, s, NCH_3), 3,03 (2H, t, J 7,0 Hz, $OCH_2C\underline{H}_2C$); *m/z*: 573 $[M+H]^+$ (encontrado $[M+H]^+$, 573,2251, $C_{33}H_{28}N_6O_4$ requeire $[M+H]^+$ 573,2245).



(*S*)-5-bencil-*N*-(5-metil-4-oxo-7-(4-(quinolin-5-iloxi)but-1-in-1-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida

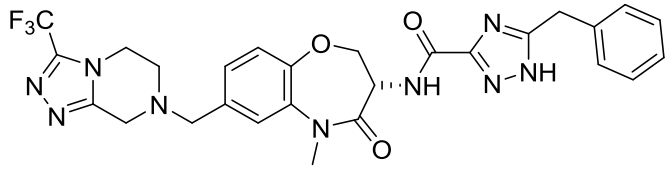
^{1}H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,85 (1H, dd, J 4,0, 2,0 Hz, quinolinaH-2), 8,64 (1H, ddd, J 8,5, 2,0, 1,0 Hz, quinolinaH-4), 8,07 (1H, d, J 7,5 Hz, NH), 7,69 (1H, d, J 8,5 Hz, quinolinaH-8), 7,59 (1H, dd, J 8,5, 7,5 Hz, quinolinaH-3), 7,26-7,17 (7H, m, C_6H_5, oxobenzoxazapinaH-6, H-8), 7,08 (1H, d, J 8,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 6,90 (1H, dd, J 8,0, 0,5 Hz, quinolinaH-6), 5,02 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4,66 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,36 (2H, t, J 7,0 Hz, $OC\underline{H}_2CH_2C$), 4,25 (1H, dd, J 11,0, 10,0 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,13 (2H, s, $C\underline{H}_2C_6H_5$), 3,36 (3H, s, NCH_3), 3,04 (2H, t, J 7,0 Hz, $OCH_2C\underline{H}_2C$); ^{13}C nmr (100 MHz, $CDCl_3$) δ 168,7, 158,5, 153,9, 150,6, 149,7, 148,9, 136,0, 131,0, 130,9, 129,4, 128,8, 128,7, 127,0, 126,5, 123,1, 121,8, 121,0, 120,9, 120,3, 105,4, 86,7, 80,7, 77,2, 49,1, 35,5, 33,2, 20,5; *m/z*: 573 $[M+H]^+$ (encontrado $[M+H]^+$, 573,2266, $C_{33}H_{28}N_6O_4$ requiere $[M+H]^+$ 573,2245).



(*S*)-1-bencil-*N*-(5-metil-4-oxo-7-((3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8*H*)-il)metil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida

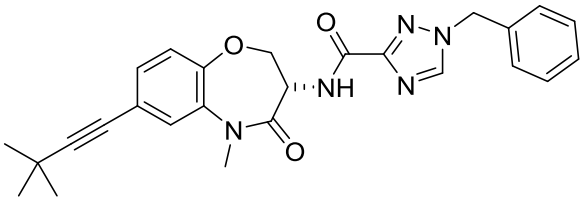
^{1}H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,06 (1H, d, J 7,5 Hz, NH), 8,02 (1H, s, triazolH-5), 7,39-7,35 (3H, m, 3 x ArH), 7,29-7,7,26 (2H, m, 2 x ArH), 7,20 (2H, m, 2 x ArH), 7,17 (1H, d, J 8,0

Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 5,38 (2H, s, $NC\underline{H}_2C_6H_5$), 5,12 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4,76 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,26 (1H, dd, J 11,0, 10,0 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,15 (2H, t, J 5,5 Hz, 2H de NCH_2CH_2N), 3,98, 3,93 (2H, 2d AB sistema, J 15,5 Hz, 2H de $ArCH_2NCH_2$), 3,76 (2H, s, 2H de $ArCH_2NCH_2$), 3,42 (3H, s, NCH_3), 2,96 (2H, dt, J 4,0, 5,5 Hz, 2H de NCH_2CH_2N); ^{19}F nmr (380 MHz, $CDCl_3$) δ -63,2; *m/z*: 582 $[M+H]^+$ (encontrado $[M+H]^+$, 582,2173, $C_{27}H_{26}F_3N_9O_3$ requiere $[M+H]^+$ 582,2183).



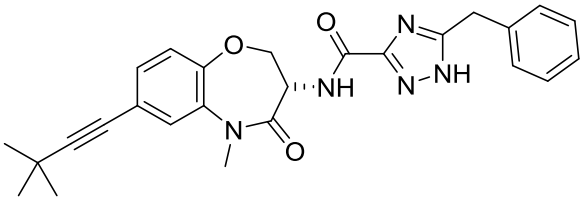
(*S*)-5-bencil-*N*-(5-metil-4-oxo-7-((3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8*H*)-il)metil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida

^1H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,01 (1H, d, J 7,0 Hz, NH), 7,27-7,19 (7H, m, C_6H_5, oxobenzoxazapinaH-6, H-8), 7,16 (1H, d, J 8,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 5,09 (1H, dt, J 10,5, 7,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4,70 (1H, dd, J 10,0, 7,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,28 (1H, dd, J 10,5, 10,0 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,14 (4H, m, 2H de NCH_2CH_2N), 2H de $ArCH_2NCH_2$ o $C\underline{H}_2C_6H_5$), 3,93 (2H, s, 2H de $ArCH_2NCH_2$ o $C\underline{H}_2C_6H_5$), 3,78, 3,74 (2H, 2d AB sistema, J 13,5 Hz, 2H de $ArCH_2NCH_2$), 3,40 (3H, s, NCH_3), 2,97 (2H, t, J 5,5 Hz, 2H de NCH_2CH_2N); ^{13}C nmr (100 MHz, $CDCl_3$) δ 168,8, 158,6, 152,0, 149,6, 143,4 (q, J 40,0 Hz), 136,4, 135,8, 134,3, 128,8, 128,7, 127,9, 127,1, 126,9, 123,4, 123,2, 118,3 (q, J 270,5 Hz), 77,2, 60,8, 49,5, 49,4, 43,6, 35,6, 33,1; ^{19}F nmr (380 MHz, $CDCl_3$) δ -63,2; *m/z*: 582 $[M+H]^+$ (encontrado $[M+H]^+$, 582,2208, $C_{27}H_{26}F_3N_9O_3$ requiere $[M+H]^+$ 582,2183).



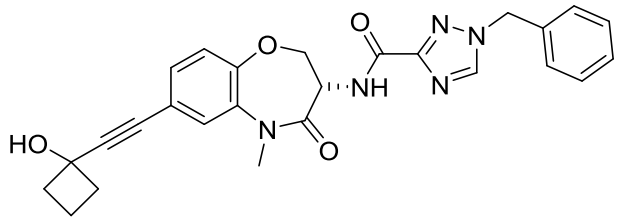
(*S*)-1-bencil-*N*-(7-(3,3-dimetilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida

^{1}H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,04 (1H, d, J 7,0 Hz, NH), 8,01 (1H, s, triazolH-5), 7,40-7,36 (3H, m, 3H de C_6H_5), 7,29-7,23 (4H, m, 2H de C_6H_5, oxobenzoxazapinaH-6, H-8), 7,09 (1H, d, J 9,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 5,38 (2H, s, $NC\underline{H}_2C_6H_5$), 5,06 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4,76 (1H, dd, J 10,0, 7,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,24 (1H, dd, J 11,0, 10,0 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 3,40 (3H, s, NCH_3), 1,32 (9H, s, $C(CH_3)_3$); *m/z*: 458 $[M+H]^+$ (encontrado $[M+H]^+$, 458,2205, $C_{26}H_{27}N_5O_3$ requiere $[M+H]^+$ 458,2187).



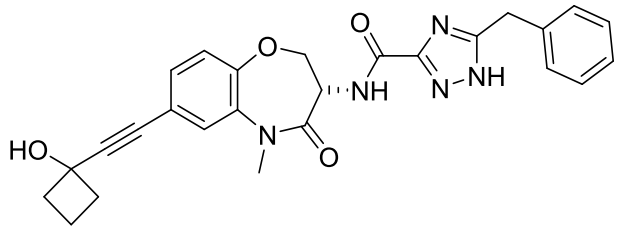
(*S*)-5-bencil-*N*-(7-(3,3-dimetilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida

^{1}H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,08 (1H, d, J 7,5 Hz, NH), 7,26-7,21 (7H, m, C_6H_5, oxobenzoxazapinaH-6, H-8), 7,07 (1H, d, J 9,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 5,02 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4,66 (1H, dd, J 11,0, 10,0 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,26 (1H, dd, J Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,15 (2H, s, $C\underline{H}_2C_6H_5$), 3,40 (3H, s, NCH_3), 1,32 (9H, s, $C(CH_3)_3$); ^{13}C nmr (100 MHz, $CDCl_3$) δ 168,7, 158,5, 149,2, 135,9, 135,8, 130,9, 128,8, 128,7, 127,0, 126,4, 122,8, 121,8, 99,4, 77,6, 77,2, 49,1, 35,5, 33,2, 30,9, 27,9; *m/z*: 458 $[M+H]^+$ (encontrado $[M+H]^+$, 458,2200, $C_{26}H_{27}N_5O_3$ requiere $[M+H]^+$ 458,2187).



(*S*)-1-bencil-*N*-(7-((1-hidroxiciclobutil)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida

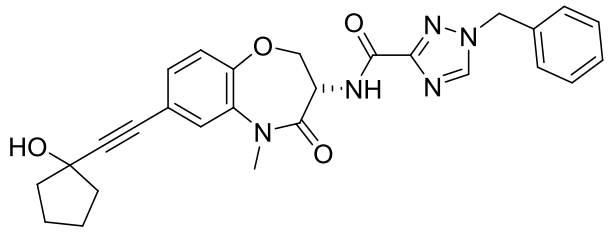
^{1}H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,02 (1H, d, J 7,5 Hz, NH), 7,99 (1H, s, triazolH-5), 7,38-7,34 (3H, m, 3H de C_6H_5), 7,29-7,25 (4H, m, 2H de C_6H_5, oxobenzoxazapinaH-6, H-8), 7,11 (1H, d, J 9,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 5,36 (2H, s, $NC\underline{H}_2C_6H_5$), 5,06 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4,75 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,25 (1H, dd, J 11,0, 9,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 3,40 (3H, s, NCH_3), 2,55-2,49 (2H, m, 2H de cBuH-2, H-4), 2,33 (2H, m, 2H de cBuH-2, H-4), 1,87 (2H, m, cBuH-3); *m/z*: 472 $[M+H]^+$, 454 $[M+H-H_2O]^+$ (encontrado $[M+H]^+$, 472,1994, $C_{26}H_{25}N_5O_4$ requiere $[M+H]^+$ 472,1979).



(*S*)-5-bencil-*N*-(7-((1-hidroxiciclobutil)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida

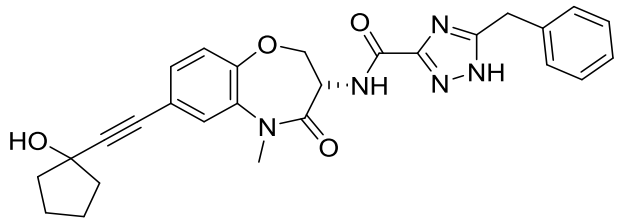
^{1}H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,10 (1H, d, J 7,5 Hz, NH), 7,29-7,20 (7H, m, C_6H_5, 2H de oxobenzoxazapinaH-6, H-8, H-9), 7,10 (1H, dd, J 7,5, 1,0 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-6, H-8, H-9), 5,01 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4,66 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,28 (1H, dd, J 11,0, 9,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,15, 4,11 (2H, 2d AB sistema, J 16,0 Hz, $C\underline{H}_2C_6H_5$), 3,39 (3H, s, NCH_3), 2,57-2,50 (2H, m, 2H de cBuH-2, H-4), 2,35 (2H, m, 2H de cBuH-2, H-4),

1,92-1,84 (2H, m, cBuH-3); ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ 168,7, 158,7, 149,9, 136,0, 135,8, 131,0, 128,8, 128,7, 127,0, 126,5, 123,0, 120,4, 93,4, 81,9, 76,9, 68,2, 49,1, 38,5, 35,5, 33,0, 13,0; *m/z*: 454 $[M+H-H_2O]^+$ (encontrado $[M+H]^+$, 472,1999, $C_{26}H_{25}N_5O_4$ requiere $[M+H]^+$ 472,1979).



(*S*)-1-bencil-*N*-(7-((1-hidroxiciclopentil)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida

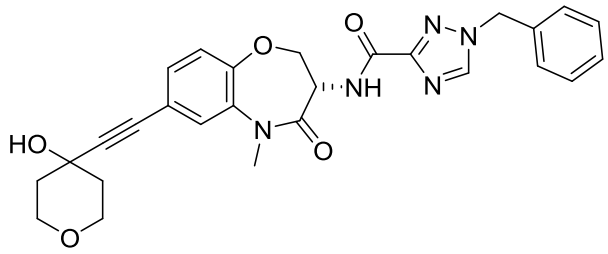
^1H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,02 (1H, d, J 7,0 Hz, NH), 7,99 (1H, s, triazolH-5), 7,38-7,34 (3H, m, 3H de C_6H_5), 7,28-7,26 (4H, m, 2H de C_6H_5, oxobenzoxazapinaH-6, H-8), 7,10 (1H, d, J 9,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 5,36 (2H, s, $NCH_2C_6H_5$), 5,06 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4,75 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,24 (1H, dd, J 11,0, 9,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 3,40 (3H, s, NCH_3), 2,08-1,99 (4H, m, cPentanoH-2, H-5), 1,90-1,84 (2H, m, 2H de cPentanoH-3, H-4), 1,83-1,76 (2H, m, 2H de cPentanoH-3, H-4); *m/z*: 486 $[M+H]^+$, 468 $[M+H-H_2O]^+$ (encontrado $[M+H]^+$, 486,2122, $C_{27}H_{27}N_5O_4$ requiere $[M+H]^+$ 486,2136).



(*S*)-5-bencil-*N*-(7-((1-hidroxiciclopentil)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)- 1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida

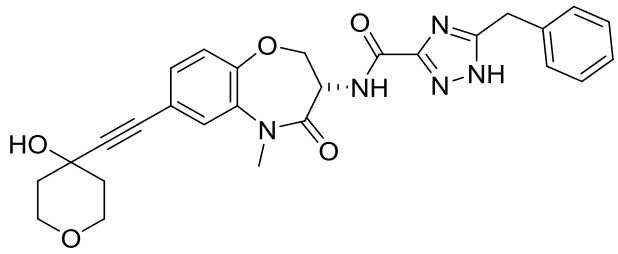
^1H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,06 (1H, d, J 7,5 Hz, NH), 7,31-7,23 (7H, m, C_6H_5, oxobenzoxazapinaH-6, H-7), 7,10 (1H, d, J 9,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 5,01 (1H, dt,

J 11,0, 7,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4,68 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,26 (1H, dd, J 11,0, 9,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,14 (2H, s, C<u>H</u>$_2$C$_6$H$_5$), 3,39 (3H, s, NCH$_3$), 2,08-1,97 (4H, m, cPentanoH-2, H-5), 1,90-1,85 (2H, m, 2H de cPentanoH-3, H-4), 1,82-1,76 (2H, m, 2H de cPentanoH-3, H-4); *m/z*: 468 [M+H-H$_2$O]$^+$ (encontrado [M+H]$^+$, 486,2154, C$_{27}$H$_{27}$N$_5$O$_4$ requiere [M+H]$^+$ 486,2136).



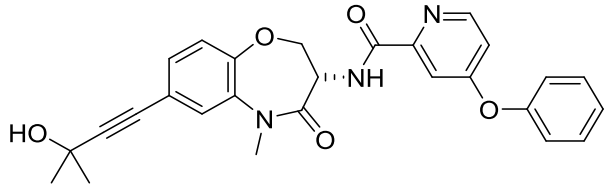
(*S*)-1-bencil-*N*-(7-((4-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida

^{1}H nmr (400 MHz, CDCl$_3$) δ 8,03 (1H, d, J 7,0 Hz, NH), 8,02 (1H, s, triazolH-5), 7,39-7,35 (3H, m, 3H de C$_6$H$_5$), 7,31-7,27 (4H, m, 2H de C$_6$H$_5$, oxobenzoxazapinaH-6, H-8), 7,14 (1H, dd, J 8,0, 1,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 5,37 (2H, s, NC<u>H</u>$_2$C$_6$H$_5$), 5,08 (1H, dt, J 11,5, 7,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4,76 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,27 (1H, dd, J 11,0, 10,0 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 3,95 (2H, dt, J 12,0, 4,5 Hz, 2H de piranH-2, H-6), 3,72 (2H, ddd, J 12,0, 9,0, 3,0 Hz, 2H de piranH-2, H-6), 3,42 (3H, s, NCH$_3$), 2,07-2,02 (2H, m, 2H de piranH-3, H-5), 1,89 (2H, ddd, J 13,0, 9,0, 4,0 Hz, 2H de piranH-3, H-5); *m/z*: 502 [M+H]$^+$, 484 [M+H-H$_2$O]$^+$ (encontrado [M+H]$^+$, 502,2105, C$_{27}$H$_{27}$N$_5$O$_5$ requiere [M+H]$^+$ 502,2085).



(*S*)-5-bencil-*N*-(7-((4-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida

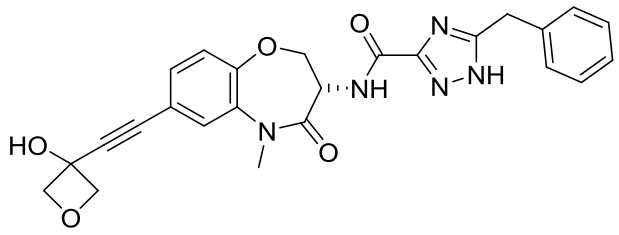
^{1}H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,07 (1H, d, J 6,5 Hz, NH), 7,28-7,19 (7H, m, C_6H_5, oxobenzoxazapinaH-6, H-8), 7,09 (1H, d, J 8,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 5,00 (1H, dt, J 11,5, 7,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4,64 (1H, dd, J 9,0, 7,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,27 (1H, t, J 10,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,12 (2H, s, $CH_2C_6H_5$), 3,93 (2H, dt, J 12,0, 4,5 Hz, 2H de piranH-2, H-6), 3,70 (2H, ddd, J 11,5, 9,0, 2,5 Hz, 2H de piranH-2, H-6), 3,37 (3H, s, NCH_3), 2,03 (2H, m, 2H de piranH-3, H-5), 1,88 (2H, ddd, J 13,0, 9,0, 4,0 Hz, 2H de piranH-3, H-5); ^{13}C nmr (100 MHz, $CDCl_3$) δ 168,6, 158,7, 150,1, 136,1, 135,7, 131,1, 128,9, 128,8, 127,1, 126,6, 123,2, 120,0, 92,3, 83,4, 77,3, 66,1, 64,8, 49,1, 39,9, 35,6, 33,1; *m/z*: 484 $[M+H-H_2O]^+$ (encontrado $[M+H]^+$, 502,2080, $C_{27}H_{27}N_5O_5$ requiere $[M+H]^+$ 502,2085).



(*S*)-i-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida

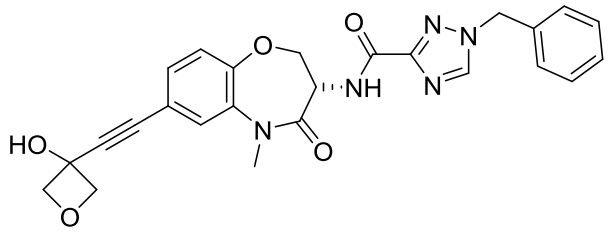
^{1}H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,85 (1H, d, J 7,5 Hz, NH), 8,42 (1H, d, J 5,5 Hz, pyH-6), 7,60 (1H, d, J 2,5 Hz, pyH-3), 7,40 (2H, m, 2H de C_6H_5), 7,27-7,22 (3H, m, oxobenzoxazapinaH-6, H-8, 1H de C_6H_5), 7,10 (1H, d, J 9,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 7,05 (2H, m, 2H de C_6H_5), 6,93 (1H, dd, J 5,5, 2,5 Hz, pyH-5), 5,01 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4,70 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,28 (1H, dd, J 11,0, 9,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 3,41 (3H, s, NCH_3), 1,61 (6H, s, $C(C\underline{H}_3)_2OH$); ^{13}C nmr (100 MHz, $CDCl_3$) δ 169,0, 166,1, 163,6, 153,7, 151,3, 150,1, 150,0, 136,2, 130,8, 130,3, 126,4, 125,6, 123,0, 120,7, 120,3, 114,4, 110,6, 94,4,

80,7, 77,2, 65,6, 49,3, 35,4, 31,4; *m/z*: 472 $[M+H]^+$ (encontrado $[M+H]^+$, 472,1891, $C_{27}H_{25}N_3O_5$ requiere $[M+H]^+$ 472,1867).



(*S*)-5-bencil-*N*-(7-((3-hidroxioxetan-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida

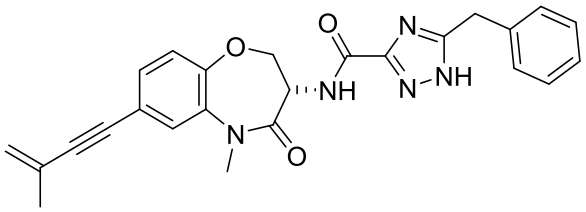
^{1}H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,06 (1H, d, J 7,5 Hz, NH), 7,33-7,26 (7H, m, C_6H_5, oxobenzoxazapinaH-6, H-8), 7,14 (1H, d, J 9,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 5,03 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4,93 (2H, d, J 7,0 Hz, 2H de oxetanH-2, H-4), 4,80 (2H, d, J 7,0 Hz, 2H de oxetanH-2, H-4), 4,70 (1H, dd, J 10,0, 7,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,30 (1H, dd, J 11,0, 9,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,16 (2H, s, C<u>H</u>$_2$C$_6$H$_5$), 3,41 (3H, s, NCH_3), 2,98 (1H, br s, OH); *m/z*: 474 $[M+H]^+$ (encontrado $[M+H]^+$, 474,1789, $C_{25}H_{23}N_5O_5$ requiere $[M+H]^+$ 474,1772).



(*S*)-1-bencil-*N*-(7-((3-hidroxioxetan-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida

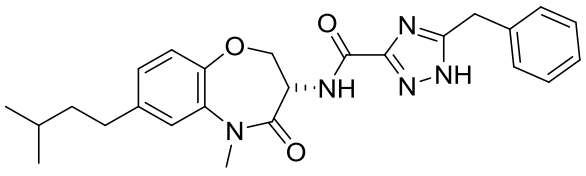
^{1}H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,03 (1H, d, J 7,0 Hz, NH), 8,01 (1H, s, triazolH-5), 7,37 (3H, m, 3H de C_6H_5), 7,28-7,25 (4H, m, 2H de C_6H_5, oxobenzoxazapinaH-6, H-8), 7,12 (1H, d, J 8,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 5,35 (2H, s, NC<u>H</u>$_2$C$_6$H$_5$), 5,04 (1H, dt, J 11,5, 7,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4,89 (2H, dd, J 7,0, 1,0 Hz, 2H de oxetanH-2, H-4), 4,78 (2H, ddd, J 6,5, 2,0, 1,0 Hz, 2H de oxobenzoxazapinaH-2, H-4), 4,72 (1H, dd, J 10,0, 7,5

Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,26 (1H, dd, J 11,5, 9,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 3,53 (1H, s, OH), 3,38 (3H, s, NCH_3); ^{13}C nmr (100 MHz, $CDCl_3$) δ 168,7, 158,4, 156,5, 150,4, 144,0, 136,1, 133,7, 130,9, 129,2, 129,0, 128,2, 126,6, 123,4, 119,5, 88,9, 84,5, 77,1, 67,3, 54,4, 53,4, 49,1, 35,5; *m/z*: 474 $[M+H]^+$.



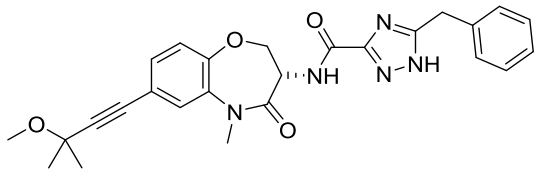
(*S*)-5-bencil-*N*-(5-metil-7-(3-metilbut-3-en-1-in-1-il)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida

^1H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,09 (1, d, J 7,5 Hz, NH), 7,27 (2H, t, J 7,0 Hz, 2H de C_6H_5), 7,20-7,15 (5H, m, 3H de C_6H_5, oxobenzoxazapinaH-6, H-8), 7,09 (1H, d, J 9,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 5,41 (1H, q, J 1,0 Hz, 1H de $=CH_2$), 5,32 (1H, m, 1H de $=CH_2$), 5,01 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4,63 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,26 (1H, dd, J 11,0, 10,0 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,12 (2H, s, $C\underline{H}_2C_6H_5$), 3,38 (3H, s, NCH_3), 1,98 (3H, t, J Hz, $C(C\underline{H}_3)=CH_2$); ^{13}C nmr (100 MHz, $CDCl_3$) δ 168,7, 158,7, 154,6, 149,8, 136,0, 135,9, 130,9, 128,8, 128,7, 127,0, 126,4 (2C), 123,1, 122,6, 121,0, 91,3, 86,7, 77,2, 49,2, 35,5, 33,0, 23,3; *m/z*: 464 $[M+Na]^+$, 442 $[M+H]^+$ (encontrado $[M+H]^+$, 442,1869, $C_{25}H_{23}N_5O_3$ requiere $[M+H]^+$ 442,1874).



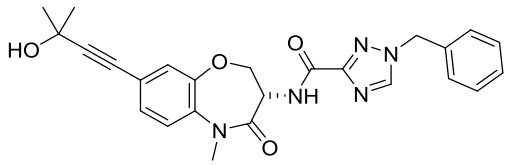
(*S*)-5-bencil-*N*-(7-isopentil-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida

^{1}H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,09 (1H, d, J 7,5 Hz, NH), 7,29-7,19 (5H, m, C_6H_5), 7,06 (1H, d, J 8,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 7,03 (1H, d, J 2,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-6), 7,00 (1H, m, oxobenzoxazapinaH-8), 5,04 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4,66 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,22 (1H, dd, J 11,0, 10,0 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,14 (2H, s, $C\underline{H}_2C_6H_5$), 3,39 (3H, s, NCH_3), 2,60 (2H, m, $C\underline{H}_2CH_2CH(CH_3)_2$), 1,60 (1H, m, $CH_2CH_2C\underline{H}(CH_3)_2$), 1,52-1,46 (2H, m, $CH_2C\underline{H}_2CH(CH_3)_2$), 0,94 (6H, d, J 6,5 Hz, $CH_2CH_2CH(C\underline{H}_3)_2$); *m/z*: 448 $[M+H]^+$ (encontrado $[M+H]^+$, 448,2335, $C_{25}H_{29}N_5O_3$ requiere $[M+H]^+$ 448,2343).



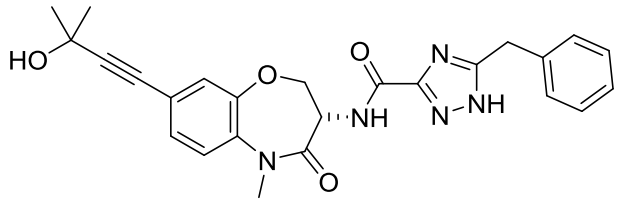
(*S*)-5-bencil-*N*-(7-(3-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida

^{1}H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,09 (1H, d, J 7,5 Hz, NH), 7,28-7,25 (2H, m, 2H de C_6H_5), 7,19 (5H, m, 3H de C_6H_5, oxobenzoxazapinaH-6, H-8), 7,09 (1H, d, J 8,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 5,01 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4,63 (1H, dd, J 9,0, 8,0 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,26 (1H, dd, J 10,5, 9,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,12 (2H, s, $C\underline{H}_2C_6H_5$), 3,43 (3H, s, NCH_3 o OCH_3), 3,39 (3H, s, NCH_3 o OCH_3), 1,54 (6H, s, $C(C\underline{H}_3)_2OCH_3$); *m/z*: 474 $[M+H]^+$, 442 $[M+H\text{-}CH_3OH]^+$ (encontrado $[M+H]^+$, 474,2138, $C_{26}H_{27}N_5O_4$ requiere $[M+H]^+$ 474,2136).



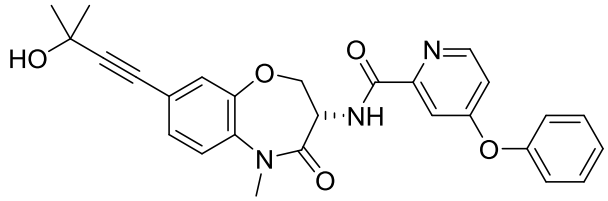
(*S*)-1-bencil-*N*-(8-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida

^{1}H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,01 (1H, d, J 7,5 Hz, NH), 8,00 (1H, s, triazolH-5), 7,39-7,34 (3H, m, 3H de C_6H_5), 7,27-7,23 (4H, m, 2H de C_6H_5, oxobenzoxazapinaH-8, H-9), 7,12 (1H, d, J 8,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-6), 5,36 (2H, s, $NC\underline{H}_2C_6H_5$), 5,05 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4,73 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,23 (1H, dd, J 11,0, 10,0 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 3,39 (3H, s, NCH_3), 1,61 (6H, s, $C(C\underline{H}_3)_2OH$); *m/z*: 460 $[M+H]^+$, 442 $[M+H-H_2O]^+$ (encontrado $[M+H]^+$, 460,1968, $C_{25}H_{25}N_5O_4$ requiere $[M+H]^+$ 460,1979).



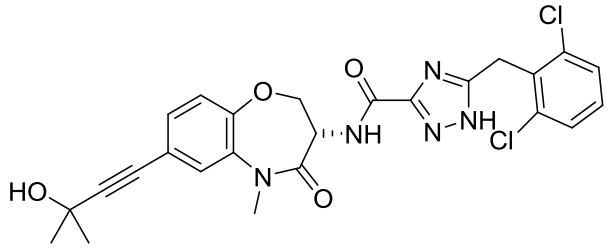
(*S*)-5-bencil-*N*-(8-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida

^{1}H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,08 (1H, d, J 7,5 Hz, NH), 7,26-7,18 (7H, m, C_6H_5, oxobenzoxazapinaH-7, H-9), 7,11 (1H, d, J 8,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-6), 5,00 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4,62 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,24 (1H, dd, J 11,5, 9,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,14, 4,10 (2H, 2d, J 16,0 Hz, $C\underline{H}_2C_6H_5$), 3,37 (3H, s, NCH_3), 1,61 (6H, s, $C(C\underline{H}_3)_2OH$); ^{13}C nmr (100 MHz, $CDCl_3$) δ 168,7, 158,7, 149,5, 136,1, 135,9, 129,0, 128,8, 128,7, 127,0, 126,0, 123,1, 122,2, 95,1, 80,6, 76,9, 65,5, 49,2, 35,4, 33,0, 31,4 (2C); *m/z*: 442 $[M+H-H_2O]^+$ (encontrado $[M+H]^+$, 460,1972, $C_{25}H_{25}N_5O_4$ requiere $[M+H]^+$ 460,1979).



(*S*)-*N*-(8-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida

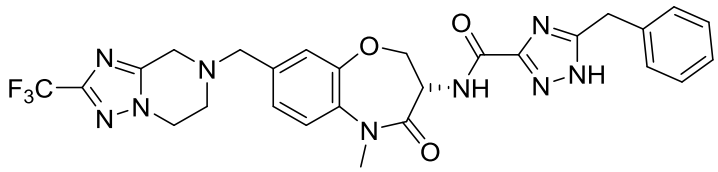
^{1}H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,83 (1H, d, J 7,5 Hz, NH), 8,42 (1H, d, J 5,5 Hz, pyridineH-3), 7,60 (1H, d, J 2,5 Hz, pyridineH-6), 7,42-7,38 (2H, m, 2H de C_6H_5), 7,28-7,22 (3H, m, 1H de C_6H_5, oxobenzoxazapinaH-7, H-9), 7,13 (1H, d, J 8,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-6), 7,07-7,04 (2H, m, 2H de C_6H_5), 6,93 (1H, dd, J 5,5, 2,5 Hz, pyridineH-4), 5,01 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4,68 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,27 (1H, dd, J 11,0, 9,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 3,40 (3H, s, NCH_3), 1,61 (6H, s, $C(C\underline{H}_3)_2OH$); ^{13}C nmr (100 MHz, $CDCl_3$) δ 169,0, 166,1, 163,6, 153,7, 151,3, 150,1, 149,6, 136,4, 130,3, 128,9, 126,0, 125,7, 123,0, 122,0, 120,7, 114,4, 110,6, 94,9, 80,6, 77,2, 65,6, 49,4, 35,3, 31,4; *m/z*: 472 $[M+H]^+$ (encontrado $[M+H]^+$, 472,1873, $C_{27}H_{25}N_3O_5$ requiere $[M+H]^+$ 472,1867).



(*S*)-5-(2,6-diclorobencil)-*N*-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida

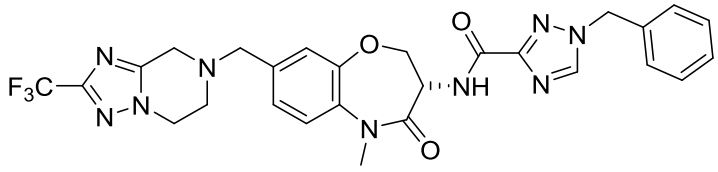
^{1}H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,05 (1H, d, J 7,5 Hz, NH), 7,33-7,29 (3H, m, 3H de $C_6H_3Cl_2$, oxobenzoxazapinaH-6), 7,226-7,24 (1H, m, 1H de $C_6H_3Cl_2$, oxobenzoxazapinaH-6), 7,18-7,15 (1H, m, oxobenzoxazapinaH-8)), 7,10 (1H, d, J 8,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 5,00 (1H, dt, J 11,5, 7,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4,67 (1H, dd, J 10,0, 7,5 Hz, 1H

de oxobenzoxazapinaH-2), 4,48 (2H, s, C<u>H</u>$_2$C$_6$H$_3$Cl$_2$), 4,27 (1H, dd, J 11,0, 10,0 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 3,39 (3H, s, NCH$_3$), 1,61 (6H, s, C(CH$_3$)$_2$); *m/z*: 532, 530, 528 $[M+H]^+$ 514, 512, 510 $[M+H-H_2O]^+$ (encontrado $[M+H]^+$, 528,1201, $C_{25}H_{23}Cl_2N_5O_4$ requiere $[M+H]^+$ 528,1200).



(*S*)-5-bencil-*N*-(5-metil-4-oxo-8-((2-(trifluorometil)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazin-7(8*H*)-il)metil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida

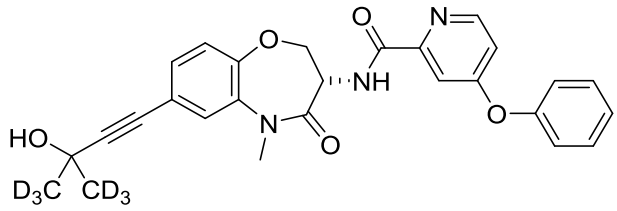
^{1}H nmr (400 MHz, CDCl$_3$) δ 8,04 (1H, d, J 7,5 Hz, NH), 7,30-7,17 (8H, m, C$_6$H$_5$, oxobenzoxazapinaH-6, H-7, H-9), 5,08 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4,70 (1H, dd, J 10,0, 7,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,30-4,25 (3H, m, 1H de oxobenzoxazapinaH-2, NCH$_2$CH$_2$N), 4,14 (2H, s, CH$_2$C$_6$H$_5$), 3,88, 3,83 (2H, 2d AB sistema, J 16,0 Hz, 2H de ArCH$_2$NCH$_2$), 3,76 (2H, s, ArCH$_2$NCH$_2$), 3,40 (3H, s, NCH$_3$), 3,09-3,02 (2H, m, NCH$_2$CH$_2$N); ^{19}F nmr (380 MHz, CDCl$_3$) δ -65,3; *m/z*: 604 $[M+Na]^+$ 582 $[M+H]^+$.



(*S*)-1-bencil-*N*-(5-metil-4-oxo-8-((2-(trifluorometil)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazin-7(8*H*)-il)metil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida

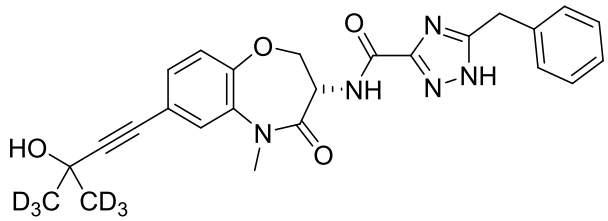
^{1}H nmr (400 MHz, CDCl$_3$) δ 8,05 (1H, d, J 7,0 Hz, NH), 8,00 (1H, s, triazolH-5), 7,39-7,35 (3H, m, 3H de C$_6$H$_5$, oxobenzoxazapinaH-6, H-7, H-9), 7,28-7,25 (2H, m, 2H de C6H5, oxobenzoxazapinaH-6, H-7, H-9), 7,23-7,17 (3H, m, 3H de C$_6$H$_5$, oxobenzoxazapinaH-

6, H-7, H-9), 5,37 (2H, s, $NCH_2C_6H_5$), 5,11 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4,76 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,28-4,23 (3H, m, 1H de oxobenzoxazapinaH-2, 2H de NCH_2CH_2N), 3,90, 3,86 (2H, 2d AB sistema, J 16,0 Hz, 2H de $ArCH_2NCH_2$), 3,79, 3,75 (2H, 2d AB sistema, J 13,5 Hz, 2H de $ArCH_2NCH_2$), 3,42 (3H, s, NCH_3), 3,10-3,02 (2H, m, 2H de NCH_2CH_2N); ^{19}F nmr (380 MHz, $CDCl_3$) δ -65,4; *m/z*: 604 $[M+Na]^+$, 582 $[M+H]^+$.



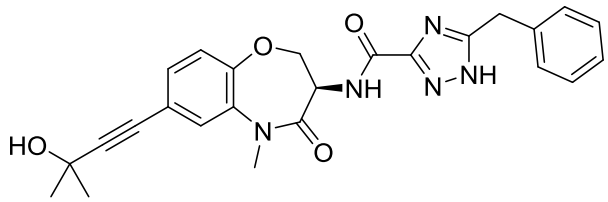
(*S*)-*N*-(7-(3-hidroxi-3-(metil-*d*3)but-1-in-1-il-4,4,4-*d*3)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida

^1H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,85 (1H, d, J 7,5 Hz, NH), 8,43 (1H, d, J 5,5 Hz, pyH-3), 7,60 (1H, d, J 2,5 Hz, pyH-4), 7,42-7,38 (2H, m, 2H de C_6H_5), 7,27-7,22 (3H, m, 3H de C_6H_5, oxobenzoxazapinaH-6, H-8), 7,11 (1H, d, J 9,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 7,10-7,05 (2H, m, 2H de C_6H_5, oxobenzoxazapinaH-6, H-8), 6,93 (1H, dd, J 5,5, 2,5 Hz, pyH-6), 5,01 (1H, dt, J 11,5, 7,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4,70 (1H, dd, J 10,0, 7,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,28 (1H, dd, J 11,5, 10,0 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 3,41 (3H, s, NCH_3); *m/z*: 478 $[M+H]^+$, 460 $[M+H-H_2O]^+$ (encontrado $[M+H]^+$, 478,2255, $C_{27}H_{19}D_6N_3O_4$ requiere $[M+H]^+$ 478,2244).



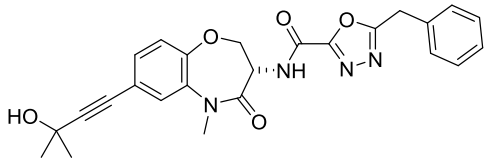
(*S*)-5-bencil-*N*-(7-(3-hidroxi-3-(metil-*d*3)but-1-in-1-il-4,4,4-*d*3)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida

^{1}H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,09 (1H, d, J 7,5 Hz, NH), 7,28-7,21 (7H, m, C_6H_5, oxobenzoxazapinaH-6, H-8), 7,10 (1H, d, J 9,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 5,01 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4,66 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,27 (1H, dd, J 11,0, 9,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,14 (2H, s, $C\underline{H}_2C_6H_5$), 3,39 (3H, s, NCH_3); ^{13}C nmr (100 MHz, $CDCl_3$) δ 168,6, 158,5, 149,9, 136,0, 135,8, 131,0, 128,8 (2C), 127,1 (2C), 126,5, 123,1, 120,5, 94,6, 80,6, 77,2, 65,3, 49,1, 35,5, 33,2, 30,5 (m); *m/z*: 466 $[M+H]^+$, 448 $[M+H-H_2O]^+$ (encontrado $[M+H]^+$, 466,2356, $C_{25}H_{19}D_6N_5O_4$ requiere $[M+H]^+$ 466,2356).



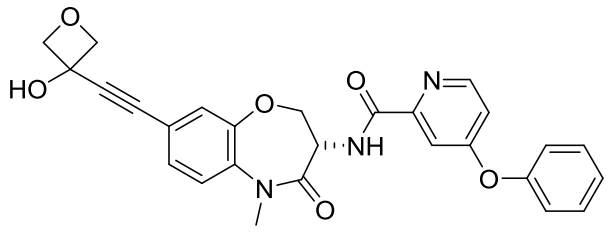
(*R*)-5-bencil-*N*-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida

$[\alpha]_{589}^{20,2}$ +135,9 ($CHCl_3$, c 0,54); ^{1}H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,08 (1H, d, J 7,5 Hz, NH), 7,30-7,23 (7H, m, C_6H_5, oxobenzoxazapinaH-6, H-8), 7,11 (1H, d, J 9,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 5,02 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4,68 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,28 (1H, dd, J 11,0, 9,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,15 (2H, s, $C\underline{H}_2C_6H_5$), 3,40 (3H, s, NCH_3), 1,63 (6H, s, $C(CH3)_2OH$); *m/z*: 460 $[M+H]^+$, 442 $[M+H-H_2O]^+$ (encontrado $[M+H]^+$, 460,1985, $C_{25}H_{25}N_5O_4$ requiere $[M+H]^+$ 460,1979).



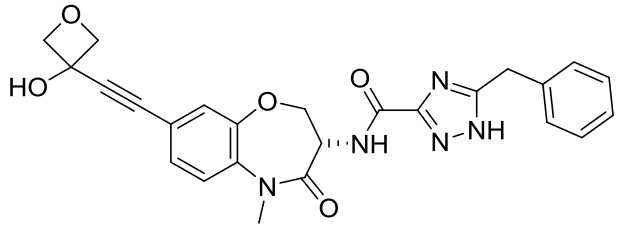
(*S*)-5-bencil-*N*-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida

^{1}H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,99 (1H, d, J 6,5 Hz, NH), 7,36-7,29 (7H, m, C_6H_5, oxobenzoxazapinaH-6, H-8), 7,13 (1H, d, J 9,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 4,97 (1H, ddd, J 11,0, 7,5, 7,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4,72 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,27 (1H, m, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,26 (2H, s, $C\underline{H}_2C_6H_5$), 3,43 (3H, s, NCH_3), 1,63 (6H, s, $C(CH_3)_2$); *m/z*: 484 $[M+Na]^+$, 443 $[M+H-H_2O]^+$ (encontrado $[M+H]^+$, 443,1727, $C_{25}H_{24}N_4O_5$ requiere $[M+H-H_2O]^+$ 443,1714).



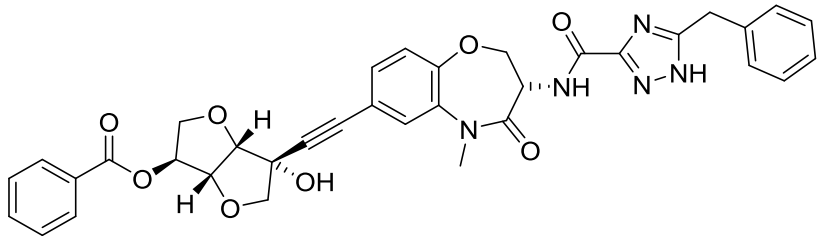
(*S*)-*N*-(8-((3-hidroxioxetan-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida

^{1}H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,84 (1H, d, J 7,5 Hz, NH), 8,43 (1H, d, J 5,5 Hz, pyH-6), 7,60 (1H, d, J 2,5 Hz, pyH-3), 7,42-7,39 (2H, m, 2H de C_6H_5), 7,31 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-7), 7,27-7,22 (2H, m, 1H de C_6H_5, oxobenzoxazapinaH-9), 7,17 (1H, d, J 8,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-6), 7,07-7,05 (2H, m, 2H de C_6H_5), 6,93 (1H, dd, J 5,5, 2,5 Hz, pyH-5), 5,02 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4,93 (2H, d, J 7,0 Hz, 2H de oxetanH-2, H-4), 4,79 (2H, d, J 7,0 Hz, 2H de oxetanH-2, H-4), 4,69 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,29 (1H, dd, J 11,0, 9,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 3,42 (3H, s, NCH_3); *m/z*: 486 $[M+H]^+$, (encontrado $[M+H]^+$, 486,1674, $C_{23}H_{23}N_3O_6$ requiere $[M+H]^+$ 486,1660).



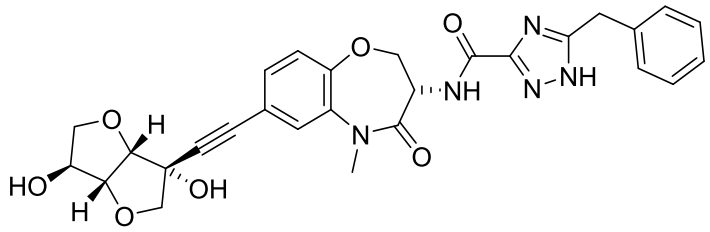
(*S*)-5-bencil-*N*-(8-((3-hidroxioxetan-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida

^{1}H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,07 (1H, d, J 7,5 Hz, NH), 7,97 (1H, s, OH), 7,32-7,22 (6H, m, C_6H_5, oxobenzoxazapinaH-7), 7,20 (1H, d, J 2,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 7,14 (1H, d, J 8,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-6), 4,99 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4,92 (2H, d, J 7,0 Hz, 2H de oxetanH-2, H-4), 4,79 (2H, d, J 6,5 Hz, 2H de oxetanH-2, H-4), 4,64 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,25 (1H, dd, J 11,0, 9,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,14 (2H, s, $C\underline{H}_2C_6H_5$), 3,40 (3H, s, NCH_3); *m/z*: 474 $[M+H]^+$, 456 $[M+H-H_2O]^+$ (encontrado $[M+H]^+$, 474,1784, $C_{25}H_{23}N_5O_5$ requiere $[M+H]^+$ 474,1772).



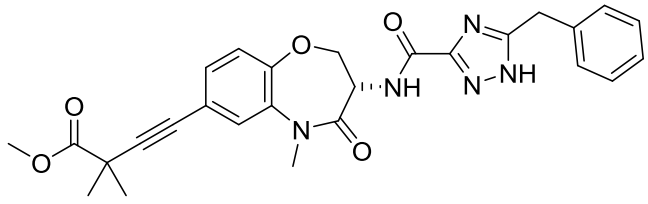
(3*S*,3a*R*,6*R*,6a*S*)-6-(((*S*)-3-(5-bencil-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamido)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-7-il)etinil)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-*b*]furan-3-il benzoato

^{1}H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,07 (1H, d, J 7,5 Hz, NH), 8,03 (2H, m, 2H de COC_6H_5), 7,59 (1H, tt, J 7,5, 1,0 Hz, 1H de COC_6H_5), 7,45 (2H, t, J 7,5 Hz, 2H de COC_6H_5), 7,32-7,23 (7H, m, $CH_2C_6\underline{H}_5$, oxobenzoxazapinaH-6, H-8), 7,12 (1H, d, J 8,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 5,23 (1H, d, J 3,0 Hz, isosorbatoH-6), 5,02 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4,87, 4,83 (2H, 2d AB sistema, J 4,5 Hz, isosorbatoH-3a, H-6a), 4,69 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,28 (1H, dd, J 11,0, 10,0 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,25-4,20 (2H, m, isosorbatoH-5), 4,15 (2H, s, $C\underline{H}_2C_6H_5$), 4,04, 3,95 (2H, 2d AB sistema, J 9,5 Hz, isosorbatoH-2), 3,40 (3H, s, NCH_3); *m/z*: 650 $[M+H]^+$ (encontrado $[M+H]^+$, 650,2283, $C_{35}H_{31}N_5O_8$ requiere $[M+H]^+$ 650,2245).



5-bencil-*N*-((*S*)-7-(((3*R*,3a*S*,6*S*,6a*R*)-3,6-dihidroxihexahidrofuro[3,2-*b*]furan-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida

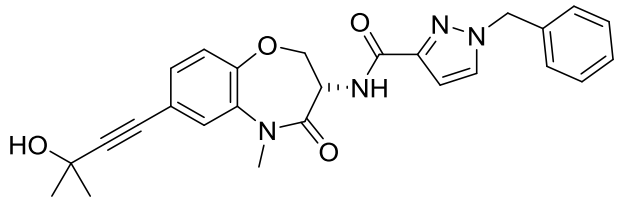
^{1}H nmr (400 MHz, CD_3OD) δ 7,51 (1H, d, J 2,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-6), 7,36 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-8), 7,33-7,23 (5H, m, C_6H_5), 7,19 (1H, d, J 8,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 5,01 (1H, dd, J 11,5, 7,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4,65, 4,54 (2H, 2d AB sistema, J 4,5 Hz, isosorbatoH-3a, H-6a), 4,60 (1H, dd, J 10,0, 7,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,41 (1H, dd, J 11,5, 10,0 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,24 (1H, d, J 2,5 Hz, isosorbatoH-6), 4,15 (2H, s, $C\underline{H}_2C_6H_5$), 3,99-3,91 (2H, m, 2H de isosorbatoH-5), 3,93, 3,71 (2H, 2d AB sistema, J 8,5 Hz, isosorbatoH-2), 3,40 (3H, s, NCH_3); ^{13}C nmr (100 MHz, CD_3OD) δ 169,1, 150,3, 136,5, 130,7, 128,4, 128,3, 126,8, 126,6, 122,7, 119,9, 110,0, 89,5, 88,6, 87,1, 83,7, 78,1, 77,8, 77,5, 74,4, 49,1, 34,4, 33,2; *m/z*: 546 $[M+H]^+$ (encontrado $[M+H]^+$, 546,2007, $C_{28}H_{27}N_5O_7$ requiere $[M+H]^+$ 546,1983).



(*S*)-4-(3-(5-bencil-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamido)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-7-il)-2,2-dimetilbut-3-inoato de metilo

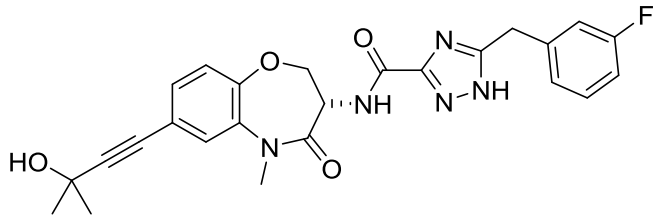
^{1}H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,06 (1H, d, J 7,5 Hz, NH), 7,31-7,23 (7H, m, C_6H_5, oxobenzoxazapinaH-6, H-8), 7,10 (1H, d, J 9,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 5,02 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4,68 (1H, dd, J 10,0, 7,5 Hz, 1H de

oxobenzoxazapinaH-2), 4,26 (1H, dd, J 11,0, 10,0 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,16 (2H, s, $CH_2C_6H_5$), 3,78 (3H, s, OCH_3), 3,41 (3H, s, NCH_3), 1,58 (6H, s, $C(CH_3)_2$); *m/z*: 502 $[M+H]^+$ (encontrado $[M+H]^+$, 502,2107, $C_{27}H_{27}N_5O_4$ requiere $[M+H]^+$ 502,2085).



(*S*)-1-bencil-*N*-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-pirazol-3-carboxamida

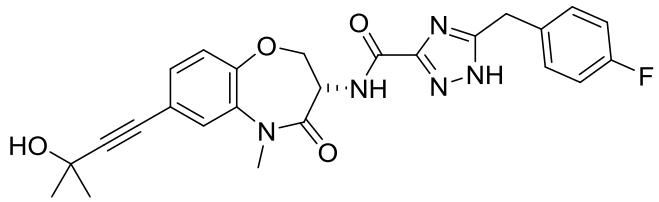
^{1}H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,79 (1H, d, J 7,0 Hz, NH), 7,38-7,32 (4H, m, 4H o C_6H_5, pyrazoleH-4 o H-5, oxobenzoxazapinaH-6, H-8), 7,28-7,21 (4H, m, 4H de C_6H_5, pyrazoleH-4 o H-5, oxobenzoxazapinaH-6 o H-8), 7,12 (1H, d, J 9,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 6,74 (1H, d, J 2,5 Hz, pyrazoleH-4 o H-5), 5,31 (2H, s, $NC\underline{H}_2C_6H_5$), 5,05 (1H, dt, J 11,0, 7,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4,73 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,28 (1H, dd, J 11,0, 9,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 3,42 (3H, s, NCH_3), 1,62 (6H, s, $C(C\underline{H}_3)_2OH$); *m/z*: 459 $[M+H]^+$, 441 $[M+H-H_2O]^+$ (encontrado $[M+H]^+$, 459,2040, $C_{26}H_{26}N_4O_4$ requiere $[M+H]^+$ 459,2027).



(*S*)-5-(3-fluorobencil)-*N*-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida

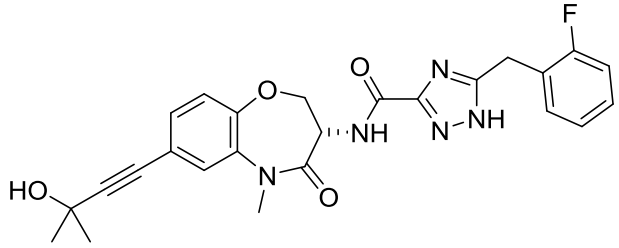
^{1}H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,10 (1H, d, J 7,0 Hz, NH), 7,28 (2H, m, oxobenzoxazapinaH-6, H-8), 7,21 (1H, m, 1H de C_6H_4F), 7,10 (1H, d, J 9,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 7,01 (1H, br d, J 8,0 Hz, 1H de C_6H_4F), 6,96 (1H, br d, J 9,5 Hz, 1H de C_6H_4F), 6,90 (1H, td,

J 8,5, 2,5 Hz, 1H de C_6H_4F), 5,00 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4,66 (1H, dd, J 10,0, 7,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,29 (1H, dd, J 11,0, 10,0 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,15 (2H, s, $C\underline{H}_2C_6H_4F$), 3,40 (3H, s, NCH_3), 1,62 (6H, s, $C(C\underline{H}_3)_2OH$); ^{13}C nmr (100 MHz, CD_3OD) δ 168,5, 164,0, 161,6, 149,9, 138,5, 135,9, 131,0, 130,2 (d, J 8,5 Hz), 128,8, 126,5, 124,5 (d, J 2,5 Hz), 123,0, 120,5, 115,8 (d, J 22,0 Hz), 113,9 (d, J 21,5 Hz), 94,6, 80,6, 76,9, 65,6, 49,2, 35,5, 32,9, 31,4; ^{19}F nmr (380 MHz, $CDCl_3$) δ -112,6; *m/z*: 460 $[M+H-H_2O]^+$ (encontrado $[M+H]^+$, 478,1901, $C_{25}H_{24}FN_5O_4$ requiere $[M+H]^+$ 478,1885).



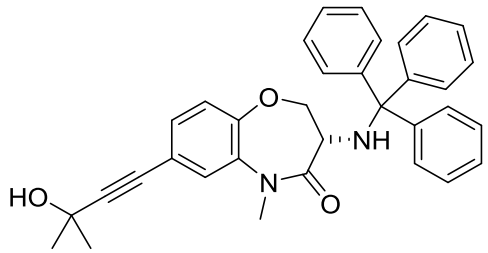
(*S*)-5-(4-fluorobencil)-*N*-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida

^1H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,11 (1H, d, J 7,5 Hz, NH), 7,27-7,25 (2H, m, oxobenzoxazapinaH-6, H-8), 7,17 (2H, dd, J 8,5, 5,5 Hz, 2H de C_6H_4F), 7,09 (1H, d, J 9,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 6,90 (2H, t, J 8,5 Hz, 2H de C_6H_4F), 4,99 (1H, dt, J 11,5, 7,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4,64 (1H, dd, J 10,0, 7,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,29 (1H, dd, J 11,5, 10,0 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,09 (2H, s, $C\underline{H}_2C_6H_4F$), 3,39 (3H, s, NCH_3), 1,62 (6H, s, $C(C\underline{H}_3)_2OH$); ^{19}F nmr (380 MHz, $CDCl_3$) δ -115,6; *m/z*: 478 $[M+H]^+$ 460 $[M+H-H_2O]^+$ (encontrado $[M+H]^+$, 478,1902, $C_{25}H_{24}FN_5O_4$ requiere $[M+H]^+$ 478,1885).



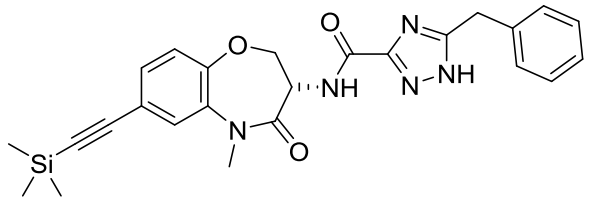
(*S*)-5-(2-fluorobencil)-*N*-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida

^{1}H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,08 (1H, d, J 7,5 Hz, NH), 7,26-7,16 (3H, m, oxobenzoxazapinaH-6, H-8, 1H de C_6H_4F), 7,09 (1H, d, J 9,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 7,01 (1H, td, J 7,5, 1,0 Hz, 1H de C_6H_4F), 7,00-6,96 (1H, m, 1H de C_6H_4F), 5,00 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4,65 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,27 (1H, dd, J 11,0, 9,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,17 (2H, s, $C\underline{H}_2C_6H_4F$), 3,38 (3H, s, NCH_3), 1,62 (6H, s, $C(C\underline{H}_3)_2OH$); ^{13}C nmr (100 MHz, $CDCl_3$) δ 168,7, 160,7 (d, J 246,3 Hz), 158,5, 149,9, 136,0, 131,0 (d, J 4,0 Hz), 131,0, 129,1, 129,0 (d, J 8,5 Hz), 126,5, 126,3, 124,4 (d, J 4,0 Hz), 123,1, 120,4, 115,4 (d, J 12,0 Hz), 94,6, 80,6, 76,9, 65,6, 49,1, 35,5, 31,4, 26,3; ^{19}F nmr (380 MHz, $CDCl_3$) δ -117,5; *m/z*: 460 $[M+H-H_2O]^+$ (encontrado $[M+H]^+$, 478,1895, $C_{25}H_{24}FN_5O_4$ requiere $[M+H]^+$ 478,1885).



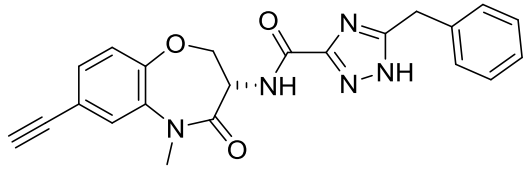
(*S*)-7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-3-(tritilamino)-2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-ona

^{1}H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,40-7,38 (6H, m, 3 x 2H de C_6H_5), 7,24-7,20 (6H, m, 3 x 2H de C_6H_5), 7,18-7,12 (4H, m, 3 x 1H de C_6H_5, 1H de oxbenzoxazapineH-6, H-8, H-9), 6,97-6,95 (2H, m, 2H de oxobenzoxazapinaH-6, H-8, H-9), 4,48 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,37 (1H, dd, J 11,5, 9,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 3,55 (1H, dt, J 11,5, 7,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 3,28 (1H, d, J 8,5 Hz, NH), 2,88 (3H, s, NCH_3), 1,63 (6H, s, $C(C\underline{H}_3)_2OH$); *m/z*: 561 $[M-H+HCO_2H]^-$.



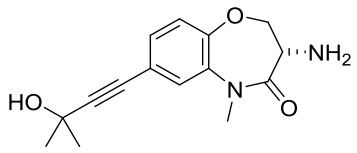
(*S*)-5-bencil-*N*-(5-metil-4-oxo-7-((trimetilsilil)etinil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida

^{1}H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,09 (1H, d, J 7,5 Hz, NH), 7,33-7,31 (2H, m, oxobenzoxazapinaH-8, H-9), 7,25-7,20 (5H, m, C_6H_5), 7,09 (1H, d, J 9,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 5,01 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4,66 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,27 (1H, dd, J 11,0, 10,0 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,15 (2H, s, $C\underline{H}_2C_6H_5$), 3,40 (3H, s, NCH_3), 0,26 (9H, s, $Si(CH_3)_3$); *m/z*: 474 $[M+H]^+$ (encontrado $[M+H]^+$, 474,1981, $C_{25}H_{27}N_5O_3Si$ requiere $[M+H]^+$ 474,1956).



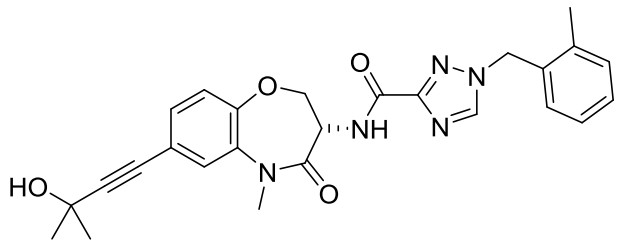
(*S*)-5-bencil-*N*-(7-etinil-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida

^{1}H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,06 (1H, d, J Hz, NH), 7,36 (1H, dd, J Hz, oxobenzoxazapinaH-8), 7,35-7,26 (6H, m, C_6H_5, oxobenzoxazapinaH-6), 7,14 (1H, d, J 8,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 5,04 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4,71 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,29 (1H, dd, J 11,0, 9,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,17 (2H, s, $C\underline{H}_2C_6H_5$), 3,42 (3H, s, NCH_3), 3,12 (1H, s, HCC); ^{13}C nmr (100 MHz, $CDCl_3$) δ 168,6, 150,4, 136,1, 131,5, 128,9 (2C), 127,3, 127,0, 123,3, 119,8, 82,0, 78,1, 77,2, 49,1, 35,5, 33,5; *m/z*: 402 $[M+H]^+$ (encontrado $[M+H]^+$, 402,1561, $C_{22}H_{19}N_5O_3$ requiere $[M+H]^+$ 402,1576).



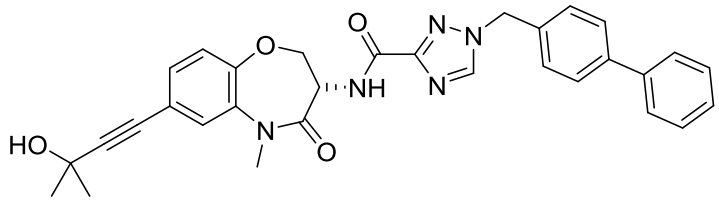
(*S*)-3-amino-7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-ona

^{1}H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,24 (1H, d, J 2,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-6), 7,22 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-8), 7,06 (1H, d, J 8,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 4,41 (1H, dd, J 10,0, 7,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,12 (1H, dd, J 11,5, 10,0 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 3,72 (1H, dd, J 11,5, 7,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3); *m/z*: 275 $[M+H]^+$ (encontrado $[M+H]^+$, 275,1390, $C_{15}H_{18}N_2O_3$ requiere $[M+H]^+$ 275,1404).



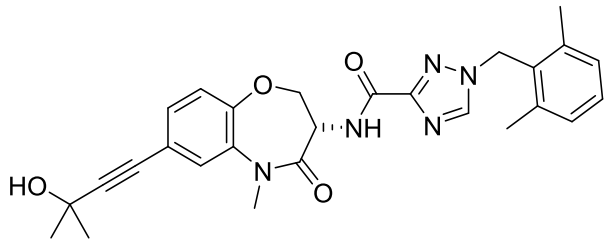
(*S*)-*N*-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1-(2-metilbencil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida

^{1}H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,03 (1H, d, J 7,0 Hz, NH), 7,83 (1H, s, triazolH-5), 7,32-7,21 (5H, m, 5H de C_6H_4, oxobenzoxazapinaH-6), 7,16 (1H, dd, J 9,0, 2,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-8), 7,12 (1H, d, J 9,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 5,37 (2H, s, $NC\underline{H}_2C_6H_4CH_3$), 5,07 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4,76 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,26 (1H, dd, J 11,0, 9,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 3,41 (3H, s, NCH_3), 2,27 (3H, s, $C_6H_4C\underline{H}_3$), 1,62 (6H, s, $C(C\underline{H}_3)_2OH$); ^{13}C nmr (100 MHz, $CDCl_3$) δ 168,8, 158,4, 156,5, 149,9, 143,8, 136,8, 136,0, 131,4, 131,1, 130,9, 129,7, 129,4, 126,8, 126,5, 123,2, 120,4, 94,5, 80,6, 77,1, 65,5, 52,6, 49,1, 35,5, 31,4, 19,0; *m/z*: 474 $[M+H]^+$, 456 $[M+H-H_2O]^+$



(*S*)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilmetil)-*N*-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida

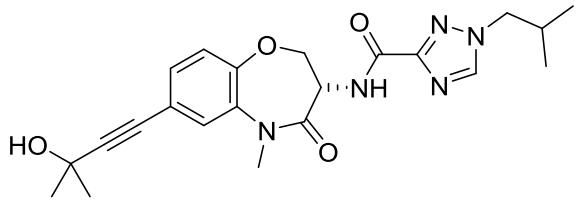
^{1}H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,07 (1H, s, triazolH-5), 8,06 (1H, d, J 7,0 Hz, NH), 7,60-7,55 (4H, m, 4H de $C_6H_4C_6H_5$), 7,45-7,42 (2H, m, 2H de $C_6H_4C_6H_5$), 7,38-7,34 (3H, m, 3H de $C_6H_4C_6H_5$), 7,28-7,26 (2H, m, oxobenzoxazapinaH-6, H-8), 7,11 (1H, d, J 9,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 5,41 (2H, s, $NC\underline{H}_2C_6H_4Ph$), 5,07 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4,76 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,27 (1H, dd, J 11,0, 10,0 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 3,41 (3H, s, NCH_3), 1,62 (6H, s, $C(C\underline{H}_3)_2OH$); ^{13}C nmr (100 MHz, $CDCl_3$) δ 169,1, 158,7, 157,0, 150,3, 144,3, 142,3, 140,4, 136,3, 132,9, 131,2, 129,2, 129,0, 128,2, 128,0, 127,4, 126,8, 123,5, 120,7, 94,9, 80,9, 77,5, 65,9, 54,4, 49,4, 35,8, 31,7; *m/z*: 536 $[M+H]^+$, 518 $[M+H-H_2O]^+$



(*S*)-1-(2,6-dimetilbencil)-*N*-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida

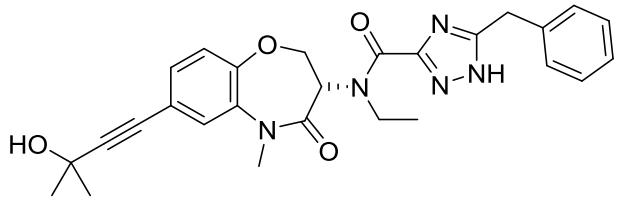
^{1}H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,02 (1H, d, J 7,0 Hz, NH), 7,59 (1H, s, triazolH-5), 7,28-7,21 (3H, m, 3H de oxobenzoxazapinaH-6, H-8, H-9, $C_6\underline{H}_3(CH_3)_2$), 7,13-7,10 (3H, m, 3H de oxobenzoxazapinaH-6, H-8, H-9, $C_6H_3(C\underline{H}_3)_2$), 5,41 (2H, s, $NC\underline{H}_2C_6H_3(CH_3)_2$), 5,06 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4,76 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,26 (1H, dd, J 11,0, 9,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2),

3,41 (3H, s, NCH_3), 2,30 (6H, s, $C_6H_3(C\underline{H}_3)_2$), 1,62 (6H, s, $C(C\underline{H}_3)_2OH$); ^{13}C nmr (100 MHz, $CDCl_3$) δ 168,8, 158,5, 156,5, 149,9, 143,1, 138,1, 136,0, 130,9, 129,6, 129,0 (2C), 126,5, 123,2, 120,4, 94,5, 80,6, 77,1, 65,5, 49,1, 49,0, 35,5, 31,4, 19,6; *m/z*: 488 $[M+H]^+$, 470 $[M+H-H_2O]^+$ (encontrado $[M+H]^+$, 488,2292, $C_{27}H_{29}N_5O_4$ requiere $[M+H]^+$ 488,2292).



(*S*)-*N*-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1-isobutil-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida

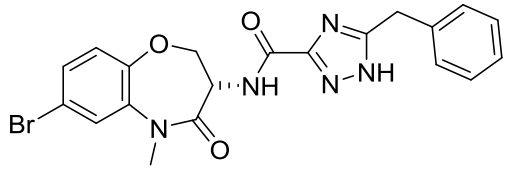
^1H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,04 (1H, s, triazolH-5), 8,03 (1H, d, J 7,0 Hz, NH), 7,29-7,26 (2H, m, oxobenzoxazapinaH-6, H-8), 7,12 (1H, d, J 9,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 5,06 (1H, ddd, J 11,0, 7,5, 7,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4,75 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,26 (1H, dd, J 11,0, 10,0 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 3,98 (2H, d, J 7,0 Hz, $NC\underline{H}_2CH(CH_3)_2$), 3,41 (3H, s, NCH_3), 2,30-2,23 (1H, m, $C\underline{H}(CH_3)_2$), 1,62 (6H, s, $C(C\underline{H}_3)_2OH$), 0,91 (6H, dd, J 6,5, 1,0 Hz, $CH(C\underline{H}_3)_2$); ^{13}C nmr (100 MHz, $CDCl_3$) δ 168,9, 158,5, 156,5, 149,9, 144,3, 136,0, 130,9, 126,5, 123,2, 120,4, 94,5, 80,6, 77,1, 65,5, 57,6, 49,1, 35,5, 31,4, 29,0, 19,7; *m/z*: 426 $[M+H]^+$, 408 $[M+H-H_2O]^+$ (encontrado $[M+H]^+$, 426,2126, $C_{22}H_{27}N_5O_4$ requiere $[M+H]^+$ 426,2136).



(*S*)-5-bencil-*N*-etil-*N*-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida

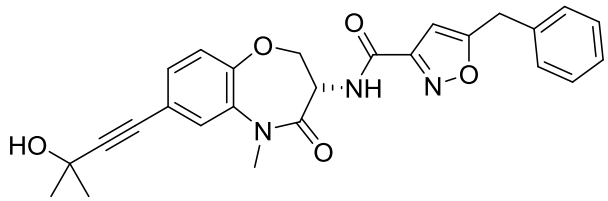
^1H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,30-7,18 (5H, m, 5H de C_6H_5, oxobenzoxazapinaH-6, H-8, H-9), 7,13-7,06 (3H, m, 3H de C_6H_5, oxobenzoxazapinaH-6, H-8, H-9), 6,85-6,77 (0,66H,

m, oxobenzoxazapinaH-3mayor), 5,34-5,27 (0,33H, m, oxobenzoxazapinaH-3menor), 4,94 (0,33H, dd, J 12,0, 10,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3menor), 4,84 (0,66H, dd, J 12,0, 9,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3mayor), 4,55 (0,66H, dd, J 9,5, 7,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2mayor), 4,50 (0,33H, m, 1H de oxobenzoxazapinaH-2menor), 4,11 (0,66H, s, C$\underline{H}_2C_6H_5$menor), 4,05 (1,32H, q, J 7,0 Hz, NC$\underline{H}_2CH_3$mayor), 3,91, 3,84 (1,32H, 2d AB sistema, J 15,5 Hz, C$\underline{H}_2C_6H_5$mayor), 3,50 (0,66H, q, J 7,0 Hz, NC$\underline{H}_2CH_3$menor), 3,28 (1H, s, NCH_3menor), 3,25 (2H, s, NCH_3mayor), 1,61 (2H, s, $C(CH_3)_2OH$menor), 1,57 (4H, s, $C(CH_3)_2OH$mayor), 1,20 (3H, t, J 7,0 Hz, $NCH_2C\underline{H}_3$); *m/z*: 488 $[M+H]^+$, 470 $[M+H-H_2O]^+$ (encontrado $[M+H]^+$, 488,2291, $C_{27}H_{29}N_5O_4$ requiere $[M+H]^+$ 488,2292).



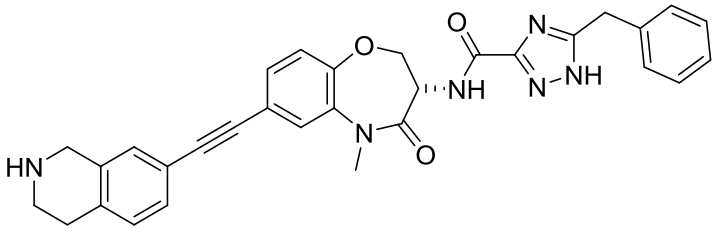
(*S*)-5-bencil-*N*-(7-bromo-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida

^{1}H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,10 (1H, d, J Hz, NH), 7,33 (1H, m, oxobenzoxazapinaH-6), 7,31 (1H, dd, J 8,0, 2,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-8), 7,15 (5H, br s, C_6H_5), 7,02 (1H, dd, J 8,0, 1,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 4,10 (2H, s, C$\underline{H}_2C_6H_5$), 3,36 (3H, s, NCH_3); ^{13}C (100 MHz, 100 MHz) δ 168,7, 158,9, 149,1, 137,4, 135,8, 130,6, 128,8, 128,7, 127,1, 126,4, 118,1, 77,2, 49,2, 35,5, 32,9; *m/z*: 458, 456 $[M+H]^+$ (encontrado $[M+H]^+$, 458,0651, $C_{20}H_{18}BrN_5O_3$ requiere $[M+H]^+$ 458,0645).



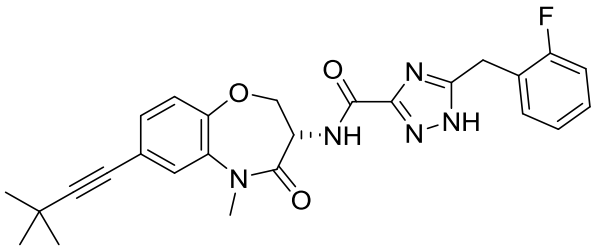
(*S*)-5-bencil-*N*-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida

^{1}H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,72 (1H, d, J 7,0 Hz, NH), 7,36-7,21 (7H, m, C_6H_5, oxobenzoxazapinaH-6, H-8), 7,11 (1H, d, J 9,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 6,30 (1H, br s, isoxazolH-5), 4,99 (1H, dt, J 11,0, 7,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4,70 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,26 (1H, dd, J 11,0, 10,0 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,10 (2H, s, $C\underline{H}_2C_6H_5$), 3,41 (3H, s, NCH_3), 1,62 (6H, s, $C(C\underline{H}_3)_2OH$); ^{13}C nmr (100 MHz, $CDCl_3$) δ 174,1, 168,4, 158,5, 157,9, 149,9, 136,0, 135,2, 130,9, 128,9, 128,7, 127,4, 126,5, 123,1, 120,4, 101,6, 94,6, 80,6, 76,9, 65,6, 49,2, 35,5, 33,2, 31,4,; *m/z*: 460 $[M+H]^+$, 442 $[M+H-H_2O]^+$ (encontrado $[M+H]^+$, 460,1884, $C_{26}H_{25}N_3O_5$ requiere $[M+H]^+$ 460,1867).



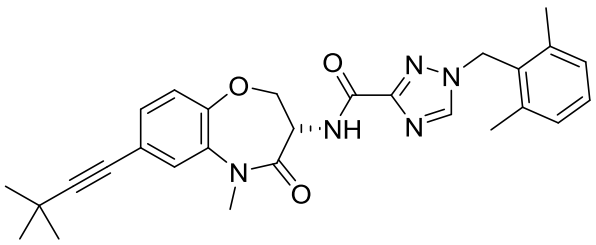
(*S*)-5-bencil-*N*-(5-metil-4-oxo-7-((1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)etinil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida

^{1}H nmr (400 MHz, CD_3OD) δ 7,71 (1H, dd, J 5,5, 3,0 Hz, 1 x ArH), 7,20 (1H, dd, J 5,5, 3,0 Hz, 1 x ArH), 7,59 (1H, d, J 2,0 Hz, 1 x ArH), 7,44 (1H, td, J 8,5, 2,0 Hz, 1 x ArH), 7,41 (1H, br s, 1 x ArH), 7,33-7,23 (6H, m, 6 x ArH), 5,03 (1H, dd, J 11,5, 7,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4,60 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,45 (1H, dd, J 11,5, 9,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,35 (2H, s, isoquinolinaH-1), 4,16 (2H, s C$\underline{H}$2C6H5), 3,50 (2H, t, J 6,5 Hz, isoquinolinaH-3 o H-4), 3,42 (3H, s, NCH_3), 3,13 (2H, dd, J 7,0, 6,0 Hz, isoquinolinaH-3 o H-4); *m/z*: 533 $[M+H]^+$ (encontrado $[M+H]^+$, 533,2296, $C_{31}H_{28}N_6O_3$ requiere $[M+H]^+$ 533,2296).



(*S*)-*N*-(7-(3,3-dimetilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-5-(2-fluorobencil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida

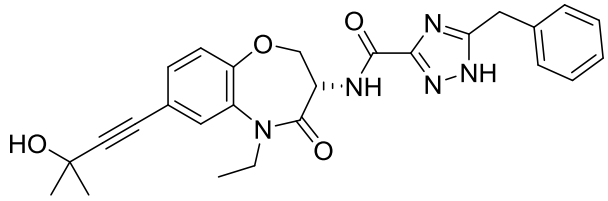
^{1}H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,07 (1H, d, J 7,0 Hz, NH), 7,26-7,19 (4H, m, oxobenzoxazapinaH-6, H-7, 2H de C_6H_4F), 7,08 (1H, d, J 9,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 7,06-7,02 (1H, m, 1H de C_6H_4F), 7,03-6,99 (1H, m, 1H de C_6H_4F), 5,01 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4,66 (1H, dd, J 10,0, 7,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,25 (1H, dd, J 11,0, 10,0 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,19 (2H, s, $C\underline{H}_2C_6H_4F$), 3,40 (3H, s, NCH_3), 1,32 (9H, s, $C(CH_3)_3$); ^{13}C nmr (100 MHz, $CDCl_3$) δ 168,8, 160,7 (d, J 245,5 Hz), 158,5, 149,2, 135,8, 131,0 (d, J 4,0 Hz), 130,9, 128,9 (d, J 8,5 Hz), 126,4, 124,3 (d, J 4,0 Hz), 123,1 (d, J 15,0 Hz), 122,8, 121,8, 115,3 (d, J 21,5 Hz), 99,4, 77,6, 77,0, 49,2, 35,5, 30,9, 27,9, 26,3; *m/z*: 476 $[M+H]^+$ (encontrado $[M+H]^+$, 476,2100, $C_{25}H_{26}FN_5O_3$ requiere $[M+H]^+$ 476,2092).



(*S*)-1-(2,6-dimetilbencil)-*N*-(7-(3,3-dimetilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida

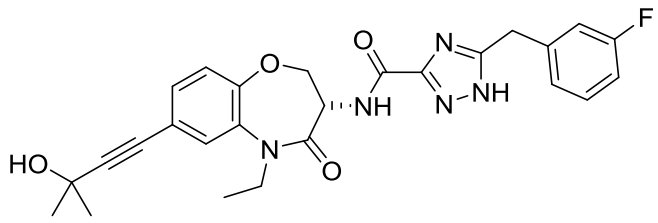
^{1}H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,02 (1H, d, J 7,5 Hz, NH), 7,59 (1H, s, triazolH-5), 7,26-7,22 (3H, m, oxobenzoxazapinaH-6, H-8, $C_6H_3(CH_3)_2$H-4), 7,12 (2H, d, J 7,5 Hz,

$C_6H_3(CH_3)_2$H-3, H-5), 7,09 (1H, d, J 9,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 5,42 (2H, s, $NC\underline{H}_2C_6H_3(CH_3)_2$), 5,06 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4,76 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,24 (1H, dd, J 11,0, 10,0 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 3,42 (3H, s, NCH_3), 2,31 (6H, s, $C_6H_3(CH_3)_2$, 1,32 (9H, s, $C(CH_3)_3$); *m/z*: 486 $[M+H]^+$ (encontrado $[M+H]^+$, 486,2506, $C_{28}H_{31}N_5O_3$ requiere $[M+H]^+$ 486,2500).



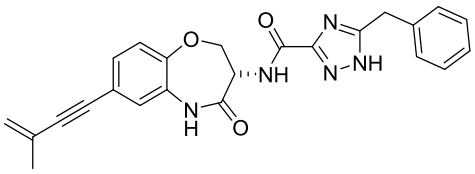
(*S*)-5-bencil-*N*-(5-etil-7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida

^{1}H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,08 (1H, d, J 7,5 Hz, NH), 7,33-7,26 (7H, m, C_6H_5, oxobenzoxazapinaH-6, H-8), 7,12 (1H, d, J 9,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 4,99 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4,66 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,26 (1H, dd, J 11,0, 10,0 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,21-4,11 (1H, m, 1H de $NC\underline{H}_2CH_3$), 4,16 (2H, s, $NC\underline{H}_2C_6H_5$), 3,66 (1H, septeto, J 7,0 Hz, 1H de $NC\underline{H}_2CH_3$), 1,63 (6H, s, $C(C\underline{H}_3)_2OH$), 1,19 (3H, t, J 7,0 Hz, $NCH_2C\underline{H}_3$); *m/z*: 456 $[M+H-H_2O]^+$ (encontrado $[M+H]^+$, 474,2143, $C_{26}H_{27}N_5O_4$ requiere $[M+H]^+$ 474,2136).



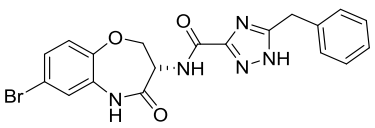
(*S*)-*N*-(5-etil-7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-5-(3-fluorobencil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida

^{1}H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,09 (1H, d, J 7,5 Hz, NH), 7,30-7,28 (2H, m, oxobenzoxazapinaH-6, H-8), 7,26-7,21 (1H, m, 1H de C_6H_4F), 7,12 (1H, d, J 8,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 7,03 (1H, br d, J 7,5 Hz, 1H de C_6H_4F), 6,98 (1H, br d, J 9,5Hz, 1H de C_6H_4F), 6,92 (1H, td, J 8,5, 2,5 Hz, 1H de C_6H_4F), 4,97 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4,65 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,27 (1H, dd, J 11,0, 10,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,22-4,10 (1H, m, 1H de $NC\underline{H}_2CH_3$), 4,14 (2H, s, $C\underline{H}_2C_6H_4F$), 3,66 (1H, septeto, J 7,0 Hz, 1H de $NC\underline{H}_2CH_3$), 1,63 (6H, s, $C(C\underline{H}_3)_2OH$), 1,19 (3H, t, J 7,0 Hz, $NCH_2C\underline{H}_3$); ^{19}F nmr (380 MHz, $CDCl_3$) δ -112,6; *m/z*: 474 $[M+H-H_2O]^+$ (encontrado $[M+H]^+$, 492,2047, $C_{26}H_{26}FN_5O_4$ requiere $[M+H]^+$ 492,2042).



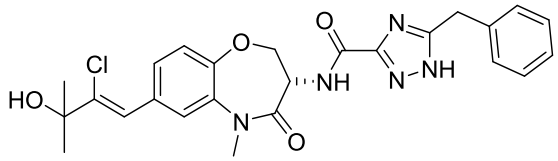
(*S*)-5-bencil-*N*-(7-(3-metilbut-3-en-1-in-1-il)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida

^{1}H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,01 (1H, d, J 7,0 Hz, 1 x NH), 7,54 (1H, s, 1 x NH), 7,35-7,24 (6H, m, C5H5, oxobenzoxazapinaH-8), 7,10 (1H, d, J 8,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 7,09 (1H, m, oxobenzoxazapinaH-6), 5,40 (1H, br s, 1H de $C=CH_2$), 5,32 (1H, br s, 1H de $C=CH_2$), 5,08 (1H, m, oxobenzoxazapinaH-3), 4,76 (1H, dd, J 10,0, 6,0 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,33 (1H, t, J 10,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,18 (2H, s, $C\underline{H}_2C_6H_5$), 1,98 (3H, s, CCH_3); *m/z*: 428 $[M+H]^+$ (encontrado $[M+H]^+$, 428,1709, $C_{24}H_{21}N_5O_3$ requiere $[M+H]^+$ 428,1717).

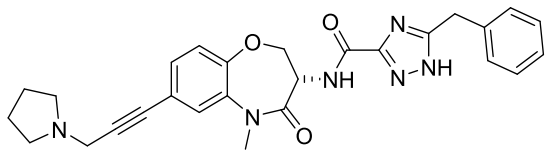


(*S*)-5-bencil-*N*-(7-bromo-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida

^{1}H nmr (400 MHz, CD_3OD) δ 7,32-7,21 (7H, m, C_6H_5, oxobenzoxazapinaH-6, H-8), 7,06 (1H, d, J 8,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 5,00 (1H, dd, J 10,5, 6,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4,61 (1H, dd, J 10,5, 6,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,40 (1H, t, J 9,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,15 (2H, s, $CH_2C_6H_5$); *m/z*: 444, 442 $[M+H]^+$ (encontrado $[M+H]^+$, 444,0492, $C_{19}H_{16}BrN_5O_3$ requiere $[M+H]^+$ 444,0489).

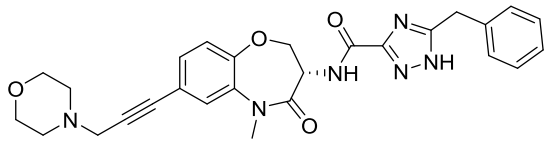


(S,Z)-5-bencil-N-(7-(2-cloro-3-hidroxi-3-metilbut-1-en-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida^{1}H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,09 (1H, d, J 7,5 Hz, NH), 7,41-7,39 (2H, m, oxobenzoxazapinaH-6, H-8), 7,29-7,22 (5H, m, C_6H_5), 7,15 (1H, d, J 9,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 6,31 (1H, s, CH=CCl), 5,05 (1H, dt, J 11,5, 7,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4,67 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,28 (1H, dd, J 11,0, 10,0 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,14 (2H, s, $C\underline{H}_2C_6H_5$), 3,43 (3H, s, NCH_3), 1,57 (6H, s, $C(CH_3)_2OH$); ^{13}C nmr (100 MHz, $CDCl_3$) δ 168,7, 158,9, 158,4, 154,3, 150,2, 136,5, 135,9, 135,7, 135,7, 130,1, 128,9, 128,8, 127,2, 125,8, 122,8, 121,8, 77,2, 71,2, 49,1, 35,6, 33,2, 29,4; *m/z*: 480, 478 $[M+H-H_2O]^+$; *m/z*: 496, 494 $[M-H]^-$ (encontrado $[M+H]^+$, 496,1743, $C_{25}H_{26}ClN_5O_4$ requiere $[M+H]^+$ 496,1746).



(*S*)-5-bencil-*N*-(5-metil-4-oxo-7-(3-(pirrolidin-1-il)prop-1-in-1-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida

^{1}H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) 8,07 (1H, d, J 7,5 Hz, NH), 7,28-7,20 (7H, m, oxobenzoxazapinaH-6, H-8, C_6H_5), 7,09 (1H, d, J 9,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 5,02 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4,66 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,26 (1H, dd, J 11,0, 10,0 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,14 (2H, s, $C\underline{H}_2C_6H_5$), 3,62 (2H, s, CCH_2N), 3,38 (3H, s, NCH_3), 2,73-2,70 (4H, m, 4H de pirrolidina), 1,86-1,82 (4H, m, 4H de pirrolidina); *m/z*: 485 $[M+H]^+$ (encontrado $[M+H]^+$, 485,2322, $C_{27}H_{28}N_6O_3$ requiere $[M+H]^+$ 485,2296).



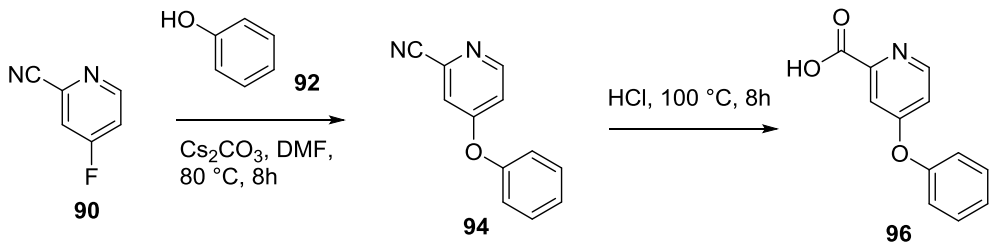
(*S*)-5-bencil-*N*-(5-metil-7-(3-morfolinoprop-1-in-1-il)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida

^{1}H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,08 (1H, d, J 7,0 Hz, NH), 7,29-7,7,27 (2H, m, oxobenzoxazapinaH-6, H-8), 7,25-7,18 (5H, m, C_6H_5), 7,10 (1H, d, J 9,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 5,02 (1H, dt, J 11,0, 7,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4,65 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,27 (1H, t, J 10,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,13 (2H, s, $C\underline{H}_2C_6H_5$), 3,78, 3,76 (4H, 2d AB sistema, J 4,5 Hz, 4H de morfolina), 3,50 (2H, s, CCH_2N), 3,39 (3H, s, NCH_3), 2,65, 2,63 (4H, 2d AB sistema, J 4,5 Hz, 4H de morfolina); *m/z*: 501 $[M+H]^+$ (encontrado $[M+H]^+$, 501,2245, $C_{27}H_{28}N_6O_4$ requiere $[M+H]^+$ 501,2245).

Los siguientes ejemplos proporcionan un protocolo sintético para hacer modalidades de compuestos que contienen piridina como se describe en la presente solicitud.

Ejemplo 11

El Esquema 9 proporciona un método para preparar 4-fenoxipicolinonitrilo y ácido 4-fenoxipiridin-2-carboxílico.



Esquema 9

Con referencia al Esquema 9, se añadió carbonato de cesio (20,58 g, 63,1 mmol, 1,1 eq) a una solución de 4-fluoropicolinonitrilo **90** (7,00 g, 57,4 mmol, 1,0 eq) y fenol **92** (5,66 g, 60,2 mmol, 1,05 eq) en dimetilformamida (90 ml). La reacción se calentó a 80 °C durante 8 horas y se enfrió. La reacción se vertió en agua con hielo (1L). Se forma un precipitado, que se aisló por filtración para obtener 4-fenoxipicolinonitrilo **94** (10,7 g, 95 %) como un sólido blanco; ^{1}H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,52 (1H, d, J 6,0 Hz, pyH-6), 7,50-7,45 (2H, m, 2H de C_6H_5), 7,33 (1H, tt, J 7,5, 1,0 Hz, 1H de C_6H_5), 7,20 (1H, d, J 2,0 Hz, pyH-3), 7,11-7,08 (2H, m, 2H de C_6H_5), 7,02 (1H, dd, J 5,5, 2,5 Hz, pyH-5); *m/z*: 197 $[M+H]^+$.

Ejemplo 12

Este ejemplo se refiere a un método para producir ácido 4-fenoxipiridin-2-carboxílico **96** a partir de 4-fenoxipicolinonitrilo **94**. Una suspensión de picolinonitrilo **94** (10,7 g, 54,6 mmol) en ácido clorhídrico (6 M, 100 ml) se calentó a 100 °C durante 8 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente formando un precipitado, que se aisló por filtración. El filtrado se enfrió generando más sólido, que se aisló por filtración y se añadió a la primera cosecha. El sólido se secó al vacío para obtener un ácido 4-fenoxipiridin-2-carboxílico sólido blanco **96** (12,6 g, 92 %); ^{1}H nmr (400 MHz, D_6-DMSO) δ 8,64 (1H, d, J 6,0 Hz, pyH-6), 7,57-7,53 (3H, m, pyH-3, 2H de C_6H_5), 7,38 (1H, tt, J

7,5, 1,0 Hz, 1H de C_6H_5), 7,33 (1H, dd, J 6,0 2,5 Hz, pyH-5), 7,28-7,26 (2H, m, 2H de C_6H_5); *m/z*: 216 $[M+H]^+$.

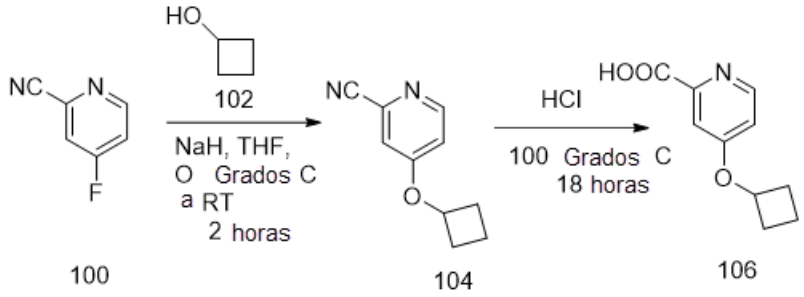
Ejemplo 13

Este ejemplo se refiere a métodos para preparar ácido 5-(4-fluorofenoxi)piridin-2-carboxílico. Se añadió N-metilpirrolidinona (5 ml) a una mezcla de fluoropicolato de metilo (0,400 g, 2,58 mmol, 1,0 eq), 4-fluorofenol (0,318 g, 2,84 mmol, 1,1 eq) y carbonato de cesio (0,925 g, 2,84 mmol, 1,1 eq). La reacción se agitó a 95 °C durante 75 minutos. La reacción se enfrió y se añadió a hielo-agua (150 ml) formando un precipitado. Después de agitar durante 15 minutos, el precipitado se aisló por filtración (0,540 g, 85 %) como un sólido blanco; 1H nmr (400 MHz, CDCl3) δ 8,46 (1H, dd, J 3,0, 0,5 Hz, pyH-6), 8,09 (1H, dd, J 9,0 0,5 Hz, pyH-2), 7,24 (1H, dd, J 9,0, 3,0 Hz, pyH-4), 7,14-7,04 (4H, m, C6H4F), 3,99 (3H, s, OCH3); 19F nmr (380 MHz, CDCl3) δ -117,0; m/z: 248 [M+H]+.

Se añadió solución acuosa de hidróxido de litio (0,14 g en 5 ml de agua, 3,28 mmol, 1,5 eq) a una solución del éster metílico (0,54 g, 2,19 mmol, 1,0 eq) en tetrahidrofurano (12 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 35 minutos y se concentró para eliminar los orgánicos. La solución se diluyó con agua (5 ml) y se añadió ácido clorhídrico (3 M, ~1 ml) a pH ~3. Resultó un precipitado blanco, que se aisló por filtración. Se añadió más ácido clorhídrico (3 M, 10 gotas) al filtrado formando más precipitado, que se aisló por filtración. Los precipitados se combinaron y secaron al vacío para obtener el compuesto del título (0,49 g, 75 %) como un sólido blanco; 1H nmr (400 MHz, D6-DMSO) δ 8,43 (1H, dd, J 3,0, 0,5 Hz, pyH-6), 8,02 (1H, dd, J 8,5 0,5 Hz, pyH-2), 7,39 (1H, dd, J 8,5, 3,0 Hz, pyH-4), 7,33-7,22 (4H, m, C6H4F); 19F nmr (380 MHz, D6-DMSO) δ -117,7; m/z: 234 [M+H]+.

Ejemplo 14

Este ejemplo se refiere a un método para producir ácido 4-ciclobutiloxipiridin-2-carboxílico como se ilustra a continuación en el Esquema 10.



Esquema 10

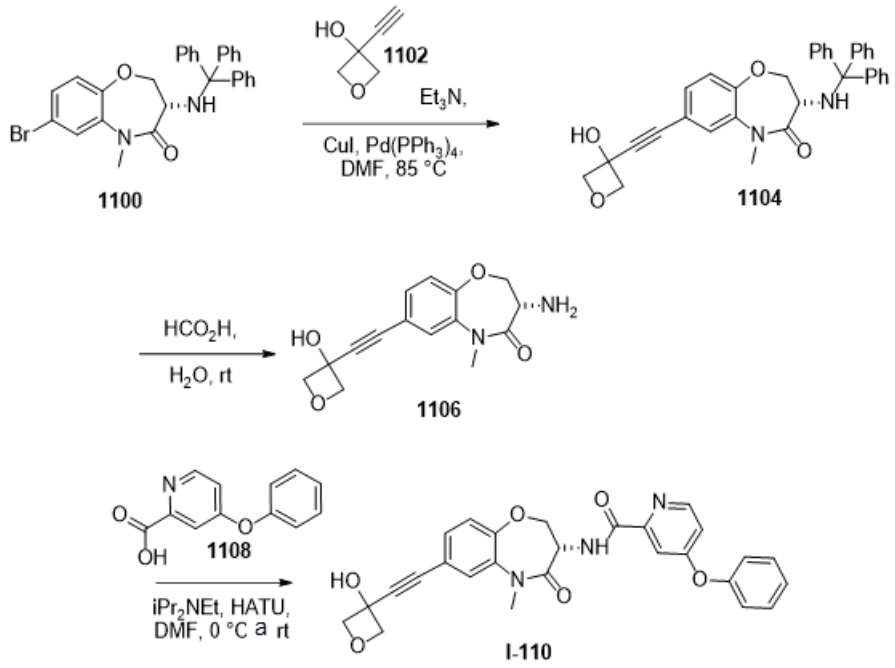
Una solución de ciclobutanol **102** (0,30 ml, 3,84 mmol, 1,2 eq) en tetrahidrofurano (20 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadió hidruro de sodio (0,154 g de una suspensión al 60 %, 3,84 mmol, 1,2 equiv.) y la reacción se agitó a 0 °C durante 25 minutos. Se añadió fluoropicolinonitrilo **100** (0,390 g, 3,20 mmol, 1,0 eq) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se inactivó mediante la adición de NH_4Cl (5 ml). La reacción se diluyó EtOAc (80 ml) y se lavó con $NaHCO_3$ (80 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (30 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (60 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. MPLC (10→EtOAc al 60 %-hexano) produjo 4-ciclobutiloxipicolinonitrilo **104** (0,487 g, 88 %) como un aceite incoloro. ^{1}H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,46 (1H, d, J 5,5 Hz, pyH-6), 7,10 (1H, d, J 2,5 Hz, pyH-3), 6,88 (1H, dd, J 5,5, 2,5 Hz, pyH-5), 4,72 (1H, penteto, J 7,0 Hz, cBuH-1), 2,53-2,46 (2H, m, 2H de cBuH-2, H-4), 2,26-2,16 (2H, m, 2H de cBuH-2, H-4), 1,98-1,89 (1H, m, 1H de cBuH-3), 1,82-1,71 (1H, m, 1H de cBuH-3).

Se añadió ácido clorhídrico (6 M, 7 ml) a 4-ciclobutiloxipicolinonitrilo **104** (0,487 g, 2,80 mmol) y la reacción se calentó a 100 °C durante 18 horas. La reacción se enfrió pero no logró generar un precipitado. La solución se concentró a sequedad para obtener un ácido 4-ciclobutiloxipiridin-2-carboxílico sólido de color beige **106**, que se usó sin

purificación adicional. ^{1}H nmr (400 MHz, D_6-DMSO) δ 8,66 (1H, d, J 6,5 Hz, pyH-6), 7,69 (1H, dd, J 2,5 Hz, pyH-3), 7,50 (1H, dd, J 6,5, 2,5 Hz, pyH-5), 5,12 (1H, pentet, J 7,0 Hz, cBuH-1), 2,53-2,46 (2H, m, 2H de cBuH-2, H-4), 2,19-2,09 (2H, m, 2H de cBuH-2, H-4), 1,88-1,80 (1H, m, 1H de cBuH-3), 1,75-1,65 (1H, m, 1H de cBuH-3); *m/z*: 194 $[M+H]^+$.

Ejemplo 15

Este ejemplo se refiere a un método para hacer (*S*)-*N*-(7-((3-hidroxioxetan-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida de acuerdo con el Esquema 11.



Esquema 11

Se añadió dimetilformamida (80 ml) a una mezcla de bromooxobenzoxazapina **1100** (8,36 g, 16,3 mmol, 1,0 eq) y yoduro de cobre (0,31 g, 1,6 mmol, 0,1 eq). La mezcla se desgasificó burbujeando argón durante cinco minutos. Se añadió trietilamina (11,4 ml, 81,6 mmol, 5,0 eq) seguido de hidroxietiniloxetano **1102** (3,20 g, 32,7 mmol, 2,0 eq) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0:94 g, 0,8 mmol, 0,05 eq). La solución parda resultante

se calentó a 80 °C durante 4 horas. La reacción se enfrió y se dividió entre EtOAc (200 ml) y agua (200 ml). Los orgánicos se lavaron con salmuera (150 ml), agua (200 ml) y salmuera (150 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. MPLC (10□70 %EtOAc-hexano) produjo el compuesto **1104** (6,18 g, 72 %) como un sólido amarillo. 1H nmr (400 MHz, CD3Cl) δ 7,41-7,39 (6H, m, 6H de C(C6H5)3), 7,25-7,15 (10H, m, 9H de C(C6H5)3, oxobenzoxazapinaH-8), 7,00-6,98 (2H, m, oxobenzoxazapinaH-6, H-9), 4,94 (2H, d, J 7,0 Hz, 2H de oxetanH-2, H-4), 4,80 (2H, d, J 7,5 Hz, 2H de oxetanH-2, H-4), 4,50 (1H, dd, J 10,0, 7,0 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,39 (1H, dd, J 11,5, 10,0 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 3,59-3,52 (1H, m, oxobenzoxazapinaH-3), 3,29 (1H, d, J 9,0 Hz, NH), 2,89 (3H, s, NCH3).

Se añadió ácido fórmico (50 ml) a la amina protegida con tritilo **1104** (7,49 g, 14,1 mmol, 1 equiv.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió agua (50 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La reacción se concentró para eliminar parte del ácido fórmico antes de diluir con agua (100 ml). Los extractos orgánicos se extrajeron con EtOAc (50 ml) y se reservaron. La fase acuosa se neutralizó mediante la adición de NaOH (5 M, en porciones hasta aproximadamente 40 ml). Los extractos orgánicos se extrajeron con EtOAc (4 x 150 ml). Los orgánicos neutralizados combinados se secaron (Na2SO4) y se concentraron a presión reducida para obtener (S)-3-amino-7-((3-hidroxioxetan-3-il)etinil)-5-metil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]oxazepin-4(5H)-ona **1106** (3,78 g, 93 %) como un sólido amarillo que se usó sin purificación adicional. 1H nmr (400 MHz, D6-DMSO) δ 7,51 (1H, d, J 2,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-6), 7,29 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-8), 7,14 (1H, d, J 8,0 Hz, oxobenoxazapineH-9), 4,74 (2H, d, J 7,0 Hz, 2H de oxetanH-2, H-4), 4,58 (2H, d, J 7,0 Hz, 2H de oxetanH-2, H-4), 4,25 (1H, dd, J 10,0, 7,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,01 (1H, dd, J 11,5, 10,0 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2),

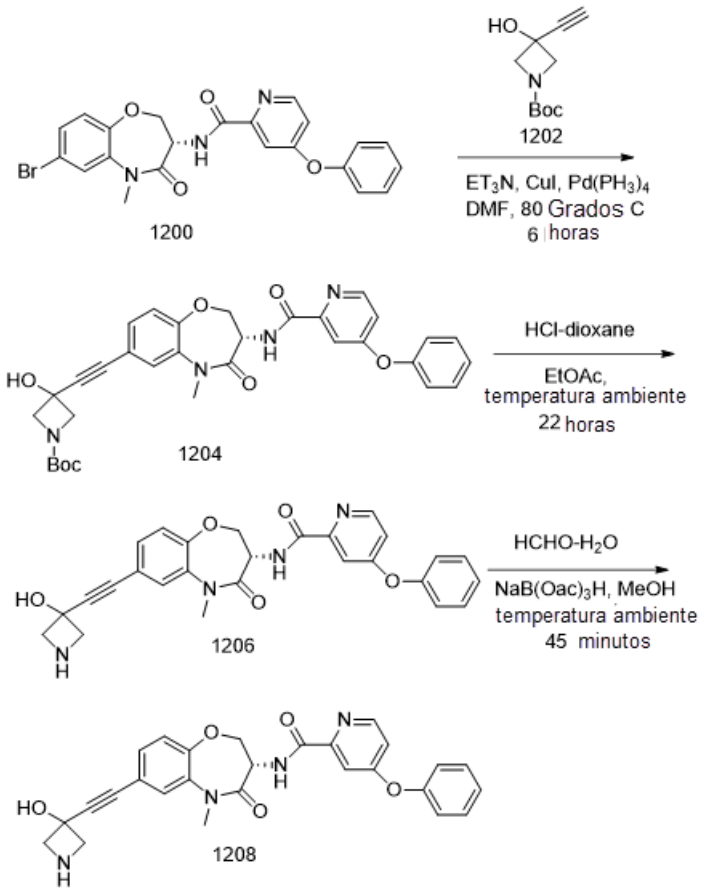
3,59 (1H, dd, J 11,5, 7,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 3,28 (3H, s, NCH3); 13C nmr (100 MHz, D6-DMSO) δ 173,7, 150,7, 137,7, 130,2, 126,2, 126,6, 123,3, 119,1, 90,9, 84,5, 83,7, 80,3, 66,3, 51,1, 35,1; m/z: 289 [M+H]+.

Una solución de aminooxobenzoxazapina **1106** (3,78 g, 13,13 mmol, 1,0 eq) en dimetilformamida (70 ml) se desgasificó burbujeando nitrógeno durante cinco minutos. Se añadió clorhidrato de ácido 4-fenoxipiridin-2-carboxílico **1108** (3,30 g, 13,13 mmol, 1,0 eq) y la solución se enfrió a 0 °C antes de añadir diisopropiletilamina (5,7 ml, 32,81 mmol, 2,5 eq). Se añadió en porciones HATU (5,49 g, 14,44 mmol, 1,1 equiv.) y la reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 15 horas. La reacción se vertió en hielo-agua (500 ml) formando un precipitado, que después de agitar durante 15 minutos se aisló por filtración. El filtrado se extrajo con EtOAc (150 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera (100 ml), agua (150 ml) y salmuera (100 ml), se combinaron con el precipitado aislado, se secaron (Na2SO4) y se concentraron a presión reducida. MPLC (30□EtOAc al 70 %-hexano) produjo (S)-N-(7-((3-hidroxioxetan-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida I-110 (5,20 g, 82 %) como una espuma blanca. IR (película □ 3357, 2941, 2875, 1662, 1582, 1501, 1488, 1469, 1388, 1360, 1291, 1214, 1192, 1020, 979, 838, 730 cm-1; 1H nmr (400 MHz, CDCl3) δ 8,86 (1H, d, J 7,5 Hz, NH), 8,44 (1H, d, J 5,5 Hz, pyH-6), 7,61 (1H, d, J 2,5 Hz, pyH-3), 7,44-7,40 (2H, m, 2H de C6H5), 7,32-7,29 (2H, m, 2H de C6H5 o oxobenzoxazapinaH-6, H-8), 7,27-7,23 (1H, m, 1H de C6H5 o oxobenzoxazapinaH-6, H-8), 7,15 (1H, d, J 9,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 7,08-7,06 (2H, m, 2H de C6H5 o oxobenzoxazapinaH-6, H-8), 6,50 (1H, dd, J 5,5, 2,5 Hz, pyH-5), 5,04 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4,93 (2H, dd, J 4,0, 0,5 Hz, oxetanoH-2, H-4), 4,79 (2H, dt, J 6,5, 1,0 Hz, oxetano H-2, H-4), 4,71 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,32 (1H, dd, J 11,0, 9,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 3,42 (3H, s, NCH3); 13C nmr (100 MHz, CDCl3) δ 168,9, 166,1,

163,7, 153,7, 151,2, 150,5, 150,1, 136,4, 130,9, 130,3, 126,5, 125,7, 123,3, 120,7, 119,3, 114,5, 110,7, 88,6, 84,8, 84,5, 77,2, 67,4, 49,3, 35,4; m/z: 486 [M+H]+ (encontrado [M+H]+, 486,1651, C27H23N3O6 requiere [M+H]+ 486,1660).

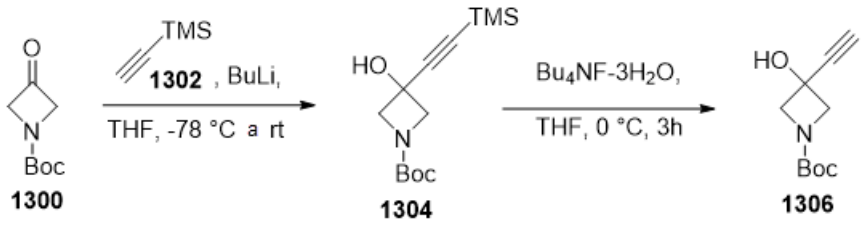
Ejemplo 16

Este ejemplo describe un método para hacer modalidades de compuestos de azetidinil-acetileno de acuerdo con el Esquema sintético 12 a continuación.



Esquema 12

A. Síntesis de 3-etinil-3-hidroxiazetidina-1-carboxilato de terc-butilo

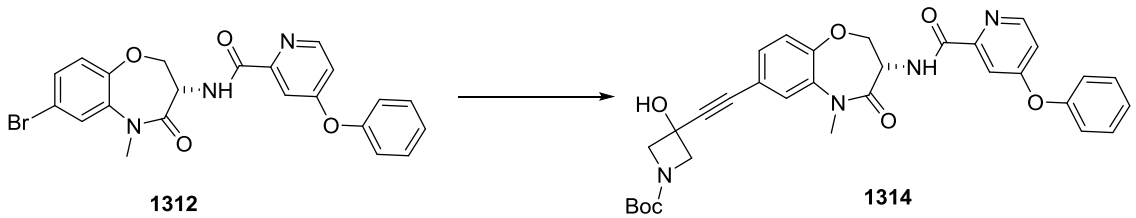


Esquema 13

Una solución de (trimetilsilil)acetileno **1302** (0,71 g, 1,00 ml, 6,28 mmol, 1,1 eq) en tetrahidrofurano (30 ml) se enfrió a -78 °C y se añadió gota a gota butillitio (2,51 ml de una solución 2,5 M en hexano, 6,28 mmol, 1,1 eq). La reacción se agitó a -78 °C durante 1 hora antes de agregar Boc-azetidinona **1300** (0,98 g, 5,71 mmol, 1,0 eq). La reacción se agitó entre -78 °C y temperatura ambiente durante 20 horas antes de inactivarla mediante la adición de NH_4Cl (20 ml). La reacción se repartió entre EtOAc (100 ml) y NH_4Cl-agua (1:1, 100 ml). Los orgánicos se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida.

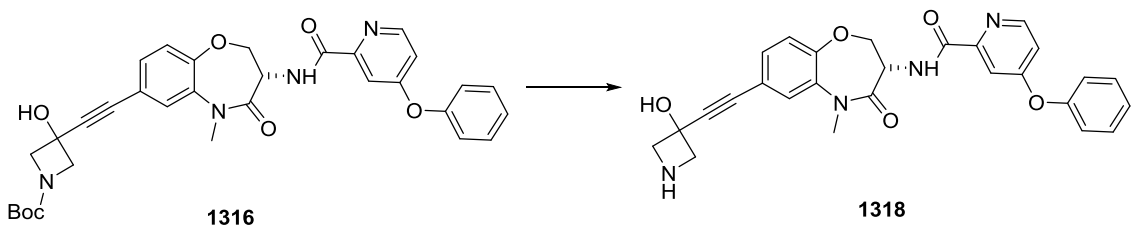
El residuo que comprende **1304** se disolvió en tetrahidrofurano (30 ml) y se enfrió a 0 °C antes de agregar trihidrato de fluoruro de tetrabutilamonio (1,80 g, 5,71 mmol, 1,0 eq). La reacción se agitó a 0 °C durante 3 horas antes de añadir NH_4Cl (20 ml). La reacción se repartió entre EtOAc (100 ml) y NH_4Cl-agua (1:1, 100 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con NH_4Cl (100 ml) y salmuera (100 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida para producir **1306** como un aceite amarillo pálido. ^{1}H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,20 (2H, dd, J 9,0, 1,0 Hz, 2H de azetidinaH-2, H-4), 4,02 (2H, dd, J 9,0, 1,0 Hz, 2H de azetidinaH-2, H-4), 2,68 (1H, s, CCH), 1,44 (9H, s, $C(CH_3)_3$).

B. Formación de (*S*)-3-hidroxi-3-((5-metil-4-oxo-3-(4-fenoxipicolinamido)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-7-il)etinil)azetidina-1-carboxilato



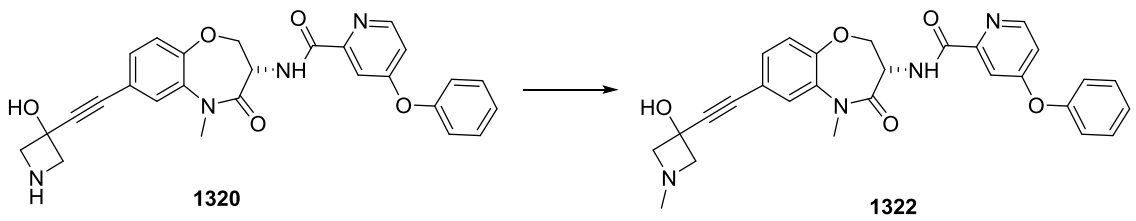
Se añadió dimetilformamida (3,0 ml) a una mezcla de bromooxobenzoxazapina **1312** (0,141 g, 0,301 mmol, 1,0 eq) y 3-etinil-3-hidroxiazetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo **1306** (0,089 g, 4,52 mmol, 1,5 eq) y yoduro de cobre (0,006 g, 0,030 mmol, 0,1 eq). La reacción se desgasificó burbujeando argón durante cinco minutos. Se añadió trietilamina (0,21 ml, 1,506 mmol, 5,0 eq.) formando una solución transparente a la que se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,017 g, 0,015 mmol, 0,05 eq.). Resultó una solución marrón, que se calentó a 80 °C durante 6 horas. La reacción se enfrió y se dividió entre EtOAc (50 ml) y agua (50 ml). Los orgánicos se lavaron con salmuera (50 ml), agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. MPLC (30→EtOAc al 80 %-hexano) produjo el material de partida (0,050 g) y el compuesto **1314** (0,090 g, 51 %); ^{1}H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,87 (1H, d, J 7,5 Hz, NH), 8,43 (1H, d, J 5,5 Hz, pyH-6), 7,61 (1H, d, J 2,5 Hz, pyH-3), 7,44-7,39 (2H, m, 2H de C_6H_5), 7,31-728 (2H, m, oxobenzoxazapinaH-6, H-8), 7,27-7,23 (1H, m, 1H de C_6H_5), 7,15 (1H, d, J 9,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 7,08-7,06 (2H, m, 2H de C_6H_5), 6,94 (1H, dd, J 5,5, 2,5 Hz, pyH-5), 5,05 (1H, dt, J 11,5, 7,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4,69 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,31 (1H, dd, J 11,0, 9,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,29-4,26 (2H, m, 2H de azetidinaH-2, H-4), 4,12-4,09 (2H, m, 2H de azetidinaH-2, H-4), 3,42 (3H, s, NCH_3), 1,45 (9H, s, $C(CH_3)_3$); *m/z*: 585 $[M+H]^+$, 529 $[M+H-C_4H_8]^+$, 485 $[M+H-C_4H_8-CO_2]^+$.

C. S)-N-(7-((3-hidroxiazetidin-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3- il)-4-fenoxipicolinamida



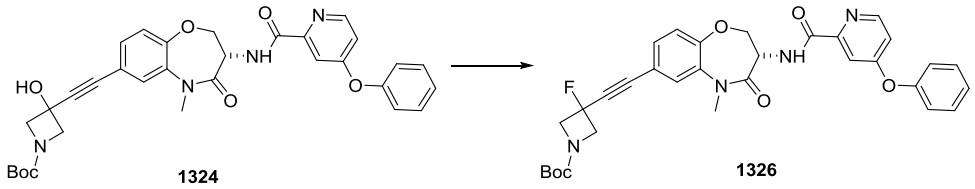
Se añadió cloruro de hidrógeno (0,12 ml de una solución 4 M en dioxano, 0,462 mmol, 3,0 eq) a una solución de azetidina **1316** protegida con Boc (0,090 g, 0,154 mmol, 1,0 eq) en acetato de etilo (1,5 ml) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Se añadió más cloruro de hidrógeno (0,12 ml de una solución 4 M en dioxano, 0,462 mmol, 3,0 equiv.) y la reacción se agitó durante 16 horas más antes de concentrar a presión reducida. El residuo se dividió entre EtOAc (30 ml) y $NaHCO_3$ (30 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (30 ml) y CH_2Cl_2 (3 x 30 ml). Los orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. MPLC (0→15 % MeOH [NH_3]-CH_2Cl_2) produjo el compuesto **1318** (0,026 g, 39 %) como un sólido blanco; ^{1}H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,86 (1H, d, J 7,0 Hz, NH), 8,43 (1H, d, J 5,5 Hz, pyH-6), 7,61 (1H, d, J 2,5 Hz, pyH-3), 7,43-7,39 (2H, m, 2H de C_6H_5), 7,31-7,29 (2H, m, oxobenzoxazapinaH-6, H-8), 7,27-7,22 (1H, m, 1H de C_6H_5), 7,13 (1H, d, J 8,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 7,08-7,05 (2H, m, 2H de C_6H_5), 6,94 (1H, dd, J 5,5, 2,5 Hz, pyH-5), 5,03 (1H, dt, J 11,5, 7,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4,71 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,30 (1H, dd, J 11,5, 9,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,05 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H de azetidina-2, H-4), 3,83 (2H, d, J 9,5 Hz, 2H de ozetidinaH-2, H-4), 3,42 (3H, s, NCH_3); *m/z*: 485 $[M+H]^+$ (encontrado $[M+H]^+$, 485,1826, $C_{27}H_{24}N_4O_5$ requiere $[M+H]^+$ 485,1819).

D. S)-N-(7-((3-hidroxi-1-metilazetidin-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida



Se añadió una solución acuosa de formaldehído (0,005 ml de una solución acuosa al 37 %, 0,071 mmol, 1,5 eq) a la azetidina **1320** (0,023 g, 0,048 mmol, 1,0 eq) en metanol (0,5 ml). La reacción se equilibró a temperatura ambiente durante 15 minutos antes de añadir triacetoxiborohidruro de sodio (0,015 g, 0,071 mmol, 1,5 eq). Después de agitar a temperatura ambiente durante 45 minutos, la reacción se inactivó mediante la adición de sal de Rochelle (1 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora y se repartió entre $NaHCO_3$ (40 ml) y CH_2Cl_2 (40 ml). La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 40 ml). Los orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. MPLC (0→15 % MeOH [2M NH_3]-CH_2Cl_2) produjo el compuesto **1322** como un sólido blanco. ^{1}H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,86 (1H, d, J 7,5 Hz, NH), 8,43 (1H, d, J 5,5 Hz, pyH-6), 7,61 (1H, d, J 2,5 Hz, pyH-3), 7,43-7,39 (2H, m, 2H de C_6H_5), 7,32-7,29 (2H, m, oxobenzoxazapinaH-6, H-8), 7,27-7,23 (1H, m, 1H de C_6H_5), 7,13 (1H, d, J 8,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 7,08-7,06 (2H, m, 2H de C_6H_5), 6,94 (1H, dd, J 5,5, 2,5 Hz, pyH-5), 5,02 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4,71 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,30 (1H, dd, J Hz, 11,5, 10,0 H de oxobenzoxazapinaH-2), 3,70 (2H, br d, J 9,5 Hz, 2H de azetidinaH-2, H-4), 3,44 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H de azetidinaH-2, H-4), 3,41 (3H, s, $CONCH_3$), 2,43 (3H, s, NCH_3); *m/z*: 499 $[M+H]^+$ (encontrado $[M+H]^+$, 499,1988, $C_{28}H_{26}N_4O_5$ requiere $[M+H]^+$ 499,1976).

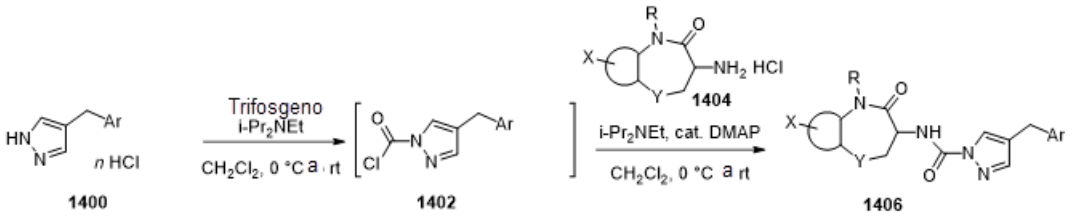
E. Fluoración de (S)-3-fluoro-3-((5-metil-4-oxo-3-(4-fenoxipicolinamido)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-il)etinil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo



A una solución de (*S*)-3-hidroxi-3-((5-metil-4-oxo-3-(4-fenoxipicolinamido)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-7-il)etinil)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo **1324** (0,055 g, 0,094 mmol, 1,0 eq) en diclorometano (1,0 ml) a -78 °C se le agregó trifluoruro [bis(2-metoxietilamino)]azufre (0,031 g, 0,026 ml, 0,141 mmol, 1,5 eq) gota a gota. La reacción se agitó a -78 °C durante 3 horas y a 0 °C durante 45 minutos antes de inactivarla con $NaHCO_3$ (5 ml). La reacción se añadió a $NaHCO_3$ (20 ml) y los extractos orgánicos se extrajeron con CH_2Cl_2 (3 x 20 ml). Los orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto **1326** como un aceite amarillo. El material bruto se utilizó sin purificación; ^{1}H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,86 (1H, d, J 7,5 Hz, NH), 8,44 (1H, d, J 5,5 Hz, pyH-6), 7,61 (1H, d, J 2,5 Hz, pyH-3), 7,44-7,40 (2H, m, 2H de C_6H_5), 7,35-7,32 (2H, m, oxobenzoxazapinaH-6, H-8), 7,27-7,24 (1H, m, 1H de C_6H_5), 7,17 (1H, d, J 9,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 7,08-7,06 (2H, m, 2H de C_6H_5), 6,95 (1H, dd, J 5,5, 2,5 Hz, pyH-5), 5,04 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4,72 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,35-4,30 (5H, m, 1H de oxobenzoxazapinaH-2, azetidinaH-2, H-4), 3,44 (3H, s, NCH_3), 1,47 (9H, s, $C(CH_3)_3$); ^{19}F nmr (380 MHz, $CDCl_3$) δ -141,4 (t, J 19,0 Hz); *m/z*: 587 $[M+H]^+$, 531 $[M+H-C_4H_8]^+$, 487 $[M+H-C_4H_8-CO_2]^+$.

Ejemplo 17

Este ejemplo proporciona un método para la fabricación de *N*-substituido-4-[(aril)metil]-1*H*-pirazol-1-carboxamidas a través de la formación de cloruro de pirazol-1-carbonil intermedio de acuerdo con el Esquema 14.

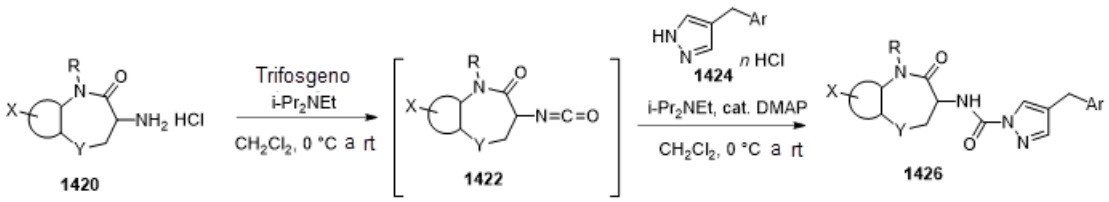


Esquema 14

A una mezcla en agitación heterogénea de clorhidrato de 4-[(aril)metil]-1*H*-pirazol **1400** (1 eq) y trifosgeno (1,5 eq) en CH_2Cl_2 (15 ml/mmol) bajo nitrógeno a 0 °C se añadió *i*-Pr_2NEt (5-9 eq) durante el tiempo (15 min/mmol). La solución de reacción roja se agitó a 0 °C durante 1 h, se calentó a temperatura ambiente (2 h), se analizó el consumo de 4-[(aril)metil]-1*H*-pirazol por LC/MS y se concentró hasta sequedad para proporcionar **1402.** El concentrado semisólido rojo se añadió a **1404** o la amina correspondiente o su sal (1 eq) y DMAP (0,1 eq) y se enfrió en baño de hielo bajo nitrógeno. Se añadió CH_2Cl_2 (15 ml/mmol) al matraz, se agitó durante 15 min y la solución roja agitada se trató con *ii*-Pr_2NEt (5-9 eq) a lo largo del tiempo (15 min/mmol). El baño de hielo se retiró después de 1 hora y se dejó calentar la solución de reacción a temperatura ambiente. Tras el análisis de la evolución de la reacción, la solución de reacción se concentró a sequedad, se diluyó con agua y una elaboración extractiva realizado ya sea con EtOAc o CH_2Cl_2. La purificación cromatográfica en columna flash de gel de sílice del concentrado crudo proporcionó el requisito *N*-substituido-4-[(aril)metil]-1*H*-pirazol-1-carboxamida **1406** (rendimiento: 20-75 %).

Ejemplo 18

Este ejemplo proporciona un método para la fabricación de *N*-substituido-4-[(aril)metil]-1*H*-pirazol-1-carboxamidas aunque la formación de intermedio de isocianato de acuerdo con el Esquema 15.

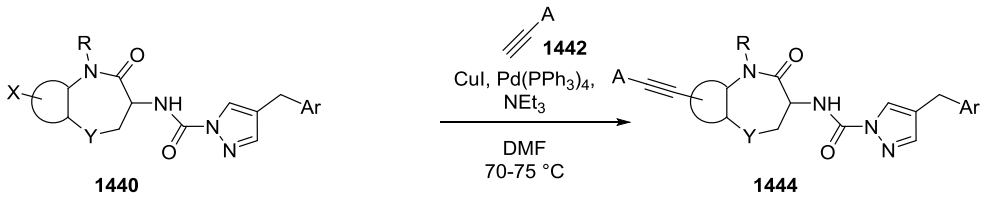


Esquema 15

Se añadió *i*-Pr_2NEt (10-15 eq) a lo largo del tiempo (20 min/mmol) a una mezcla heterogénea en agitación del compuesto 1420, o su amina correspondiente o su sal (1 eq), y trifosgeno (2,3 eq) en CH_2Cl_2 (15 ml/mmol) bajo nitrógeno a 0 °C. Pálido solución de reacción amarilla se agitó a 0 °C durante 1 hora, se calentó a temperatura ambiente (2 horas), analizado correspondiente consumo de amina mediante LC/MS y se concentró hasta sequedad. Al compuesto concentrado semi-sólido rojo que comprende el compuesto 1422 se le añadió clorhidrato de 4-[(aril)metil]-1*H*-pirazol **1424** (0,9 eq) y DMAP (0,1 eq) y se enfrió en baño de hielo bajo nitrógeno. Se añadió CH_2Cl_2 (15 ml/mmol) al matraz, se agitó durante 15 min y la solución roja agitada se trató con *i*-Pr_2NEt (10-15 eq) a lo largo del tiempo (15 min/mmol). El baño de hielo se retiró después de 1 hora y la solución de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente (6-8 horas). Tras el análisis de la marcha, solución de reacción se concentró a sequedad, se diluyó con agua y un tratamiento de extracción se realizó usando EtOAc o CH_2Cl_2. La purificación cromatográfica en columna flash de gel de sílice del crudo resultante proporcionó el requisito *N*-substituido-4-[(aril)metil]-1*H*-pirazol-1-carboxamida **1426** (rendimiento: 19-73 %).

Ejemplo 19

Este ejemplo proporciona un método para hacer modalidades de los compuestos sustituidos con alquinilo descritos de acuerdo con el Esquema 16.

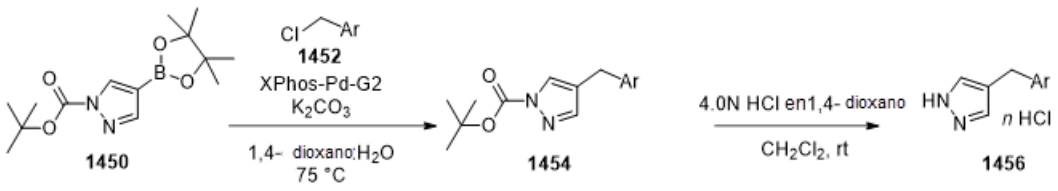


Esquema 16

Se burbujeó nitrógeno a través de una solución en agitación de arilhaluro **1440** (1 eq) y CuI (0,1-0,2 eq), $Pd(PPh_3)_4$ (0,05-0,1 eq) en DMF seca (3-4 ml/mmol) durante 3 minutos en un frasco. Posteriormente, se añadió NEt_3 (10 eq) a la solución de reacción oscura seguido del correspondiente alquino **1442** (1,5-3 eq) en rápida sucesión. Se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 2 minutos, el vial se tapó y se agitó la mezcla de reacción a 70-75 °C durante 5-6 horas. La solución de reacción oscura se concentró a sequedad después de analizar la progresión de la reacción mediante análisis LC/MS. El residuo bruto se diluyó con agua helada, se sonicó y la suspensión se calentó a temperatura ambiente. El sólido gris/oscuro resultante se recogió por filtración, se secó por succión, se disolvió en THF (20 ml), se filtró a través de una capa de celite®/gel de sílice y la capa se lavó con THF. Después de concentrar el filtrado, el material bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para obtener análogos sustituidos con alquinilo **1444** (Rendimiento: 25-69 %).

Ejemplo 20

Este ejemplo proporciona un método para la fabricación de modalidades de compuestos descritos 4-[(aril)metil]-1*H*-pirazol de acuerdo con el Esquema 17.

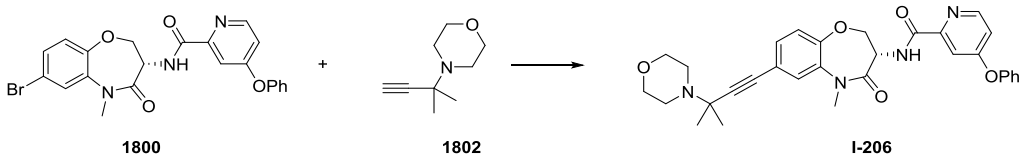


Esquema 17

Una mezcla agitada de éster de pinacol de ácido 1-boc-pirazol-4-borónico **1450** (1 mmol), (clorometil)areno/hetetoareno (1,3 mmol) **1452**, XPhos-Pd-G2 (0,05 mmol) y K_2CO_3 (3 -4 mmol) en 1,4-dioxano:H_2O (9:1, 10 ml/mmol) se desgasificó mediante alto vacío y se purgó con argón en un globo en tres ciclos durante un período de 5 a 10 minutos y se calentó a 70-75 °C durante 2-6 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró a sequedad. El residuo bruto se diluyó con EtOAc (o CH_2Cl_2), agua y saturado ac. Na_2CO_3 (6 ml/mmol). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (o CH_2Cl_2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con ac. NaCl, se agitó sobre Na_2SO_4 anhidro, y se filtró a través de Celite®. Tras la concentración del filtrado, el crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener ácido 4-[(aril) metil]-1*H*-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (rendimiento 49-85 %) **1454.** 4,0 N HCl en 1,4-dioxano (5-7 eq) se agregó a una solución de agitación de 4-[(aril)metil]-1*H*-pirazol (1 eq) en CH_2Cl_2 (3-6 ml/mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó hasta el consumo de 4-[(aril)metil]-1*H*-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo y se concentró hasta sequedad. El sólido bruto se sometió a ultrasonidos en EtOAc (6-7 ml/mmol), se filtró, se lavó con EtOAc en el embudo y se secó por succión durante un tiempo breve. Por lo tanto, se recogió semi-seca sólido se secó adicionalmente a alto vacío y se obtuvo como un Sal clorhidrato de 4-[(aril)metil]-1H-pirazol **1456** (80-98 %) y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (pureza >95 %).

Ejemplo 21

Este ejemplo proporciona un método general para preparar (*S*)-N-(5-Metil-7-(3-metil-3-morfolinobut-1-in-1-il)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida (I-206), como se ilustra en el Esquema 18.



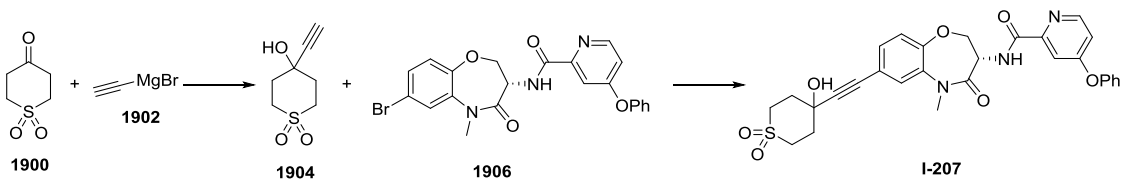
Esquema 18

(*S*)-N-(5-metil-7-(3-metil-3-morfolinobut-1-in-1-il)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida (I-206): a una solución de (*S*)-N-(7-bromo-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo [b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida 1800 (46,8 mg, 0,1 mmol), 4-(2-metilbut-3-in-2-il)morfolina 1802 (30,6 mg, 0,2 mmol), CuI (1,9 mg, 0,01 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (11,6 mg, 0,01 mmol) en DMF anhidra (1 ml) se le añadió trietilamina (40,5 mg, 56 µl, 0,4 mmol). La solución de reacción se purgó con nitrógeno durante 1 minuto, se selló y se calentó a 70 °C durante 16 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (100 ml). La solución se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice utilizando un gradiente de 0 a 100 % de acetato de etilo en hexano. Las fracciones deseadas se combinaron y concentraron a presión reducida. El producto obtenido no era lo suficientemente puro y se purificó más mediante HPLC inversa utilizando un gradiente de acetonitrilo del 15 al 65 % en agua amortiguada con ácido fórmico al 0,1 %. Las fracciones deseadas se combinaron, se diluyeron con acetato de etilo, se lavaron con bicarbonato de sodio saturado y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto obtenido se disolvió en la mezcla de acetonitrilo y agua (1/1) y se liofilizó para producir(*S*)-N-(5-metil-7-(3-metil-3-morfolinobut-1-in-1-il)-4-oxo-2,3,4,5-

tetrahidrobenzo[b] [1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida I-206 (27,9 mg, 52 %) como un sólido blanco; *m/z*: 541,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 22

Este ejemplo proporciona un método general para preparar (S)-N-(7-((4-hidroxi-1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2, 3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida (I-207), como se ilustra en el Esquema 19.



Esquema 19

4-Etinil-4-hidroxitetrahidro-2H-tiopirano 1,1-dióxido 1904

A una solución de 1,1-dióxido de tetrahidro-4H-tiopiran-4-ona 1900 (741 mg, 5 mmol) en THF anhidro (13 ml) a -78 ºC se le añadió solución de bromuro de etinilomagnesio 1902 en THF (12 ml, 0,5 M, 6 mmol). La solución resultante se agitó a esta temperatura durante 90 minutos y luego se calentó a temperatura ambiente. La solución se enfrió nuevamente a -78 °C y se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (40 ml). La solución se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio (30 ml x 2), salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. Al sólido obtenido se le añadió diclorometano, el sólido parcial precipitó y se filtró. Se mantuvo el sólido y el filtrado se concentró adicionalmente a presión reducida. Precipitó un sólido adicional, se filtró y se lavó con un poco de

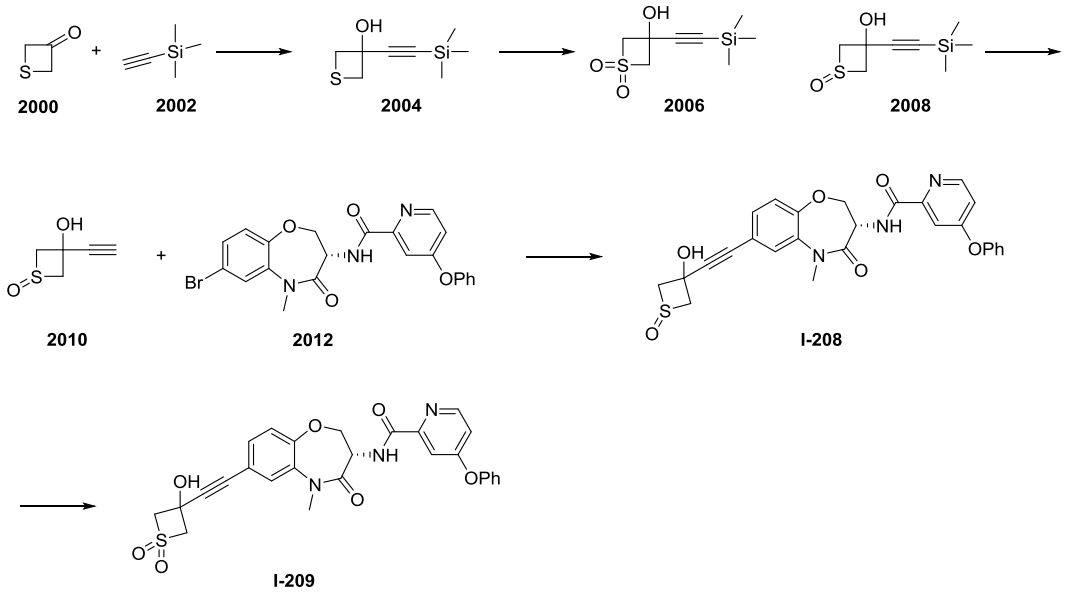
diclorometano. El sólido combinado se secó para proporcionar 4-etinil-4-hidroxitetrahidro-2H-tiopirano 1,1-dióxido 1904 (492 mg, 56 %) como un sólido blanco.

(*S*)-N-(7-((4-Hidroxi-1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida (I-207)

A una solución de (*S*)-N-(7-bromo-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida 1906 (46,8 mg, 0,1mmol), 4-etinil-4-hidroxitetrahidro-2H-tiopiran 1,1-dióxido 1904 (34,8 mg, 0,2 mmol), CuI (1,9 mg, 0,01 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (11,6 mg, 0,01 mmol) en anhidro DMF (1 ml) se le agregó trietilamina (40,5 mg, 56 µl, 0,4 mmol). La solución de reacción se purgó con nitrógeno durante 1 minuto, luego se selló y se calentó a 70 °C durante 16 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (100 ml). La solución se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de 0 a 50 % de acetona en hexano. Las fracciones deseadas se combinaron y concentraron a presión reducida para producir (*S*)-N-(7-((4-hidroxi-1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4] oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida (I-207) (51 mg, 91 %) como un sólido blanco; *m/z*: 562,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 23

Este ejemplo proporciona un método general para preparar (S)-N-(7-((3-hidroxi-1,1-dioxidotietan-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4, 5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida (I-209), como se ilustra en el Esquema 20.



Esquema 20

3-((Trimetilsilil)etinil)tietan-3-ol (2004): a una solución de etinilestrimetilsilano 2002 (1,46 g, 2,1 ml, 14,8 mmol) en THF anhidro (33 ml) a -78 °C se le añadió n-BuLi (6,6 ml, 2,5 M en hexano, 16,5 mmol) gota a gota durante 20 minutos. La solución de reacción se agitó a esta temperatura durante 5 minutos, luego se dejó calentar a -20 °C y se enfrió nuevamente a -78 °C. Se añadió gota a gota una solución de tietan-3-ona 2000 (1,02 g, 11,3 mmol) en THF anhidro (5 ml) durante 10 minutos y la mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 90 minutos y luego se calentó a temperatura ambiente. Se añadió salmuera (40 ml). La solución se extrajo con acetato de etilo (2 x 60 ml). La capa orgánica se combinó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 3-((trimetilsilil)etinil)tietan-3-ol 2004 (2,02 g, 96 %) como un sólido marrón que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación.

3-Hidroxi-3-((trimetilsilil)etinil)tietano 1,1-dióxido 11 y 3-hidroxi-3-((trimetilsilil)etinil)tietano 1-óxido 2008: A una solución de 3-((trimetilsilil)etinil)tietan-3-ol 2004 (1,54 g, 8,27 mmol) en diclorometano anhidro (80 ml) a 0 °C se le añadió mCPBA

(4,08 g, 77 %, 18,19 mmol). Luego, la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua (50 ml) y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 80 ml). La capa orgánica combinada se lavó con solución semisaturada de carbonato de sodio (2 x 50 ml), solución saturada de bicarbonato de sodio (50 ml), salmuera (2 x 50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice utilizando un gradiente de 0 a 70 % de acetato de etilo en hexano. Las fracciones deseadas se combinaron y concentraron a presión reducida para producir 3-hidroxi-3-((trimetilsilil)etinil)tietano 1,1-dióxido 2006 (1,57 g, 87 %) como un sólido blanco y 3-hidroxi-3-(1-óxido de (trimetilsilil)etinil)tietano 2008 (130 mg, 11 %) como un sólido blanco.

1-óxido de 3-Etinil-3-hidroxitietano 2010: a una solución de 1-óxido de 3-hidroxi-3-((trimetilsilil)etinil)tietano 2008: (125 mg, 0,57 mmol) en THF anhidro (6 ml) a 0 °C se le añadió TBAF (0,58 ml, 1,0 M en THF, 0,58 mmol). La solución resultante se agitó a esta temperatura durante 10 minutos. Se añadieron agua (20 ml) y acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (2 x 15 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice utilizando un gradiente de 0 a 100 % de acetato de etilo en hexano. Las fracciones deseadas se combinaron y concentraron a presión reducida para proporcionar 1-óxido de 3-etinil-3-hidroxitietano 2010 (15,9 mg, 19 %) como un sólido blanco.

(*S*)-N-(7-((3-Hidroxi-1-oxidotietan-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo [b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida (I-208): a una solución de (*S*)-N-(7-bromo-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida 2012 (51 mg, 0,11 mmol), 1-óxido de 3-etinil-3-hidroxitietano 2010 (15,9 mg, 0,12 mmol), CuI (2,0 mg, 0,011 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (12,6 mg, 0,011 mmol) en

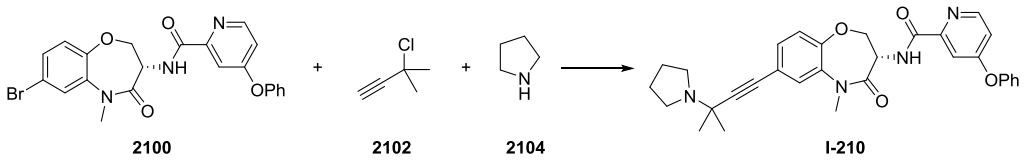
DMF anhidro (1 ml) se le agregó trietilamina (44,1 mg, 61 µL, 0,44 mmol). La solución de reacción se purgó con nitrógeno durante 1 minuto, luego se selló y se calentó a 70 °C durante 16 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (100 ml). La solución se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó con cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de 0 a 70 % de acetona en hexano para dar el producto deseado que no era lo suficientemente puro y se purificó más mediante HPLC inversa usando un gradiente de 25 a 75 % de acetonitrilo en agua amortiguada con ácido fórmico al 0,1 %. Las fracciones deseadas se combinaron, se diluyeron con acetato de etilo (100 ml), se lavaron con bicarbonato de sodio saturado y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto obtenido se disolvió en la mezcla de acetonitrilo y agua (1/1) y se liofilizó para producir (*S*)-N-(7-((3-hidroxi-1-oxidotiietan-3-il)etiinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolin amida I-208 (14,5 mg, 26 %) como un sólido blanco; *m/z*: 518,1 $[M+H]^+$.

(S)-N-(7-((3-hidroxi-1,1-dioxidotietan-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo [b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida I-209: A una solución de (*S*)-N-(7-((3-hidroxi-1-oxidotietan-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida I-208 (11,3 mg, 0,022 mmol) en diclorometano anhidro (1 ml) se le añadió mCPBA a 0 ^oC (5 mg, 77 %, 0,022 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Se añadieron dos gotas de agua para inactivar la reacción. Todos los disolventes se eliminaron a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por HPLC inversa utilizando un gradiente de 20 a 80 % de acetonitrilo en agua amortiguada con 0,1 % de ácido fórmico. Las fracciones deseadas se combinaron, se diluyeron con acetato de etilo (100 ml), se lavaron con bicarbonato de sodio saturado y salmuera, se secaron sobre sulfato de

magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto obtenido se disolvió en la mezcla de acetonitrilo y agua (1/1) y se liofilizó para producir(S)-N-(7-((3-hidroxi-1,1-dioxidotiietan-3-il)etiinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida I-209 (11 mg, 95 %) como un sólido blanco; *m/z*: 534,0 $[M+1]^+$.

Ejemplo 24

Este ejemplo proporciona un método general para preparar (S)-N-(5-metil-7-(3-metil-3-(pirrolidin-1-il)but-1-in-1-il)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida (I-210), como se ilustra en el Esquema 21.

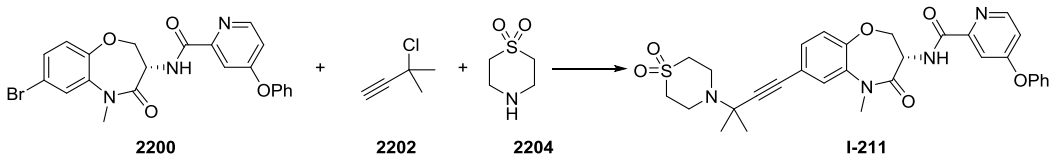


Esquema 21

(S)-N-(5-Metil-7-(3-metil-3-(pirrolidin-1-il)but-1-in-1-il)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo [b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida (I-210): la solución de (*S*)-N-(7-bromo-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida 2100 (46,8 mg, 0,1 mmol), pirrolidina 2104 (107 mg, 124 µL, 1,5 mmol), carbonato de potasio (34,5 mg, 0,25 mmol), CuI (1,9 mg, 0,01 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (11,6 mg, 0,01 mmol) en DMF anhidro (1 ml) se purgó con nitrógeno durante 1 minuto, luego se le añadió 3-cloro-3-metilbut-1-ino 2102 (51,3 mg, 56 µl, 0,5 mmol). El vial de reacción se selló y se calentó a 70 °C durante 16 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (100 ml). La solución se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó con cromatografía en gel de sílice utilizando un gradiente de 0 a 5 % de metanol en diclorometano amortiguado con 0,1 % de NH3. Las fracciones deseadas se combinaron y concentraron a presión reducida. El producto obtenido se disolvió en la mezcla de acetonitrilo y agua (1/1) y se liofilizó para producir (S)-N-(5-metil-7-(3-metil-3-(pirrolidin-1-il)but-1-in-1-il)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo [b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida I-210 (28,7 mg, 55 %) como un sólido de espuma blanca; *m/z*: 525,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 25

Este ejemplo proporciona un método general para hacer (S)-N-(7-(3-(1,1-dioxidotiomorfolino)-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida (I-211), como se ilustra en el Esquema 22.



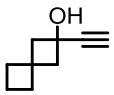
Esquema 22

(S)-N-(7-(3-(1,1-dioxidotiomorfolino)-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo [b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida (I-211): la solución de (*S*)-N-(7-bromo-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida 2200 (46,8 mg, 0,1 mmol), tiomorfolina 1,1-dióxido 2204 (135 mg, 1 mmol), carbonato de potasio (34,5 mg, 0,25 mmol), CuI (1,9 mg, 0,01 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (11,6 mg, 0,01 mmol) en DMF anhidro (1 ml) se purgó con nitrógeno durante 1 minuto, luego se añadió 3-cloro-3-metilbut-1-ino 2202 (51,3 mg, 56 µl, 0,5 mmol). El vial de reacción se selló y se calentó a 70 °C durante 16 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (100 ml). La solución se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice utilizando un gradiente de 0 a 80 % de acetato de etilo en hexano para producir el producto deseado. El producto no era lo suficientemente puro y se purificó más mediante HPLC inversa utilizando un gradiente de acetonitrilo del 40 al 70 % en agua amortiguada con ácido fórmico al 0,1 %. Las fracciones deseadas se combinaron, se diluyeron con acetato de etilo (100 ml), se lavaron con bicarbonato de sodio saturado y

salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto obtenido se disolvió en la mezcla de acetonitrilo y agua (1/1) y se liofilizó para producir(S)-N-(7-(3-(1,1-dioxidotiomorfolino)-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida I-211 (12,5 mg, 21 %) como un sólido blanco; *m/z*: 589,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 26

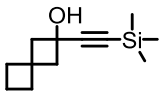
Este ejemplo se refiere a un método para fabricar 2-etinilespiro[3,3]heptan-2-ol, que se muestra a continuación.



A una solución en agitación de 2-((trimetilsilil)etinil)espiro[3.3]heptan-2-ol (1,71 g, 8,2 mmol) en Et2O seco (30 ml) a 0 °C bajo nitrógeno se le añadió n-$Bu_4NF,3H_2O$ sólido todo a la vez. Después de 2 horas, la solución de reacción clara de color marrón pálido se inactivó con acuoso saturado ac. NH_4Cl (10 ml) lentamente durante un período de 10 minutos, se calentó a temperatura ambiente, se diluyó con H_2O (6 ml) y Et_2O (20 ml). Tras la separación de la capa orgánica, la capa acuosa se extrajo con Et_2O adicional (3 X 20 ml). Después de lavar las capas orgánicas combinadas con agua (10 ml), $NaHCO_3$ acuoso (10 ml) y salmuera sucesivamente, la capa orgánica se separó, se agitó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, se concentró y se obtuvo etinilespiro[3.3]heptan-2-ol (1,11 g, 99 %) como un líquido de color marrón pálido. El compuesto del título así obtenido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. 1H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 2,58 – 2,46 (m, 3H), 2,43 (br s, 1H), 2,30 – 2,21 (m, 2H), 2,16 – 2,06 (m, 2H), 2,09 – 1,95 (m, 2H), 1,89 – 1,76 (m, 2H). (PMA, $KMnO_4$ y manchas de amonio de molibdato se utilizaron para seguir el progreso de la reacción).

Ejemplo 27

Este ejemplo se refiere a un método para producir 2-((trimetilsilil)etinil)espiro-

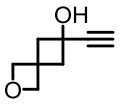


[3.3]heptan-2-ol, que se muestra a continuación.

Se calentó un matraz de dos bocas que contenía una barra de agitación, se enfrió a temperatura ambiente al vacío y se volvió a llenar con argón mediante globo. Trimetilsililacetileno (1,4 ml, 1,0 g, 10,2 mmol) seguido de THF seco se transfirieron al matraz y se enfriaron a -78 °C. Se añadió gota a gota n-BuLi (solución 1,6 M en hexanos, 7,0 ml, 11,2 mmol) durante un período de 15 minutos a la solución de agitación anterior. Después de 30 minutos, a la solución de reacción se le añadió espiro[3.3]heptanona (1,0 ml, 1,0 g, 9,09 mmol) durante 15 minutos, se agitó durante 1 hora a la misma temperatura y a 0 °C durante 1 hora. La solución de reacción se inactivó con solución helada ac. NH_4Cl (5 ml) lentamente, concentrado para eliminar los volátiles diluidos con Et_2O (30 ml) y H2O (10 ml). Tras la separación de la capa orgánica, la capa acuosa se extrajo con Et_2O adicional (2 X 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml), se agitaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y concentraron. Después de secar el concentrado bruto a alto vacío, se proporcionó 2-((trimetilsilil)etinil)espiro[3.3]heptan-2-ol (1,71 g, 81 %) como un sólido blanco que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. 1H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 2,54 – 2,43 (m, 2H), 2,26 – 2,19 (m, 2H), 2,12 (s, 1H), 2,12 – 2,07 (m, 2H), 2,04 – 1,93 (m, 2H), 1,88 – 1,75 (m, 2H), 0,15 (s, 9H). (PMA, $KMnO_4$ y manchas de amonio de molibdato se utilizaron para seguir el progreso de la reacción).

Ejemplo 28

Este ejemplo se refiere a un método para producir 6-etinil-2-oxaspiro[3.3]heptan-

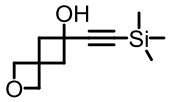


6-ol, que se muestra a continuación.

Se preparó 6-etinil-2-oxaspiro[3.3]heptan-6-ol de manera similar a la preparación de 2-etinilespiro[3.3]heptan-2-ol y se obtuvo como un sólido marrón pálido y se usó en la siguiente etapa con mayor purificación. 1H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 4,74 (s, 2H), 4,66 (s, 2H), 2,76 – 2,67 (m,2H), 2,50 (s, 1H), 2,48 – 2,39 (m, 2H), 2,24 (s, 1H).

Ejemplo 29

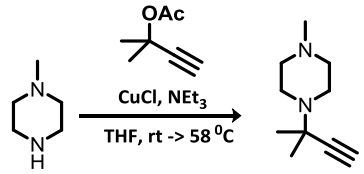
Este ejemplo se refiere a un método para producir 6-((trimetilsilil)etinil)-2-oxaspiro[3.3]heptan-6-ol, que se muestra a continuación.



De manera análoga a la preparación de 2-((trimetilsilil)etinil)spiro[3.3]heptan-2-ol, 6-((trimetilsilil)etinil)-2-oxaspiro[3.3]heptan-6-ol se obtuvo mediante la reacción de acetiluro de trimetilsilil litio con 2-oxaspiro[3.3]heptan-6-ona como un sólido crudo de color marrón pálido y se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional. 1H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 4,75 – 4,62 (m, 4H)), 2,77 – 2,60 (m, 2H), 2,47 – 2,36 (m, 2H), 2,23 (s, 1H), 0,14 (s, 9H).

Ejemplo 30

Este ejemplo se refiere a un método para preparar 1-metil-4-(2-metilbut-3-in-2-il)piperazina mediante el procedimiento modificado de Imada, Y.; Yurasa, M.; Nakamura, I.; Murahashi, S.-i. J.Org.Chem,1998, 63, 2342-2347.

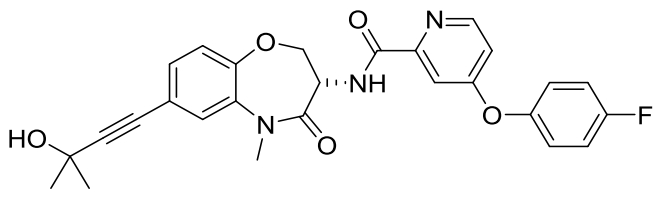


A una solución de color verde pálido en agitación de CuCl (0,10 g, 10 mmol) en THF seco en atmósfera de argón a temperatura ambiente, se añadieron 1-metilpiperazina (1,10 g, 1,22 ml, 11 mmol) NEt_3 (1,11 g, 1,53 mL11 mmol) sucesivamente durante un período de 20 minutos. Después de agitar la mezcla heterogénea azul durante 10 minutos, acetato de 2-metilbut-3-in-2-ilo (1,27 g, 10 mmol) (Lepronier, A.; Achard, T.; Giordano, L.; Tenaglia, A.; Buono, G.; Clavier, H. Adv. Synth. Catal. 2016. 358 (4), 631-642. Bartoli, G.; Bosco, M.; Dalpozzo, R.; Marcantoni, E.; Massaccesi, M.; Rinaldi, S.; Sambri, L. Synlett 2003, 39-42.) en THF seco (5 ml) se añadió lentamente durante un

período de 20 minutos y se observó una leve exotermia. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, se calentó a 58 °C durante 7 horas y se enfrió. La mezcla de reacción de color rojo amarronado se diluyó con Et_2O (70 ml) y $NaHCO_3$ acuoso (40 ml). Tras la separación de la capa orgánica, la capa acuosa heterogénea de color rojo se extrajo con Et_2O (3 X 75 ml). Las capas orgánicas verde pálidas combinadas se lavaron con solución acuosa de $NaHCO_3$ (40 ml) seguido de NaCl acuoso sucesivamente, se agitó durante anhidro Na_2SO4 y se filtró a través de Celite®. El filtrado se concentró y se obtuvo el compuesto del título como un sólido crudo amarillo (1,16 g). Purificación adicional por cromatografía en gel de sílice (columna de oro Combiflash® Teledine RediSep® 12G). A: CH_2Cl_2 B B: 20% MeOH/ CH_2Cl_2 @15% B/A. La detección λ 220 y 230 nm) proporcionó un sólido blanquecino (0,54 g, rendimiento del 33 %). 1H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 2,67 (br s, 4H), 2,46 (br s, 4H), 2,26 (app s, 4H), 1,37 (s, 6H). 13C NMR (101 MHz, Cloroformo-d) δ 85,55, 71,50, 55,45, 53,82, 46,64, 45,88, 27,71.

Las modalidades ilustrativas de los compuestos de acuerdo con la presente descripción se han realizado de acuerdo con los esquemas sintéticos descritos, y los datos de caracterización de tales compuestos se proporcionan a continuación.

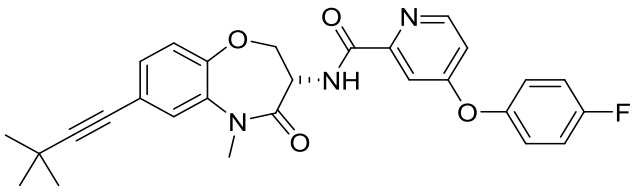
(*S*)-4-(4-fluorofenoxi)-*N*-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)picolinamida (I-100).



^{1}H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,85 (1H, d, J 7,5 Hz, NH), 8,44 (1H, d, J 6,0 Hz, pyH-6), 7,57 (1H, d, J 2,5 Hz, pyH-5), 7,27 (2H, d, J 7,5 Hz, 2H de C_6H_4F), 7,13-7,08 (3H, m, 2H de C_6H_4F, 1H de oxobenzoxazapinaH-6, H-8, H-9), 7,06-7,02 (2H, m, 1H de

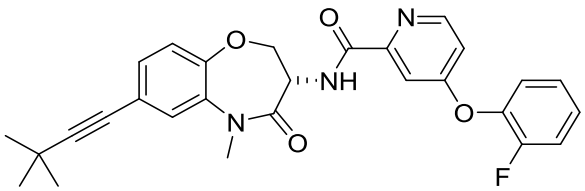
oxobenzoxazapinaH-6, H-8, H-9), 6,92 (1H, dd, J 5,5, 2,5 Hz, pyH-5), 5,02 (1H, dt, J 11,5, 7,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4,70 (1H, dd, J 10,0, 7,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,29 (1H, dd, J 11,5, 10,0 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 3,42 (3H, s, NCH_3), 1,62 (6H, s, $C(C\underline{H}_3)_2OH$); ^{13}C nmr (100 MHz, $CDCl_3$) δ 168,9, 166,1, 163,5, 160,1 (d, J 244,5 Hz), 151,4, 150,2, 150,0, 149,5 (d, J 2,5 Hz), 136,2, 130,8, 126,5, 123,0, 122,4 (d, J 8,5 Hz), 120,3, 117,0 (d, J 23,5 Hz), 114,2, 110,2, 94,5, 80,7, 77,2, 65,6, 49,4, 35,4, 31,4; ^{19}F nmr (380 MHz, $CDCl_3$) δ -116,6; *m/z*: 490 $[M+H]^+$ (encontrado $[M+H]^+$, 490,1793, $C_{25}H_{24}FN_3O_5$ requiere $[M+H]^+$ 490,1773).

(*S*)-*N*-(7-(3,3-dimetilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-4-(4-fluorofenoxi)picolinamida (I-101).



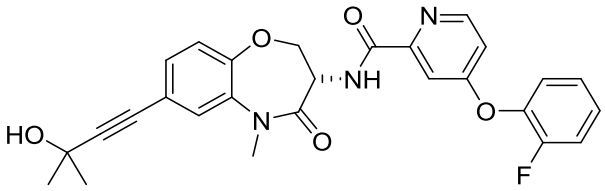
^1H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,85 (1H, d, J 7,5 Hz, NH), 8,44 (1H, d, J 5,5 Hz, pyH-6), 7,57 (1H, d, J 2,5 Hz, pyH-5), 7,33-7,23 (3H, m, 3H de C_6H_4F, oxobenzoxazapinaH-6, H-8, H-9), 7,13-7,04 (4H, m, 4H de C_6H_4F, oxobenzoxazapinaH-6, H-8, H-9), 6,93 (1H, dd, J 5,5, 2,5 Hz, pyH-5), 5,01 (1H, dt, J 11,5, 7,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4,70 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,27 (1H, dd, J 11,0, 9,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 3,43 (3H, s, NCH_3), 1,32 (9H, s, $C(CH_3)_3$); ^{19}F nmr (380 MHz, $CDCl_3$) δ -116,6; *m/z*: 488 $[M+H]^+$ (encontrado $[M+H]^+$, 488,1985, $C_{28}H_{26}FN_3O_4$ requiere $[M+H]^+$ 488,1980).

(*S*)-*N*-(7-(3,3-dimetilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-4-(2-fluorofenoxi)picolinamida (I-102).



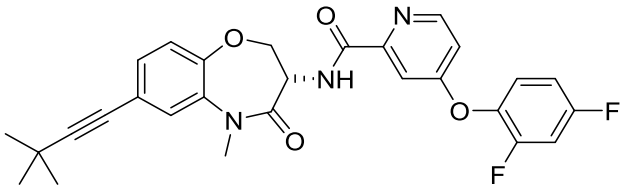
^{1}H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,86 (1H, d, J 7,5 Hz, NH), 8,46 (1H, d, J 6,0 Hz, pyH-6), 7,57 (1H, d, J 2,5 Hz, pyH-3), 7,25-7,21 (4H, m, 4H, de C_6H_4F, oxobenzoxazapinaH-6, H-8), 7,19-7,16 (2H, m, 2H de C_6H_4F, oxobenzoxazapinaH-6, H-8), 7,09 (1H, d, J 9,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 6,96 (1H, dd, J 5,5, 2,5 Hz, pyH-5), 5,01 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4,70 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,27 (1H, dd, J 11,0, 9,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 3,43 (3H, s, NCH_3), 1,32 (9H, s, $C(CH_3)_3$); ^{19}F nmr (380 MHz, $CDCl_3$) δ -128,9; *m/z*: 488 $[M+H]^+$ (encontrado $[M+H]^+$, 488,1997, $C_{28}H_{26}FN_3O_4$ requiere $[M+H]^+$ 488,1980).

(*S*)-4-(2-fluorofenoxi)-*N*-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)picolinamida (I-103).



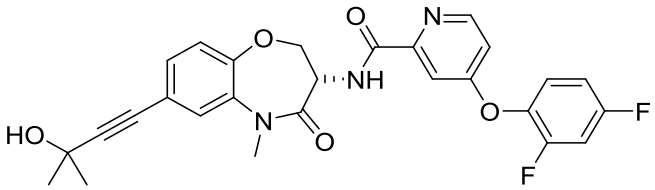
^{1}H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,87 (1H, d, J 7,0 Hz, NH), 8,46 (1H, d, J 6,0 Hz, pyH-6), 7,60 (1H, d, J 2,5 Hz, pyH-3), 7,28-7,16 (6H, m, oxobenzoxazapinaH-6, H-8, C_6H_4F), 7,12 (1H, d, J 9,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 6,96 (1H, dd, J 5,5, 2,5 Hz, pyH-5), 5,02 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4,71 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,29 (1H, dd, J 11,0, 9,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 3,42 (3H, s, NCH_3), 1,62 (6H, s, $C(CH_3)_2OH$); ^{19}F nmr (380 MHz, $CDCl_3$) δ -128,9; *m/z*: 490 $[M+H]^+$ (encontrado $[M+H]^+$, 490,1768, $C_{27}H_{24}FN_3O_5$ requiere $[M+H]^+$ 490,1773).

(*S*)-4-(2,4-difluorofenoxi)-*N*-(7-(3,3-dimetilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)picolinamida (I-104).



^{1}H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,85 (1H, d, J 7,0 Hz, NH), 8,47 (1H, d, J 5,5 Hz, pyH-6), 7,54 (1H, d, J 2,5 Hz, pyH-3), 7,25-7,22 (2H, m, oxobenzoxazapinaH-6, H-8), 7,15 (1H, td, J 9,0, 5,5 Hz, 1H de $C_6H_3F_2$), 7,09 (1H, d, J 9,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 7,01-6,90 (3H, pyH-5, 2H de $C_6H_3F_2$), 5,00 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4,70 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,27 (1H, dd, J 11,0, 9,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 3,43 (3H, s, NCH_3), 1,32 (9H, s, $C(CH_3)_3$); ^{19}F nmr (380 MHz, $CDCl_3$) δ -111,8, -123,7; *m/z*: 506 $[M+H]^+$.

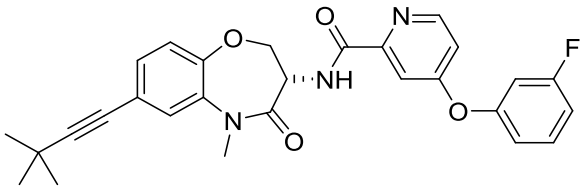
(*S*)-4-(2,4-difluorofenoxi)-*N*-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)picolinamida (I-105).



^{1}H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,86 (1H, d, J 7,0 Hz, NH), 8,46 (1H, d, J 5,5 Hz, pyH-6), 7,54 (1H, d, J 2,5 Hz, pyH-3), 7,28-7,26 (2H, m, oxobenzoxazapinaH-6, H-8), 7,15 (1H, td, J 9,0, 5,5 Hz, 1H de $C_6H_3F_2$), 7,00-6,90 (3H, m, pyH-5, 2H de $C_6H_3F_2$), 5,01 (1H, dt, J 11,5, 7,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4,70 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,28 (1H, dd, J 11,0, 9,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 3,42 (3H, s, NCH_3), 1,62 (6H, s, $C(CH_3)_2OH$); ^{13}C nmr (100 MHz, $CDCl_3$) δ 168,9, 165,5, 163,4, 160,1 (dd, J 248,5, 10,5 Hz), 154,4 (dd, J 253,5, 12,5 Hz), 151,5, 150,2, 150,0, 136,9

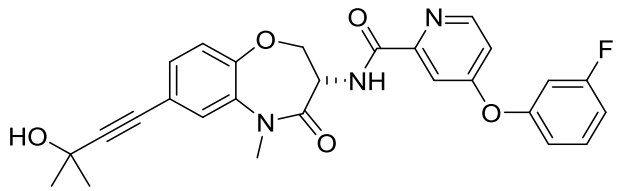
(dd, J 12,5, 4,0 Hz), 136,2, 130,8, 126,4, 124,1 (dd, 10,0, 1,5 Hz), 123,0, 120,3, 113,5, 112,1 (dd, J 23,0, 4,0 Hz), 109,4, 106,0 (dd, J 26,5, 22,0 Hz), 94,5, 80,7, 77,1, 65,6, 49,4, 35,4, 31,4; ^{19}F nmr (380 MHz, $CDCl_3$) δ -111,7, -123,7; *m/z*: 508 $[M+H]^+$, 490 $[M+H-H_2O]^+$ (encontrado $[M+H]^+$, 508,1671, $C_{27}H_{23}F_2N_3O_5$ requiere $[M+H]^+$ 508,1679).

(*S*)-*N*-(7-(3,3-dimetilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-4-(3-fluorofenoxi)picolinamida (I-106).



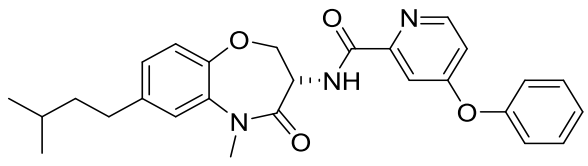
^{1}H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,86 (1H, d, J 7,5 Hz, NH), 8,47 (1H, d, J 5,5 Hz, pyH-6), 7,62 (1H, d, J 2,5 Hz, pyH-3), 7,37 (1H, td, J 8,0, 6,5 Hz, C_6H_4F H-5), 7,26-7,23 (2H, m, oxobenzoxazapinaH-6, H-8), 7,09 (1H, d, J 9,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 6,98 (1H, dd, J 5,5, 2,5 Hz, pyH-5), 6,96 (1H, ddd, J 8,0, 2,5, 1,0 Hz, C_6H_4F H-4 o H-6), 6,86 (1H, dd, J 8,0, 2,5 Hz, C_6H_4F H-4 o H-6), 6,81 (1H, dt, J 9,5, 2,5 Hz, C_6H_4F H-2), 5,01 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4,70 (1H, dd, J 10,0, 7,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,28 (1H, dd, J 11,0, 9,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 3,43 (3H, s, NCH_3), 1,32 (9H, s, $C(CH_3)_3$); ^{13}C nmr (100 MHz, $CDCl_3$) δ 169,0, 165,4, 163,5 (d, J 249,0 Hz), 163,4, 154,8, 151,6, 150,2, 149,4, 136,0, 131,1 (d, J 9,5 Hz), 130,8, 126,3, 122,8, 121,7, 116,3 (d, J 3,2 Hz), 114,7, 112,7 (d, J 20,5 Hz), 110,8, 108,6 (d, J 24,0 Hz), 99,3, 77,6, 77,2, 49,4, 35,4, 30,9, 27,9, ^{19}F nmr (380 MHz, $CDCl_3$) δ -109,5; *m/z*: 488 $[M+H]^+$.

(*S*)-4-(3-fluorofenoxi)-*N*-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)picolinamida (I-107).



^{1}H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,86 (1H, d, J 7,0 Hz, NH), 8,47 (1H, d, J 5,5 Hz, pyH-6), 7,62 (1H, d, J 2,5 Hz, pyH-3), 7,36 (1H, dt, J 8,0, 6,5 Hz, C_6H_4F H-5), 7,27-7,25 (2H, m, oxobenzoxazapinaH-6, H-8), 7,12 (1H, d, J 9,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 6,98 (1H, dd, J 5,5, 2,5 Hz, pyH-5), 6,96-6,93 (1H, m, C_6H_4F H-4 o H-6), 6,86 (1H, dd, J 8,0, 2,5 Hz, C_6H_4F H-4 o H-6), 6,80 (1H, dt, J 9,5, 2,5 Hz, C_6H_4F H-2), 5,02 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4,71 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,29 (1H, dd, J 11,0, 10,0 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 3,42 (3H, s, NCH_3), 1,62 (6H, s, $C(C\underline{H}_3)_2OH$); ^{13}C nmr (100 MHz, $CDCl_3$) δ 168,9, 165,4, 163,5 (d, J 249,0 Hz), 163,5, 154,9 (d, J 10,5 Hz), 151,5, 150,3, 150,0, 136,2, 131,2 (d, J 9,5 Hz), 130,8, 126,5, 123,0, 120,3, 116,3 (d, J 3,5 Hz), 114,7, 112,7 (d, J 20,5 Hz), 110,8, 108,6 (d, J 24,5 Hz), 94,5, 80,6, 77,2, 65,5, 49,4, 35,4, 31,4; ^{19}F nmr (380 MHz, $CDCl_3$) δ -109,5; *m/z*: 490 $[M+H]^+$, 472 $[M+H-H_2O]^+$ (encontrado $[M+H]^+$, 490,1766, $C_{27}H_{24}FN_3O_5$ requiere $[M+H]^+$ 490,1773).

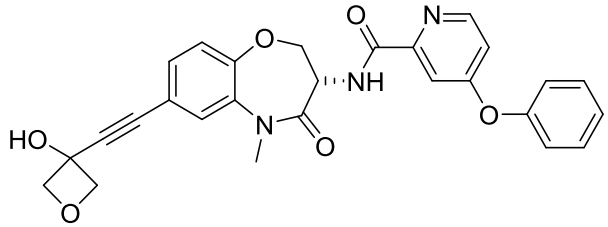
(*S*)-*N*-(7-isopentil-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida (I-108).



^{1}H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,86 (1H, d, J 7,5 Hz, NH), 8,44 (1H, d, J 5,5 Hz, pyH-6), 7,61 (1H, d, J 2,5 Hz, pyH-3), 7,43-7,39 (2H, m, 2H de C_6H_5), 7,27-7,23 (1H, m, 1H de C_6H_5), 7,09-7,03 (4H, m, 2H de C_6H_5, oxobenzoxazapinaH-8 o H-9), 7,01 (1H, br s, oxobenzoxazapinaH-6), 6,94 (1H, dd, J 5,5, 2,5 Hz, pyH-5), 5,05 (1H, dt, J 11,5, 7,5 Hz,

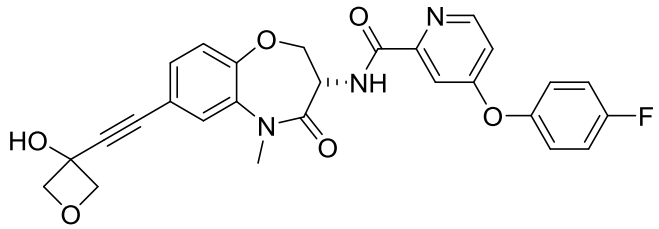
oxobenzoxazapinaH-3), 4,69 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,25 (1H, dd, J 11,0, 9,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 3,43 (3H, s, NCH_3), 2,63-2,59 (2H, m, $C\underline{H}_2CH_2CH(CH_3)_2$), 1,61 (1H, septeto, J 6,5 Hz, $CH_2CH_2C\underline{H}(CH_3)_2$), 1,52-1,47 (2H, m, $CH_2C\underline{H}_2CH(CH_3)_2$), 0,95 (6H, d, J 6,5 Hz, $CH_2CH_2CH(C\underline{H}_3)_2$); *m/z*: 460 $[M+H]^+$.

(*S*)-*N*-(7-((3-hidroxioxetan-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida (I-110).



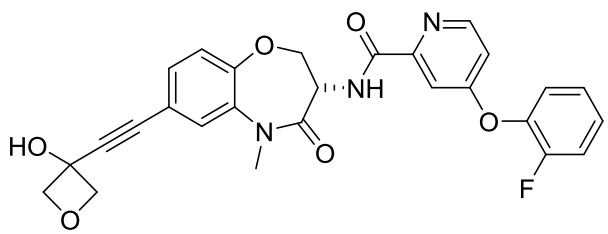
IR (película) ν 3357, 2941, 2875, 1662, 1582, 1501, 1488, 1469, 1388, 1360, 1291, 1214, 1192, 1020, 979, 838, 730 cm^{-1}; ^1H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,86 (1H, d, J 7,5 Hz, NH), 8,44 (1H, d, J 5,5 Hz, pyH-6), 7,61 (1H, d, J 2,5 Hz, pyH-3), 7,44-7,40 (2H, m, 2H de C_6H_5), 7,32-7,29 (2H, m, 2H de C_6H_5 o oxobenzoxazapinaH-6, H-8), 7,27-7,23 (1H, m, 1H de C_6H_5 o oxobenzoxazapinaH-6, H-8), 7,15 (1H, d, J 9,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 7,08-7,06 (2H, m, 2H de C_6H_5 o oxobenzoxazapinaH-6, H-8), 6,50 (1H, dd, J 5,5, 2,5 Hz, pyH-5), 5,04 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4,93 (2H, dd, J 4,0, 0,5 Hz, oxetanoH-2, H-4), 4,79 (2H, dt, J 6,5, 1,0 Hz, oxetanoH-2, H-4), 4,71 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,32 (1H, dd, J 11,0, 9,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 3,42 (3H, s, NCH_3); ^{13}C nmr (100 MHz, $CDCl_3$) δ 168,9, 166,1, 163,7, 153,7, 151,2, 150,5, 150,1, 136,4, 130,9, 130,3, 126,5, 125,7, 123,3, 120,7, 119,3, 114,5, 110,7, 88,6, 84,8, 84,5, 77,2, 67,4, 49,3, 35,4; *m/z*: 486 $[M+H]^+$ (encontrado $[M+H]^+$, 486,1651, $C_{27}H_{23}N_3O_6$ requiere $[M+H]^+$ 486,1660).

(*S*)-4-(4-fluorofenoxi)-*N*-(7-((3-hidroxioxetan-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)picolinamida (I-111).



^{1}H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,86 (1H, d, J 7,5 Hz, NH), 8,44 (1H, d, J 5,5 Hz, pyH-6), 7,57 (1H, J 2,5 Hz, pyH-3), 7,32-7,30 (2H, m, 2H de C_6H_4F, oxobenzoxazapinaH-6, H-8, H-9), 7,15 (1H, d, J 9,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 7,13-7,09 (2H, m, 2H de C_6H_4F, oxobenzoxazapinaH-6, H-8, H-9), 7,06-7,02 (2H, m, 2H de C_6H_4F, oxobenzoxazapinaH-6, H-8), 6,93 (1H, dd, J 5,5, 2,5 Hz, pyH-5), 5,03 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4,92 (2H, ddd, J 6,5, 3,0, 0,5 Hz, 2H de oxetanoH-2, H-4), 4,79 (2H, dt, J 6,5, 1,0 Hz, 2H de oxetanoH-2, H-4), 4,71 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,31 (1H, dd, J 11,0, 9,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 3,43 (3H, s, NCH_3); ^{19}F nmr (380 MHz, $CDCl_3$) δ -116,5; *m/z*: 504 $[M+H]^+$ (encontrado $[M+H]^+$, 504,1568, $C_{27}H_{22}FN_3O_6$ requiere $[M+H]^+$ 504,1565).

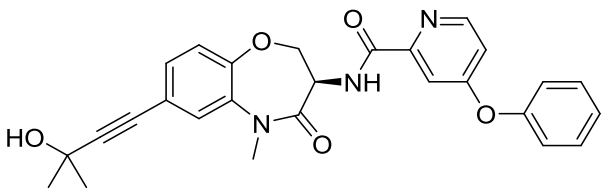
(*S*)-4-(2-fluorofenoxi)-*N*-(7-((3-hidroxioxetan-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)picolinamida (I-112).



^{1}H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,87 (1H, d, J 7,0 Hz, NH), 8,46 (1H, d, J 5,5 Hz, pyH-6), 7,58 (1H, d, J 2,5 Hz, pyH-3), 7,32-7,29 (2H, m, 2H de C_6H_4F, oxobenzoxazapinaH-6, H-8), 7,26-7,16 (4H, m, 4H de C_6H_4F, oxobenzoxazapinaH-6, H-8), 7,15 (1H, d, J 9,0

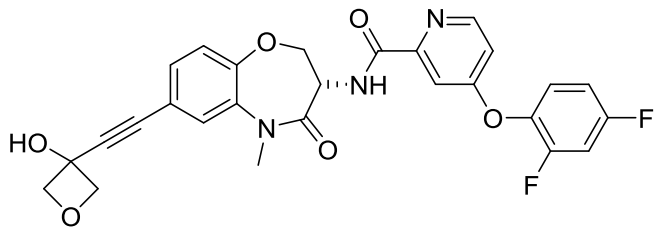
Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 6,95 (1H, dd, J 5,5, 2,5 Hz, pyH-5), 5,03 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4,92 (2H, ddd, J 6,5, 3,0, 1,0 Hz, 2H de oxetanH-2, H-4), 4,79 (2H, ddd, J 6,5, 1,5, 1,0 Hz, 2H de oxetanH-2, H-4), 4,71 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,31 (1H, dd, J 11,0, 9,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 3,42 (3H, s, NCH_3); ^{19}F nmr (380 MHz, $CDCl_3$) δ -128,9; *m/z*: 504 $[M+H]^+$ (encontrado $[M+H]^+$, 504,1564, $C_{27}H_{22}FN_3O_6$ requiere $[M+H]^+$ 504,1565).

(*R*)-*N*-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida (I-113).



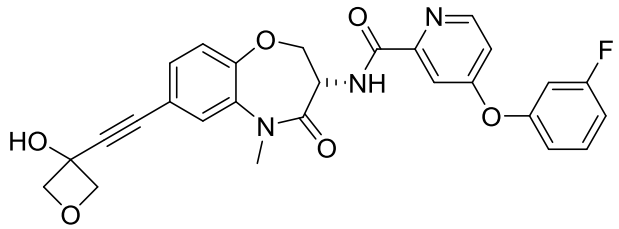
^1H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,86 (1H, d, J 7,0 Hz, NH), 8,43 (1H, d, J 5,5 Hz, pyH-6), 7,61 (1H, d, J 2,0 Hz, pyH-3), 7,41 (2H, t, J 8,0 Hz, 2H de C_6H_5), 7,27-7,23 (3H, m, 1H de C_6H_5, oxobenzoxazapinaH-6, H-8), 7,11 (1H, d, J 9,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 7,06 (2H, d, J 7,5 Hz, 2H de C_6H_5), 6,94 (1H, dd, J 5,5, 2,5 Hz, pyH-5), 5,02 (1H, dt, J 11,0, 7,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4,71 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,29 (1H, t, J 10,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 3,42 (3H, s, NCH_3), 1,62 (6H, s, $C(CH_3)_2OH$); *m/z*: 472 $[M+H]^+$ (encontrado $[M+H]^+$, 472,1860, $C_{27}H_{25}N_3O_5$ requiere $[M+H]^+$ 472,1867).

(*S*)-4-(2,4-difluorofenoxi)-*N*-(7-((3-hidroxioxetan-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)picolinamida (I-114).



^{1}H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,87 (1H, d, J 7,5 Hz, NH), 8,47 (1H, d, J 6,0 Hz, pyH-6), 7,55 (1H, d, J 2,5 Hz, pyH-3), 7,33-7,30 (2H, m, oxobenzoxazapinaH-6, H-8), 7,19-7,13 (1H, m, 1H de $C_6H_3F_2$), 7,16 (1H, d, J 9,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 7,01-6,91 (2H, m, 2H de $C_6H_3F_2$), 6,95 (1H, dd, J 6,0, 2,5 Hz, pyH-5), 5,03 (1H, dt, J 11,5, 7,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4,93 (2H, m, 2H de oxtetanoH-2, H-4), 4,80 (2H, d, J 6,5 Hz, 2H de oxetanoH-2, H-4), 4,72 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,31 (1H, dd, J 11,0, 9,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 3,43 (3H, s, NCH_3); ^{19}F nmr (380 MHz, $CDCl_3$) δ -111,7, -123,7; *m/z*: 522 $[M+H]^+$ (encontrado $[M+H]^+$, 522,1484, $C_{27}H_{21}F_2N_3O_6$ requires $[M+H]^+$ 522,1471).

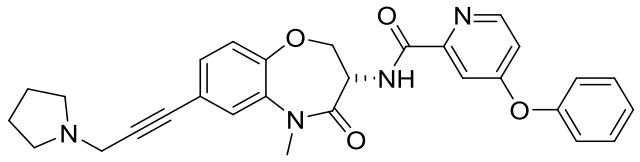
(*S*)-4-(3-fluorofenoxi)-*N*-(7-((3-hidroxioxetan-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)picolinamida (I-115).



^{1}H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,87 (1H, d, J 7,5 Hz, NH), 8,48 (1H, d, J 5,5 Hz, pyH-6), 7,63 (1H, d, J 2,5 Hz, pyH-3), 7,37 (1H, td, J 8,0, 6,5 Hz, C_6H_4F H-5), 7,32-7,30 (2H, m, oxobenzoxazapinaH-6, H-8), 7,15 (1H, d, J 9,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 6,98 (1H, dd, J 5,5, 2,5 Hz, pyH-5), 6,96 (1H, ddd, J 8,5, 2,5, 1,0 Hz, 1H de C_6H_4F), 6,86 (1H, dd, J 8,0, 2,5 Hz, 1H de C_6H_4F), 6,81 (1H, dt, J 9,5, 2,5 Hz, 1H de C_6H_4F), 5,04 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4,93 (2H, ddd, J 6,5, 2,5, 0,5 Hz, 2H de oxetanH-

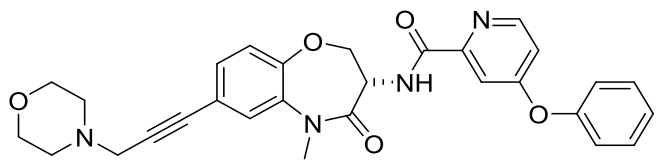
2, H-4), 4,79 (2H, d, J 6,5 Hz, 2H de oxetanH-2, H-4), 4,72 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,32 (1H, dd, J 11,0, 9,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 3,43 (3H, s, NCH_3); ^{19}F nmr (380 MHz, $CDCl_3$) δ -109,5; *m/z*: 504 $[M+H]^+$ (encontrado $[M+H]^+$, 504,1574, $C_{27}H_{22}FN_3O_6$ requiere $[M+H]^+$ 504,1565).

(*S*)-*N*-(5-metil-4-oxo-7-(3-(pirrolidin-1-il)prop-1-in-1-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida (I-116).



^1H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,85 (1H, d, J 7,5 Hz, NH), 8,44 (1H, d, J 5,5 Hz, pyH-6), 7,60 (1H, d, J 2,0 Hz, pyH-3), 7,43-7,39 (2H, m, 2H de C_6H_5), 7,29-7,23 (3H, m, 1H de C_6H_5, oxobenzoxazapinaH-6, H-8), 7,11 (1H, d, J 9,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 7,08-7,06 (2H, m, 2H de C_6H_5), 6,94 (1H, dd, J 5,5, 2,5 Hz, pyH-5), 5,03 (1H, dt, J 11,5, 7,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4,70 (1H, dd, J 10,0, 7,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,29 (1H, dd, J 11,5, 10,0 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 3,62 (2H, s, CCH_2N), 3,42 (3H, s, NCH_3), 2,72-2,68 (4H, m, 4H de pirrolidina), 1,86-1,83 (4H, m, 4H de pirrolidina); *m/z*: 497 $[M+H]^+$ (encontrado $[M+H]^+$, 497,2209, $C_{29}H_{28}N_4O_4$ requiere $[M+H]^+$ 497,2183).

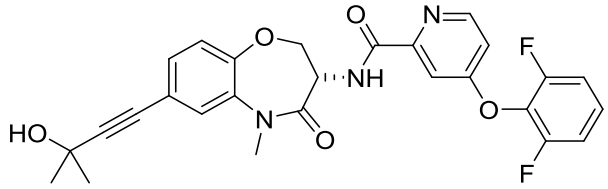
(*S*)-*N*-(5-metil-7-(3-morfolinoprop-1-in-1-il)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida (I-117).



^1H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,85 (1H, d, J 7,0 Hz, NH), 8,43 (1H, d, J 5,5 Hz, pyH-6), 7,60 (1H, d, J 2,5 Hz, pyH-3), 7,43-7,39 (2H, m, 2H de C_6H_5), 7,30-7,23 (3H, m, 1H de

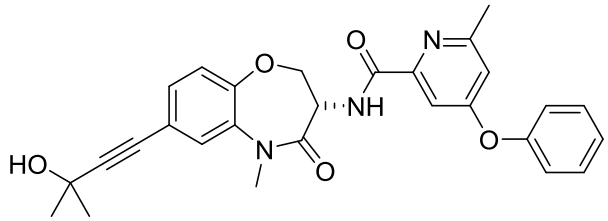
C_6H_5, oxobenzoxazapinaH-6, H-8), 7,12 (1H, d, J 9,0, Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 7,08-7,05 (2H, m, 2H de C_6H_5), 6,94 (1H, dd, J 5,5, 2,5 Hz, pyH-5), 5,03 (1H, dt, J 11,5, 7,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4,70 (1H, dd, J 10,0, 7,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,29 (1H, dd, J 11,0, 10,0 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 3,78, 3,77 (4H, 2d AB sistema, J 4,5 Hz, 4H de morfolina), 3,50 (2H, s, NCH_2C), 3,42 (3H, s, NCH_3), 2,65, 2,63 (4H, 2d AB sistema, J 4,5 Hz, 4H de morfolina); *m/z*: 513 $[M+H]^+$ (encontrado $[M+H]^+$, 513,2183, $C_{29}H_{28}N_4O_5$ requiere $[M+H]^+$ 513,2132).

(*S*)-4-(2,6-difluorofenoxi)-*N*-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)picolinamida (I-118).



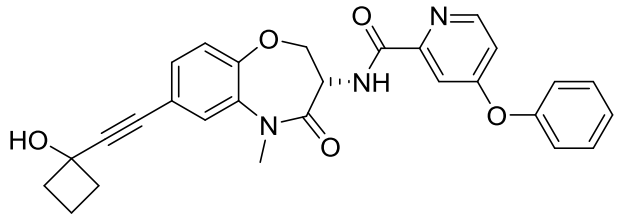
^{1}H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,07 (1H, d, J 7,0 Hz, NH), 8,48 (1H, d, J 5,5 Hz, pyH-6), 7,57 (1H, d, J 2,5 Hz, pyH-3), 7,27-7,25 (2H, m, oxobenzoxazapinaH-6, H-8), 7,24-7,18 (1H, m, 1H de $C_6H_3F_2$), 7,11 (1H, d, J Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 7,03 (2H, dd, J 8,5, 8,0 Hz, 2H de $C_6H_3F_2$), 7,00 (1H, dd, J 5,5, 2,5 Hz, pyH-5), 5,01 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4,70 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,28 (1H, dd, J 11,0, 9,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 3,42 (3H, s, NCH_3), 1,61 (6H, s, $C(C\underline{H}_3)_2OH$); ^{19}F nmr (380 MHz, $CDCl_3$) δ -126,0; *m/z*: 508 $[M+H]^+$, 490 $[M+H-H_2O]^+$ (encontrado $[M+H]^+$, 508,1670, $C_{27}H_{23}F_2N_3O_5$ requiere $[M+H]^+$ 508,1679).

(*S*)-*N*-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-6-metil-4-fenoxipicolinamida (I-119).



^{1}H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,89 (1H, d, J 7,5 Hz, NH), 7,44 (1H, d, J 2,0 Hz, pyH-3), 7,42-7,38 (2H, m, 2H de C_6H_5), 7,28-7,25 (2H, m, oxobenzoxazapinaH-6, H-8), 725-7,22 (1H, m, 1H de C_6H_5), 7,12 (1H, d, J 9,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 7,06-7,04 (2H, m, 2H de C_6H_5), 6,75 (1H, d, J 2,0 Hz, pyH-5), 5,03 (1H, dt, J 11,5, 7,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4,71 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,30 (1H, dd, J 11,0, 9,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 3,43 (3H, s, NCH_3), 2,52 (3H, s, $pyCH_3$), 1,62 (6H, s, $C(C\underline{H}_3)_2OH$); *m/z*: 486 $[M+H]^+$ (encontrado $[M+H]^+$, 486,2022, $C_{28}H_{27}N_3O_5$ requiere $[M+H]^+$ 486,2023).

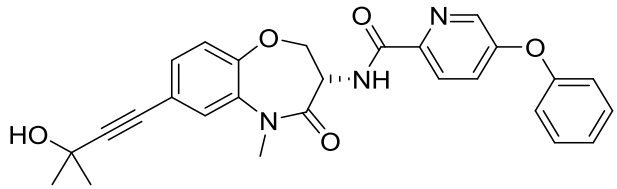
(*S*)-*N*-(7-((1-hidroxiciclobutil)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida (I-120).



^{1}H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,86 (1H, d, J 7,5 Hz, NH), 8,43 (1H, d, J 5,5 Hz, pyH-6), 7,61 (1H, d, J 2,5 Hz, pyH-3), 7,43-7,39 (2H, m, 2H de C_6H_5), 7,31-7,23 (3H, m, 1H de C_6H_5, oxobenzoxazapinaH-6, H-8), 7,13 (1H, d, J 9,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 7,08-7,06 (2H, m, 2H de C6H5), 6,94 (1H, dd, J 5,5, 2,5 Hz, pyH-5), 5,03 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4,71 (1H, dd, J 9,5, 7,0 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,30 (1H, dd, J 11,0, 9,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 3,43 (3H, s, NCH_3), 2,57-2,51 (2H, m, 2H de cBu), 2,39-2,31 (2H, m, 2H de cBu), 1,93-1,86 (2H, m, 2H de cBu);

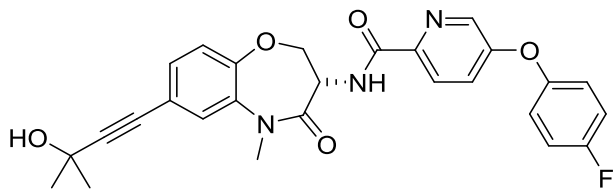
^{13}C nmr (100 MHz, $CDCl_3$) δ 169,0, 166,1, 163,6, 153,7, 151,3, 150,1 (2C), 136,2, 130,9, 130,3, 126,5, 125,7, 123,1, 120,7, 120,3, 114,4, 110,6, 93,2, 82,0, 77,2, 68,3, 49,4, 38,5, 35,4, 13,0; *m/z*: 484 $[M+H]^+$ (encontrado $[M+H]^+$, 484,1873, $C_{28}H_{25}N_3O_5$ requiere $[M+H]^+$ 484,1867).

(*S*)-*N*-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-5-fenoxipicolinamida (I-121).



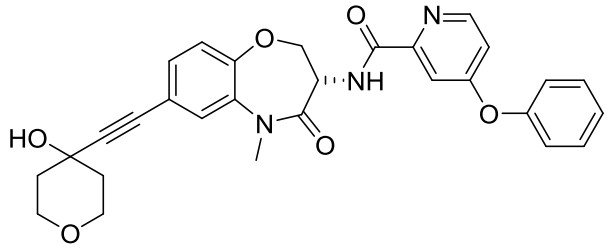
^{1}H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,71 (1H, d, J 7,0 Hz, NH), 8,34 (1H, d, J 2,5 Hz, pyH-6), 8,03 (1H, d, J 8,5 Hz, pyH-3), 7,42-7,38 (2H, m, 2H de C_6H_5), 7,30-7,26 (3H, m, pyH-4, oxobenzoxazapinaH-6, H-8), 7,24-7,20 (1H, m, 1H de C_6H_5), 7,12 (1H, d, J 9,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 7,07-7,04 (2H, m, 2H de C_6H_5), 5,05 (1H, dt, J 11,5, 7,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4,72 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,30 (1H, dd, J 11,0, 9,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 3,42 (3H, s, NCH_3), 1,62 (6H, s, $C(C\underline{H}_3)_2)OH$); *m/z*: 490 $[M+H]^+$, 472 $[M+H-H_2O]^+$ (encontrado $[M+H]^+$, 490,1854, $C_{27}H_{25}N_3O_5$ requiere $[M+H]^+$ 490,1867).

(*S*)-5-(4-fluorofenoxi)-*N*-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)picolinamida (I-122).



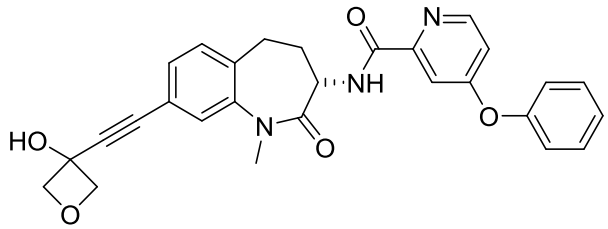
^{1}H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,69 (1H, d, J 7,5 Hz, NH), 8,31 (1H, d, J 2,5 Hz, pyH-6), 8,03 (1H, d, J 8,5 Hz, pyH-3), 7,28-7,24 (3H, m, 3 x ArH), 7,13-7,01 (5H, m, 5 x ArH), 5,05 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4,72 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,29 (1H, dd, J 11,0, 9,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 3,42 (3H, s, NCH_3), 1,62 (6H, s, $C(C\underline{H}_3)_2)OH$); ^{19}F nmr (380 MHz, $CDCl_3$) δ -117,4 (tt, J 8,0, 4,0 Hz); *m/z*: 528 $[M+H]^+$, 510 $[M+H-H_2O]^+$ (encontrado $[M+H]^+$, 490,1772, $C_{27}H_{24}FN_3O_5$ requiere $[M+H]^+$ 490,1773).

(*S*)-*N*-(7-((4-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida (I-123).



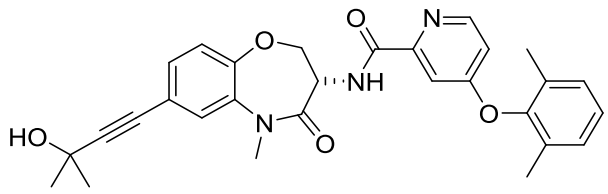
^{1}H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,85 (1H, d, J 7,5 Hz, NH), 8,43 (1H, d, J 5,5 Hz, pyH-6), 7,61 (1H, d, J 2,5 Hz, pyH-3), 7,43-7,39 (2H, m, 2H de C_6H_5), 7,31-7,23 (3H, m, 1H de C_6H_5, BzoxazapinaH-6, H-8), 7,13 (1H, d, J 9,0 Hz, BzoxazapinaH-9), 7,08-7,05 (2H, m, 2H de C_6H_5), 6,94 (1H, dd, J 5,5, 2,5 Hz, pyH-5), 5,03 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4,70 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,31 (1H, dd, J 11,5, 9,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 3,95 (2H, dt, J 12,5, 4,5 Hz, 2H de piranoH-2, H-6), 3,71 (2H, ddd, J 12,0, 9,0, 3,0 Hz, 2H de piranoH-2, H-6), 3,43 (3H, s, NCH_3), 2,08-2,00 (2H, m, 2H de piranoH-3, H-5), 1,89 (2H, ddd, J 13,0, 9,0, 4,0 Hz, 2H de piranoH-3, H-5); *m/z*: 514 $[M+H]^+$ (found $[M+H]^+$, 514,1973, $C_{29}H_{27}N_3O_6$ requires $[M+H]^+$ 514,1973).

(*S*)-*N*-(8-((3-hidroxioxetan-3-il)etinil)-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida



^{1}H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,84 (1H, d, J 7,5 Hz, NH), 8,42 (1H, d, J 5,5 Hz, pyH-6), 7,60 (1H, d, J 2,0 Hz, pyH-3), 7,42-7,38 (2H, m, 2H de C_6H_5), 7,29-7,20 (4H, m, 1H de C_6H_5, BzazapinaH-6, H-8, H-9), 7,07-7,05 (2H, m, 2H de C_6H_5), 6,92 (1H, dd, J 5,5, 2,5 Hz, pyH-5), 4,93 (2H, d, J 7,0 Hz, 2H de oxetanH-2, H-4), 4,79 (2H, dd, J 7,0, 1,0 Hz, 2H de oxetanH-2, H-4), 4,60 (1H, td, J 11,0, 7,5 Hz, BzazapinaH-3), 3,42 (3H, s, NCH_3), 2,95-2,86 (1H, m, 1H de BzazapinaH-5), 2,75-2,63 (2H, m, 1H de BzazapinaH-5, 1H de BzazapinaH-4), 2,12-2,04 (1H, m, 1H de BzazapinaH-4); *m/z*: 484 $[M+H]^+$ (encontrado $[M+H]^+$, 484,1867, $C_{28}H_{25}N_3O_5$ requiere $[M+H]^+$ 484,1867).

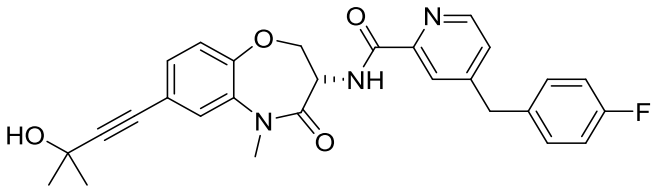
(*S*)-4-(2,6-dimetilfenoxi)-*N*-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)picolinamida (I-124).



^{1}H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,85 (1H, d, J 7,5 Hz, NH), 8,38 (1H, d, J 6,0 Hz, pyH-6), 7,48 (1H, d, J 2,5 Hz, pyH-3), 7,27-7,24 (3H, m, oxobenzoxazapinaH-6, H-8, $C_6H_3(CH_3)$2H-4), 7,11 (1H, d, J 9,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 7,08 (2H, s, $C_6H_3(CH_3)_2$H-2, H-6), 6,74 (1H, dd, J 5,5, 2,5 Hz, pyH-5), 5,01 (1H, dt, J 11,5, 7,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4,69 (1H, dd, J 9,5, 7,5Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,28 (1H, dd, J 11,5, 9,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 3,41 (3H, s, NCH_3), 2,05 (6H, s,

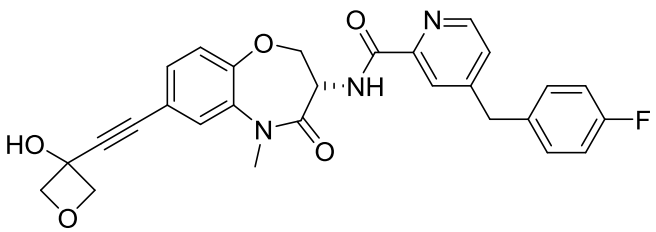
2 x $ArCH_3$), 1,61 (6H, s, $C(C\underline{H}_3)_2OH$); ^{13}C nmr (100 MHz, $CDCl_3$) δ 169,0, 165,3, 163,8, 151,4, 150,2, 150,0, 149,6, 136,2, 130,8, 130,7, 129,3, 126,4, 126,1, 123,0, 120,3, 112,5, 109,3, 94,4, 80,7, 77,2, 65,6, 49,3, 35,4, 31,4, 16,1;*m/z*: 500 $[M+H]^+$.

(*S*)-4-(4-fluorobencil)-*N*-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)picolinamida (I-125).



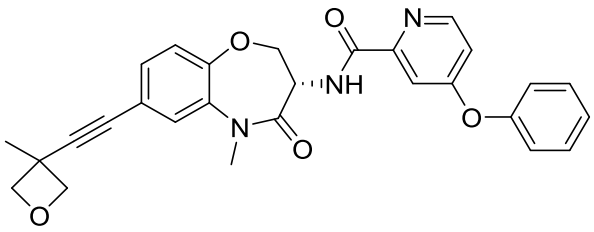
^1H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,85 (1H, d, J 7,5 Hz, NH), 8,47 (1H, d, J 5,0 Hz, pyH-6), 7,90 (1H, d, J 1,0 Hz, pyH-3), 7,28-7,24 (2H, m, oxobenzoxazapinaH-6, H-8), 7,17 (1H, dd, J 5,0, 2,0 Hz, pyH-5), 7,11 (1H, d, J 9,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 7,11-7,07 (2H, m, 2H de C_6H_4F), 6,97 (2H, tt, J 9,0, 2,0 Hz, 2H de C_6H_4F), 5,03 (1H, dt, J 11,5, 7,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4,70 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,28 (1H, dd, J 11,5, 9,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 3,97 (2H, s, $C\underline{H}_2C_6H_4F$), 3,41 (3H, s, NCH_3), 1,61 (6H, s, $C(C\underline{H}_3)_2OH$); ^{19}F nmr (380 MHz, $CDCl_3$) δ -116,0 (tt, J 8,0, 5,5 Hz); *m/z*: 488 $[M+H]^+$ (encontrado $[M+H]^+$, 488,1986, $C_{25}H_{26}FN_3O_4$ requiere $[M+H]^+$ 488,1980).

(*S*)-4-(4-fluorobencil)-*N*-(7-((3-hidroxioxetan-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)picolinamida (I-126).



^{1}H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,85 (1H, d, J 7,5 Hz, NH), 8,47 (1H, dd, J 5,0, 1,5 Hz, pyH-6), 7,90 (1H, br d, J 1,0 Hz, pyH-3), 7,31-7,29 (2H, m, oxobenzoxazapinaH-6, H-8), 7,18 (1H, dd, J 5,0, 2,0 Hz, pyH-5), 7,14 (1H, d, J 9,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 7,11-7,07 (2H, m, 2H de C_6H_4F), 6,96 (2H, t, J 9,0 Hz,, 2H de C_6H_4F), 5,04 (1H, dt, J 11,5, 7,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4,91 (2H, dd, J6,5, 4,5 Hz, 2H de oxetanH-2, H-4), 4,78 (2H, ddd, J 6,5, 2,0, 1,0 Hz, 2H de oxteaneH-2, H-4), 4,71 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,30 (1H, dd, J 11,5, 9,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 3,97 (2H, s, $C\underline{H}_2C_6H_4F$), 3,40 (3H, s, NCH_3), 3,09 (1H, br s, OH); ^{19}F nmr (380 MHz, $CDCl_3$) δ -116,0; *m/z*: 502 $[M+H]^+$ (encontrado $[M+H]^+$, 502,1787, $C_{29}H_{24}FN_3O_5$ requiere $[M+H]^+$ 502,1773).

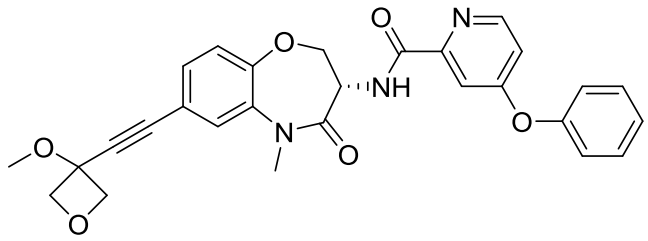
(*S*)-*N*-(5-metil-7-((3-metiloxetan-3-il)etinil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida (I-127).



^{1}H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,84 (1H, d, J 7,5 Hz, NH), 8,42 (1H, d, J 5,5 Hz, pyH-6), 7,59 (1H, d, J 2,5 Hz, pyH-3), 7,42-7,38 (2H, m, 2H de C_6H_5), 7,26-7,21 (3H, m, 1H de C_6H_5, oxobenzoxazapinaH-6, H-8), 7,10 (1H, d, J 9,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 7,06-7,04 (2H, m, 2H de C_6H_5), 6,93 (1H, dd, J 5,5, 2,5 Hz, pyH-5), 5,01 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4,90 (2H, d, J 5,5 Hz, 2H de oxetanH-2, H-4), 4,69 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,46 (2H, d, J 5,5 Hz, 2H de oxetanH-2, H-4), 4,28 (1H, dd, J 11,0, 9,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapina), 3,41 (3H, s, NCH_3), 1,70 (3H, s, CCH_3); ^{13}C nmr (100 MHz, $CDCl_3$) δ 169,0, 166,1, 163,6, 153,7, 151,3, 150,1, 149,9, 136,2, 130,7, 130,3, 126,3, 125,7, 123,0, 120,7, 120,6, 114,4, 110,6, 92,7, 82,9, 82,0,

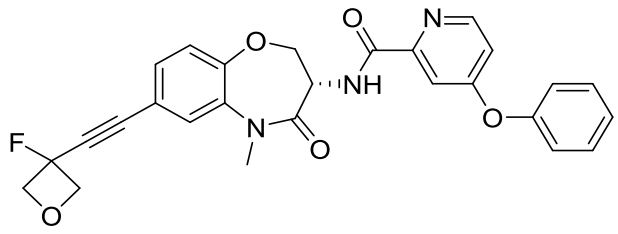
77,2, 49,3, 35,4, 33,7, 25,4; *m/z*: 484 $[M+H]^+$ (encontrado $[M+H]^+$, 484,1855, $C_{28}H_{25}N_3O_5$ requiere $[M+H]^+$ 484,1817).

(*S*)-*N*-(7-((3-metoxioxetan-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida (I-128).



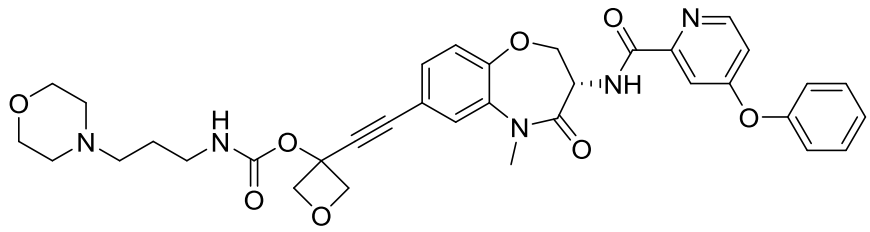
^{1}H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,86 (1H, d, J 7,5 Hz, NH), 8,44 (1H, d, J 5,5 Hz, pyH-6), 7,61 (1H, d, J 2,5 Hz, pyH-3), 7,42 (2H, dd, J 8,0, 7,5 Hz, 2H de C_6H_5), 7,35-7,32 (2H, m, 2H de C_6H_5, oxobenzoxazapinaH-6, o H-8), 7,27-7,23 (1H, m, 1H de C_6H_5, oxobenzoxazapinaH-6, o H-8), 7,16 (1H, d, J 9,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 7,07 (2H, dd, J 8,5, 1,0 Hz, 2H de C_6H_5), 6,95 (1H, dd, J 5,5, 2,5 Hz, pyH-5), 5,04 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4,85 (2H, d, J 6,5 Hz, 2H de oxetanH-2, H-4), 4,76 (2H, d, J 7,0 Hz, 2H de oxetanH-2, H-4), 4,72 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,32 (1H, dd, J 11,0, 9,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 3,44 (3H, s, NCH_3 o OCH_3), 3,42 (3H, s, NCH_3 o OCH_3); *m/z*: 500 $[M+H]^+$.

(*S*)-*N*-(7-((3-fluorooxetan-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida (I-129).



^{1}H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,56 (1H, d, J 7,0 Hz, NH), 8,44 (1H, d, J 5,5 Hz, pyH-6), 7,61 (1H, d, J 2,5 Hz, pyH-3), 7,44-7,40 (2H, m, 2H de C_6H_5), 7,36-7,34 (2H, m, oxobenzoxazapinaH-6, H-8), 727-7,23 (1H, m, 1H de C_6H_5), 7,17 (1H, d, J 9,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 7,08-7,06 (2H, m, 2H de C_6H_5), 6,95 (1H, dd, J 5,5, 2,5 Hz, pyH-5), 5,04 (1H, dt, J 11,5, 7,5 Hz, oxbenzoxazapinaH-3), 4,98 (2H, s, 2H de oxetanoH-2, H-4), 4,93 (2H, s, 2H de oxetanoH-2, H-4), 4,72 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,32 (1H, dd, J 11,0, 9,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 3,44 (3H, s, NCH_3); ^{19}F nmr (380 MHz, $CDCl_3$) δ -140,8 (quinteto, J 20,5 Hz); *m/z*: 488 $[M+H]^+$ (encontrado $[M+H]^+$, 488,1627, $C_{27}H_{22}FN_3O_5$ requiere $[M+H]^+$ 488,1616).

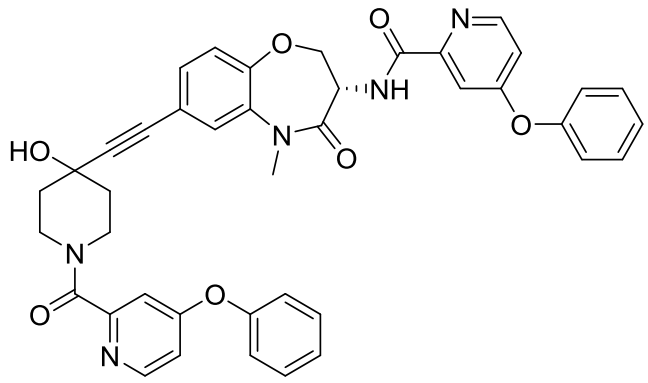
(*S*)-3-((5-metil-4-oxo-3-(4-fenoxipicolinamido)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-7-il)etinil)oxetan-3-il (3-morfolinopropil)carbamato (I-130).



^{1}H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,85 (1H, d, J 7,0 Hz, N<u>H</u>CH), 8,43 (1H, d, J 5,5 Hz, pyH-6), 7,60 (1H, d, J 2,5 Hz, pyH-3), 7,43-7,39 (2H, m, 2H de C_6H_5), 7,34-7,32 (2H, m, oxobenzoxazapinaH-6, H-8), 7,27-7,23 (1H, m, 1H de C_6H_5), 7,13 (1H, d, J 8,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 7,08-7,05 (2H, m, 2H de C_6H_5), 6,94 (1H, dd, J 5,5, 2,5 Hz, pyH-5), 6,23 (1H, t, J 5,5 Hz, CON<u>H</u>CH_2), 5,01 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4,97 (2H, d, J 7,5 Hz, 2H de oxetanH-2, H-4), 4,89 (2H, d, J 7,5 Hz, 2H de oxetanH-2, H-4), 4,71 (1H, dd, J 9,5, 7,0 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,30 (1H, dd, J 11,0, 9,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 3,72, 3,71 (4H, 2d AB sistema, J 4,5 Hz, 4H de morfolina), 3,43 (3H, s, NCH_3), 3,31 (2H, q, J 6,0 Hz, CONHC<u>H</u>$_2CH_2CH_2N$), 2,48-2,44

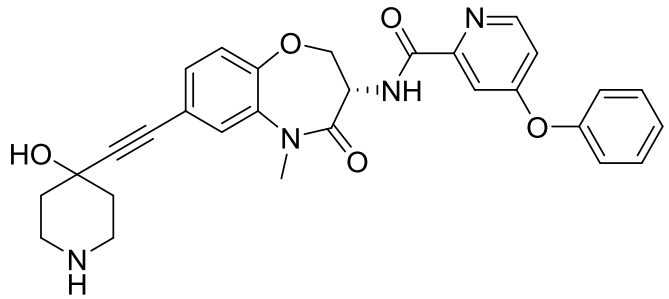
(6H, m, 4H de morfolina, $CONHCH_2CH_2C\underline{H}_2N$), 1,70 (2H, quinteto, J 6,0 Hz, $CONHCH_2C\underline{H}_2CH_2N$); *m/z*: 678 $[M+Na]^+$, 656 $[M+H]^+$, 329 $[M+H]^{2+}$ (encontrado $[M+H]^+$, 656,2740, $C_{35}H_{37}N_5O_8$ requiere $[M+H]^+$ 656,2465).

(*S*)-*N*-(7-((4-hidroxi-1-(4-fenoxipicolinoil)piperidin-4-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida (I-131).



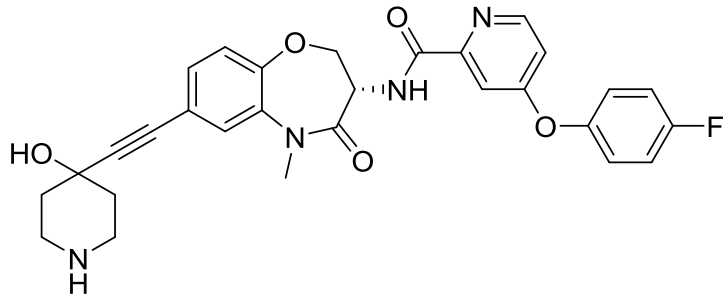
^{1}H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,86 (1H, d, J 7,5 Hz, NH), 8,44 (1H, d, J 5,5 Hz, 1 x pyH-6), 8,42 (1H, d, J 5,5 Hz, 1 x pyH-6), 7,61 (1H, d, J 2,5 Hz, 1 x pyH-3), 7,45-7,39 (4H, m, 2 x 2H de C_6H_5), 7,28-23 (4H, m, 2 x 1H de C_6H_5, oxobenzoxazapinaH-6, H-8), 7,14-7,05 (6H, m, 2 x 2H de C_6H_5, 1 x pyH-5, oxobenzoxazapinaH-9), 6,94 (1H, dd, J 5,5, 2,5 Hz, 1 x pyH-5), 6,88 (1H, dd, J 5,5, 2,5 Hz, 1 x pyH-5), 5,03 (1H, dt, J Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4,71 (1H, dd, J Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,30 (1H, dd, J Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,14-4,10 (1H m, 1H de piperidinaH-2, H-6), 3,83-3,76 (1H, m, 1H de piperidinaH-2, H-6), 3,75-3,66 (1H, m, 1H de piperidinaH-2, H-6), 3,60-3,53 (1H, m, 1H de piperidinaH-2, H-6), 3,43 (3H, s, NCH_3), 2,48-2,43 (1H, m, 1H de piperidinaH-3, H-5), 2,16-2,03 (1H, m, 1H de piperidinaH-3, H-5), 1,98-1,85 (2H, m, 2H de piperidinaH-3, H-5); *m/z*: 710 $[M+H]^+$, 692 $[M+H-H_2O]^+$ (encontrado $[M+H]^+$, 710,2552, $C_{41}H_{35}N_5O_7$ requiere $[M+H]^+$ 710,2609).

(*S*)-*N*-(7-((4-hidroxipiperidin-4-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida (I-132).



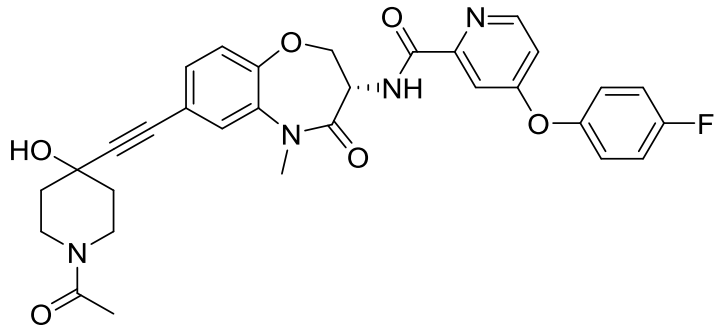
^{1}H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,85 (1H, d, J 7,5 Hz, NH), 8,44 (1H, d, J 6,0 Hz, pyH-6), 7,61 (1H, d, J 2,5 Hz, pyH-3), 7,43-7,39 (2H, m, 2H de C_6H_5), 7,30-7,23 (3H, m, oxobenzoxazapinaH-6, H-8, 1H de C_6H_5), 7,13 (1H, d, J 9,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 7,08-7,06 (2H, m, 2H de C_6H_5), 6,94 (1H, dd, J 5,5, 2,5 Hz, pyH-5), 5,03 (1H, dt, J 11,5, 7,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4,70 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,30 (1H, dd, J 11,5, 9,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 3,43 (3H, s, NCH_3), 3,19-3,13 (2H, m, 2H de piperidinaH-2, H-6), 3,04-2,95 (2H, m, 2H de piperidinaH-2, H-6), 2,14-2,04 (2H, m, 2H de piperidinaH-3, H-5), 1,88-1,82 (2H, m, 2H de piperidinaH-3, H-5); *m/z*: 513 $[M+H]^+$, 495 $[M+H-H_2O]^+$ (encontrado $[M+H]^+$, 513.xxxx, $C_{29}H_{28}N_4O_5$ requiere $[M+H]^+$ 513.xxxx).

(*S*)-4-(4-fluorofenoxi)-*N*-(7-((4-hidroxipiperidin-4-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)picolinamida (I-133).



^{1}H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,84 (1H, d, J 7,5 Hz, NH), 8,42 (1H, d, J 5,5 Hz, pyH-6), 7,55 (1H, d, J 2,5 Hz, pyH-3), 7,28-7,25 (2H, m, 2H de oxobenzoxazapinaH-6, H-8), 7,11-7,07 (3H, m, oxobenzoxazapinaH-9, 2H de C_6H_4F), 7,04-7,01 (2H, m, 2H de C_6H_4F), 6,91 (1H, dd, J 5,5, 2,5 Hz, pyH-5), 5,01 (1H, dt, J 11,5, 7,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4,68 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,28 (1H, dd, J 11,5, 9,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 3,40 (3H, s, NCH_3), 3,11-3,06 (2H, m, 2H de piperidinaH-2, H-6), 2,94-2,87 (2H, m, 2H de piperidinaH-2, H-6), 2,04-1,97 (2H, m, 2H de piperidinaH-3, H-5), 1,79-1,72 (2H, m, 2H de piperidinaH-3, H-5); ^{13}C nmr (100 MHz, $CDCl_3$) δ 168,9, 166,1, 163,6, 160,1 (d, J 245,0 Hz), 151,4, 150,2, 150,1, 149,5 (d, J 2,5 Hz), 136,3, 130,9, 126,5, 123,1, 122,3 (d, J 8,5 Hz), 120,2, 117,0 (d, J 23,5 Hz), 114,2, 110,3, 93,0, 83,3, 77,1, 67,0, 49,3, 43,5, 40,4, 35,4; ^{19}F nmr (380 MHz, $CDCl_3$) δ -116,5; *m/z*: 531 $[M+H]^+$ (encontrado $[M+H]^+$, 531,2031, $C_{29}H_{27}FN_4O_5$ requiere $[M+H]^+$ 531,2038).

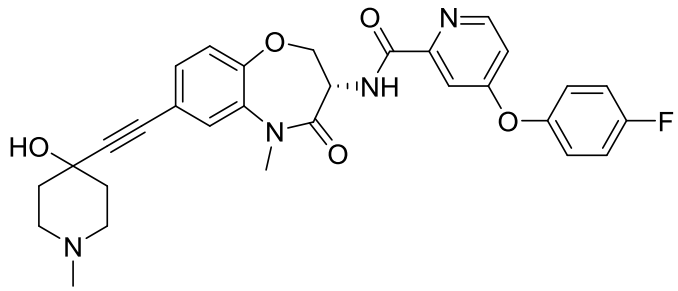
(*S*)-*N*-(7-((1-acetil-4-hidroxipiperidin-4-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-4-(4-fluorofenoxi)picolinamida (I-134).



^{1}H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,85 (1H, d, J 7,5 Hz, NH), 8,44 (1H, d, J 5,5 Hz, piridinaH-6), 7,57 (1H, d, J 2,5 Hz, piridinaH-3), 7,29-7,28 (2H, m, 2H de oxobenzoxazapinaH-6, H-8), 7,14 (1H, d, J 9,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 7,11-7,08 (2H, m, 2H de C_6H_4F), 7,07-7,02 (2H, m, 2H de C_6H_4F), 6,92 (1H, dd, J 5,5, 2,5 Hz, pyridineH-5), 5,03 (1H, dt,

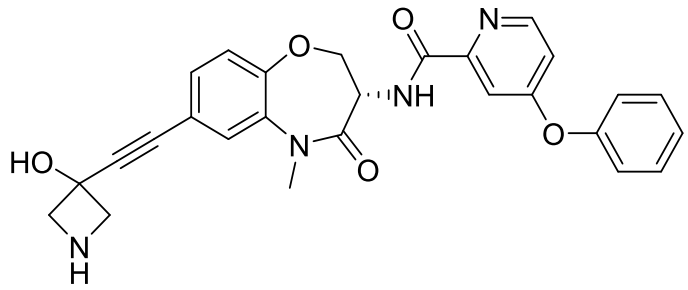
J 11,0, 7,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4,70 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,31 (1H, dd, J 11,0, 9,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,05-3,98 (1H, m, 1H de piperidinaH-2, H-6), 3,74-3,68 (1H, m, 1H de piperidinaH-2, H-6), 3,54-3,44 (2H, m, 2H de piperidinaH-2, H-6), 3,43 (3H, s, NCH_3), 2,12 (3H, s, $COCH_3$), 2,09-1,98 (2H, m, 2H de piperidinaH-3, H-5), 1,89-1,78 (2H, m, 2H de piperidinaH-3, H-5); ^{19}F nmr (380 MHz, $CDCl_3$) δ -116,5; *m/z*: 573 $[M+H]^+$ (encontrado $[M+H]^+$, 573,2153, $C_{31}H_{29}FN_4O_6$ requiere $[M+H]^+$ 573,2144).

(*S*)-4-(4-fluorofenoxi)-*N*-(7-((4-hidroxi-1-metilpiperidin-4-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)picolinamida (I-135).



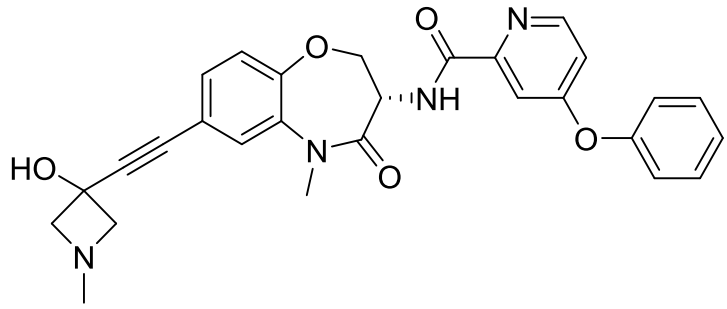
^1H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,84 (1H, d, J 7,5 Hz, NH), 8,44 (1H, d, J 5,5 Hz, pyH-6), 7,56 (1H, d, J 2,5 Hz, pyH-3), 7,30-7,28 (2H, m, oxobenzoxazapinaH-6, H-8), 7,12 (1H, d, J 9,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 7,12-7,08 (2H, m, 2H de C_6H_4F), 7,05-7,02 (2H, m, 2H de C_6H_4F), 6,92 (1H, dd, J 5,5, 2,5 Hz, pyH-5), 5,02 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4,69 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,29 (1H, dd, J 11,0, 9,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 3,42 (3H, s, $CONCH_3$), 2,74-2,66 (2H, m, 2H de piperidinaH-2, H-6), 2,46-2,39 (2H, m, 2H de piperidinaH-2, H-6), 2,32 (3H, s, NCH_3), 2,09-2,02 (2H, m, 2H de piperidinaH-3, H-5), 1,94 (2H, ddd, J 13,0, 9,0, 3,5 Hz, 2H de piperidinaH-3, H-5); ^{19}F nmr (380 MHz, $CDCl_3$) δ -116,6; *m/z*: 545 $[M+H]^+$ (encontrado $[M+H]^+$, 545,2199, $C_{30}H_{29}FN_4O_5$ requiere $[M+H]^+$ 545,2195).

(*S*)-*N*-(7-((3-hidroxiazetidin-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida (I-136).



^{1}H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,86 (1H, d, J 7,0 Hz, NH), 8,43 (1H, d, J 5,5 Hz, pyH-6), 7,61 (1H, d, J 2,5 Hz, pyH-3), 7,43-7,39 (2H, m, 2H de C_6H_5), 7,31-7,29 (2H, m, oxobenzoxazapinaH-6, H-8), 7,27-7,22 (1H, m, 1H de C_6H_5), 7,13 (1H, d, J 8,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 7,08-7,05 (2H, m, 2H de C_6H_5), 6,94 (1H, dd, J 5,5, 2,5 Hz, pyH-5), 5,03 (1H, dt, J 11,5, 7,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4,71 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,30 (1H, dd, J 11,5, 9,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,05 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H de azetidina-2, H-4), 3,83 (2H, d, J 9,5 Hz, 2H de ozetidineH-2, H-4), 3,42 (3H, s, NCH_3); *m/z*: 485 $[M+H]^+$ (encontrado $[M+H]^+$, 485.xxxx, $C_{27}H_{24}N_4O_5$ requiere $[M+H]^+$ 485.xxxx).

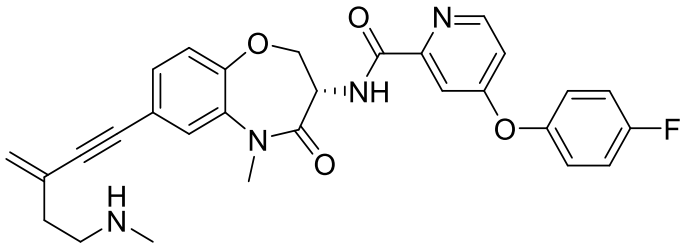
(*S*)-*N*-(7-((3-hidroxi-1-metilazetidin-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida (I-137).



^{1}H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,86 (1H, d, J 7,5 Hz, NH), 8,43 (1H, d, J 5,5 Hz, pyH-6), 7,61 (1H, d, J 2,5 Hz, pyH-3), 7,43-7,39 (2H, m, 2H de C_6H_5), 7,32-7,29 (2H, m,

oxobenzoxazapinaH-6, H-8), 7,27-7,23 (1H, m, 1H de C_6H_5), 7,13 (1H, d, J 8,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 7,08-7,06 (2H, m, 2H de C_6H_5), 6,94 (1H, dd, J 5,5, 2,5 Hz, pyH-5), 5,02 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4,71 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,30 (1H, dd, J Hz, 11,5, 10,0 H de oxobenzoxazapinaH-2), 3,70 (2H, br d, J 9,5 Hz, 2H de azetidinaH-2, H-4), 3,44 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H de azetidinaH-2, H-4), 3,41 (3H, s, $CONCH_3$), 2,43 (3H, s, NCH_3); *m/z*: 499 $[M+H]^+$ (encontrado $[M+H]^+$, 499.xxxx, $C_{28}H_{26}N_4O_5$ requiere $[M+H]^+$ 499.xxxx).

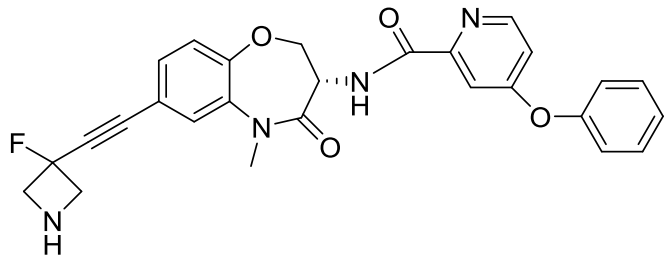
(*S*)-4-(4-fluorofenoxi)-*N*-(5-metil-7-(5-(metilamino)-3-metilenepent-1-in-1-il)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)picolinamida (I-138).



^{1}H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,85 (1H, d, J 7,0 Hz, NH), 8,45 (1H, d, J 5,5 Hz, pyH-6), 7,57 (1H, d, J 2,5 Hz, pyH-3), 7,32-7,29 (2H, m, oxobenzoxazapinaH-6, H-8), 7,14 (1H, d, J 8,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 7,11 (2H, t, J 8,0 Hz, 2H de C_6H_4F), 7,06-7,03 (2H, m, 2H de C_6H_4F), 6,93 (1H, dd, J 5,5, 2,5 Hz, pyH-5), 5,51 (1H, d, J 2,0 Hz, 1H de CH_2=), 5,41 (1H, d, J 2,0 Hz, 1H de CH_2=), 5,03 (1H, dt, J 11,5, 7,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4,71 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,30 (1H, dd, J 11,0, 9,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 3,44 (3H, s, $CONCH_3$), 2,87 (2H, t, J 7,0 Hz, 2H de CCH_2CH_2N), 2,49 (3H, s, NCH_3), 2,47 (2H, t, J 6,5 Hz, 2H de CCH_2CH_2N); ^{13}C nmr (100 MHz, $CDCl_3$) δ 168,9, 166,2, 163,6, 160,1 (d, J 245,0 Hz), 151,4, 150,2, 150,0, 149,5, 136,3, 130,8, 128,9, 126,4, 123,5, 123,1, 122,4 (d, J 8,5 Hz), 120,7, 117,0 (d, J 24,0 Hz), 114,2, 110,3, 89,8, 88,0, 77,2, 49,9, 49,4, 37,2, 36,2, 35,4; ^{19}F nmr (380 MHz, $CDCl_3$) δ

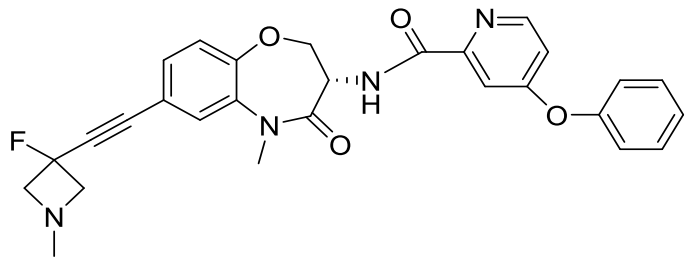
-116,6; *m/z*: 515 $[M+H]^+$ (encontrado $[M+H]^+$, 515.xxxx, $C_{29}H_{27}FN_4O_4$ requiere $[M+H]^+$ 515).

(*S*)-*N*-(7-((3-hidroxi-1-(2,2,2-trifluoroacetil)azetidin-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida (I-143).



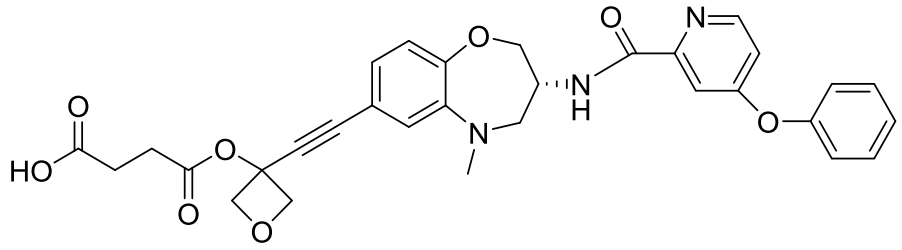
^{1}H nmr (400 MHz, CD_3OD) δ 8,50 (1H, d, J 5,5 Hz, pyH-6), 7,59 (1H, d, J 2,0 Hz, pyH-3), 7,49-7,42 (4H, m, 2H de C_6H_5, oxobenzoxazapinaH-6, H-8), 7,30 (1H, tt, J 7,5, 1,0 Hz, 1H de C_6H_5), 7,24 (1H, d, J 8,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 7,14-7,11 (2H, m, 2H de C_6H_5), 7,07 (1H, dd, J 5,5, 2,5 Hz, pyH-5), 4,98 (1H, dd, J 11,5, 7,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4,62 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,42 (1H, dd, J 11,5, 10,0 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,20 (2H, d, J 7,0 Hz, 2H de azetidinaH-2, H-4), 4,15 (2H, d, J 7,5 Hz, 2H de azetidinaH-2, H-4), 3,41 (3H, s, NCH_3); ^{19}F nmr (380 MHz, CD_3OD) δ -138,2 (pentet, J 17,5 Hz); *m/z*: 487 $[M+H]^+$.

(*S*)-*N*-(7-((3-fluoro-1-metilazetidin-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida (I-146).



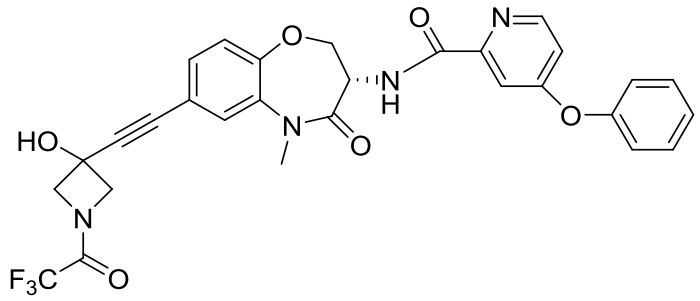
^{1}H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,86 (1H, d, J 7,0 Hz, NH), 8,44 (1H, d, J 6,0 Hz, pyH-6), 7,61 (1H, d, J 2,5 Hz, pyH-3), 7,44-7,40 (2H, m, 2H de C_6H_5), 7,35-7,33 (2H, m, oxobenzoxazapinaH-6, H-8), 7,27-7,23 (1H, m, 1H de C_6H_5), 7,15 (1H, d, J 8,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 7,08-7,06 (2H, m, 2H de C_6H_5), 6,95 (1H, dd, J 6,0, 2,5 Hz, pyH-5), 5,03 (1H, dt, J 11,5, 7,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4,72 (1H, dd, J 10,0, 7,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,30 (1H, dd, J 11,5, 10,0 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 3,79 (2H, dd, J 15,0, 10,0 Hz, 2H de azetidinaH-2, H-4), 3,56 (2H, dd, J 19,5, 10,0 Hz, 2H de azetidinaH-2, H-4), 3,43 (3H, s, $CONCH_3$), 2,47 (3H, s, NCH_3); ^{19}F nmr (380 MHz, $CDCl_3$) δ -139,9; *m/z*: 501 $[M+H]^+$.

Ácido (*S*)-4-((3-((5-metil-4-oxo-3-(4-fenoxipicolinamido)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-7-il)etinil)oxetan-3-il)oxi)-4-oxobutanoico (I-147).



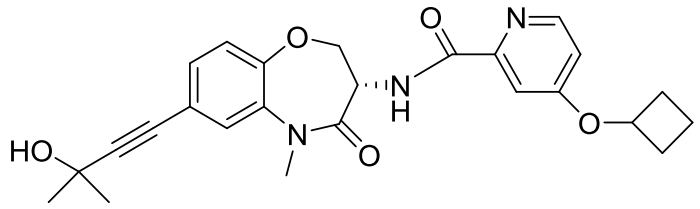
^{1}H nmr (400 MHz, D_6-acetone) δ 8,79 (1H, d, J 7,0 Hz, NH), 8,54 (1H, d, J 5,5 Hz, pyH-6), 7,57 (1H, d, J 2,0 Hz, pyH-3), 7,53-7,49 (2H, m, 2H de C_6H_5, 7,48 (1H, d, J 2,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-6), 7,39 (1H, dd, J 8,5, 2,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-8), 7,33 (1H, tt, J 7,5, 1,0 Hz, 1H de C_6H_5), 7,25 (1H, d, J 8,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 7,21-7,19 (2H, m, 2H de C_6H_5), 7,11 (1H, dd, J 5,5, 2,5 Hz, pyH-5), 4,97 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4,88 (2H, d, J 7,5 Hz, 2H de oxetanH-2, H-4), 4,83 (2H, d, J 7,5 Hz, 2H de oxetanH-2, H-4), 4,68 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,40 (1H, dd, J 11,0, 9,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 3,44 (3H, s, NCH_3), 2,72-2,65 (4H, m, $COC\underline{H}_2C\underline{H}_2CO_2H$); *m/z*: 586 $[M+H]^+$.

(*S*)-*N*-(7-((3-hidroxi-1-(2,2,2-trifluoroacetil)azetidin-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida (I-151)



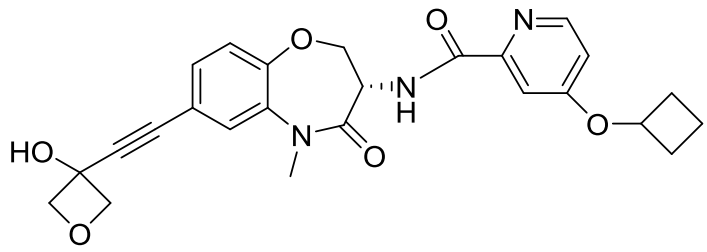
^{1}H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,87 (1H, d, J 7,5 Hz, NH), 8,44 (1H, d, J 5,5 Hz, pyH-6), 7,61 (1H, d, J 2,5 Hz, pyH-3), 7,43-7,40 (2H, m, 2H de C_6H_5), 7,31-7,23 (3H, m, 1H de C_6H_5, 2H de oxobenzoxazapinaH-6, H-8, H-9), 7,17-7,14 (1H, m, 1H de oxobenzoxazapinaH-6, H-8, H-9), 7,08-7,05 (2H, m, 2H de C_6H_5), 6,94 (1H, dd, J 5,5, 2,5 Hz, pyH-5), 5,04 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4,72-4,68 (2H, m, 1H de oxobenzoxazapinaH-2, 1H de azetidinaH-2, H-4), 4,54 (1H, d, J 10,0 Hz, 1H de azetidinaH-2, H-4), 4,48 (1H, dd, J 11,0, 7,0 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,31 (2H, q, J 10,0 Hz, 2H de azetidinaH-2, H-4), 3,42 (3H, s, NCH_3); ^{19}F nmr (380 MHz, $CDCl_3$) δ -72,6; *m/z*: 581 $[M+H]^+$.

(*S*)-4-ciclobutoxi-*N*-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)picolinamida (I-152).



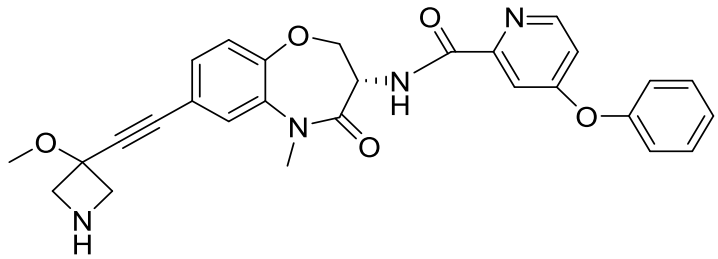
^{1}H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,86 (1H, d, J 7,0 Hz, NH), 8,37 (1H, d, J 6,0 Hz, pyH-6), 7,48 (1H, d, J 2,5 Hz, pyH-3), 7,28-7,26 (2H, m, oxobenzoxazapinaH-6, H-8), 7,12 (1H, d, J 9,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 6,82 (1H, dd, J 5,5, 2,5 Hz, pyH-5), 5,04 (1H, dt, J 11,5, 7,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4,74 (1H, pentet, J 7,5 Hz, cBuH-1), 4,76-4,69 (1H, m, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,30 (1H, dd, J 11,5, 10,0 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 3,42 (3H, s, NCH_3), 2,52-2,44 (2H, m, 2H de cBuH-2, H-4), 2,22-2,12 (2H, m, 2H de cBuH-2, H-4), 1,92-1,84 (1H, m, 1H de cBuH-3), 1,75-1,70 (1H, m, cBuH-3); *m/z*: 450 $[M+H]^+$.

(*S*)-4-ciclobutoxi-*N*-(7-((3-hidroxioxetan-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)picolinamida (I-153).



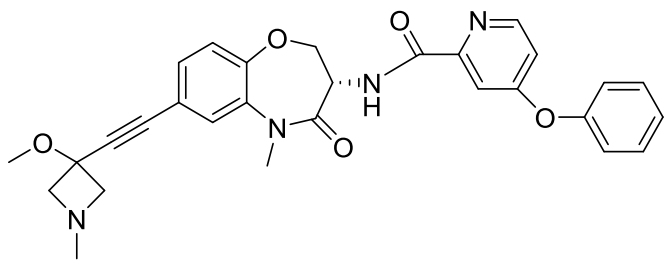
^{1}H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,88 (1H, d, J 7,5 Hz, NH), 8,37 (1H, d, J 6,0 Hz, pyH-6), 7,49 (1H, d, J Hz, pyH-5), 7,32-7,29 (2H, m, oxobenzoxazapinaH-6, H-8), 7,15 (1H, d, J 9,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 6,83 (1H, dd, J 5,5, 2,5 Hz, pyH-5), 5,05 (1H, dt, J 11,5, 7,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4,93 (2H, ddd, J 6,5, 3,5, 0,5 Hz, 2H de oxetanH-2, H-4), 4,80-4,78 (2H, m, 2H de oxetanH-2, H-4), 4,76-4,70 (2H, m, 1H de oxobenzoxazapinaH-2, cBuH-1), 4,32 (1H, dd, J 11,0, 10,0 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 3,42 (3H, s, NCH_3), 2,52-2,44 (2H, m, 2H de cBuH-2, H-4), 2,22-2,12 (2H, m, 2H de cBuH-2, H-4), 1,92-1,85 (1H, m, 1H de cBuH-3), 1,77-1,67 (1H, m, 1H de cBuH-3); *m/z*: 464 $[M+H]^+$.

(*S*)-*N*-(7-((3-metoxiazetidin-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida (I-154).



^{1}H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,86 (1H, d, J 7,0 Hz, NH), 8,43 (1H, d, J 5,5 Hz, pyH-6), 7,60 (1H, d, J 2,5 Hz, pyH-3), 7,43-7,39 (2H, m, 2H de C_6H_5), 7,34-7,31 (2H, m, oxobenzoxazapinaH-6, H-8), 7,27-7,7,23 (1H, m, 1H de C_6H_5), 7,14 (1H, d, J 9,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 7,07 (2H, dd, J 8,0, 1,0 Hz, 2H de C_6H_5), 6,94 (1H, dd, J 5,5, 2,5 Hz, pyH-5), 5,03 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4,71 (1H, dd, J 10,0, 7,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,31 (1H, dd, J 11,0, 10,0 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,02-3,82 (4H, br s, azetidinaH-2, H-4), 3,43 (3H, s, NCH_3 o OCH_3), 3,39 (3H, s, NCH_3 o OCH_3); *m/z*: 499 $[M+H]^+$.

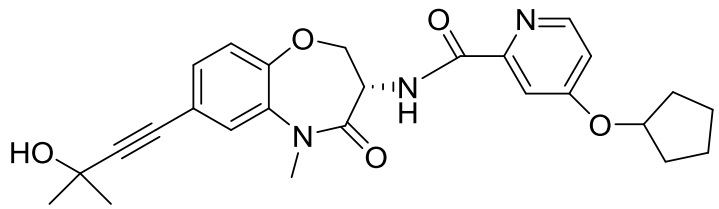
(*S*)-*N*-(7-((3-metoxi-1-metilazetidin-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida (I-155).



^{1}H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,86 (1H, d, J 7,5 Hz, NH), 8,44 (1H, dd, J 5,5, 0,5 Hz, pyH-6), 7,61 (1H, d, J 2,5 Hz, pyH-3), 7,44-7,40 (2H, m, 2H de C_6H_5), 7,37 (1H, d, J 2,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-6), 7,36 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-8), 7,27-7,23 (1H, m, 1H de C_6H_5), 7,15 (1H, d, J 8,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 7,08-7,06 (2H, m,

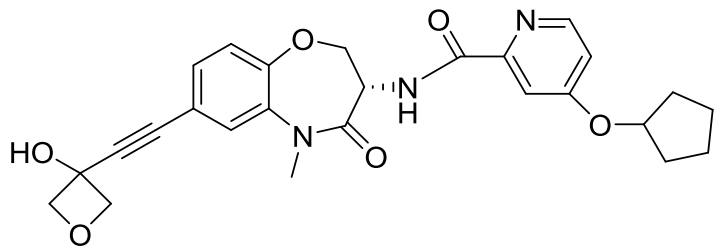
2H de C_6H_5), 6,94 (1H, dd, J 5,5, 2,5 Hz, pyH-5), 5,03 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4,71 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,31 (1H, dd, J 11,0, 9,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,05 (2H, br d, J 8,0 Hz, 2H de azetidinaH-2, H-4), 3,60 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H de azetidinaH-2, H-4), 3,44 (3H, s, OCH_3 o $CONCH_3$), 3,42 (3H, s, OCH_3 o $CONCH_3$), 2,70 (3H, s, NCH_3); *m/z*: 513 $[M+H]^+$.

(*S*)-4-(ciclopentiloxi)-*N*-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)picolinamida (I-156).



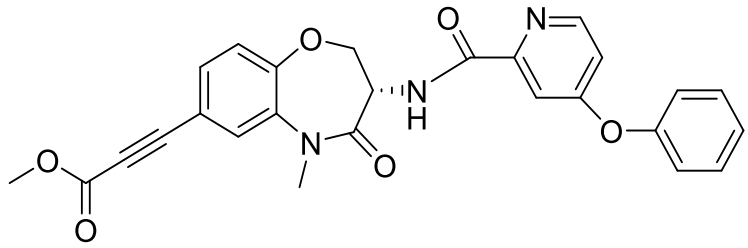
^{1}H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,88 (1H, d, J 7,5 Hz, NH), 8,36 (1H, d, J 5,5 Hz, pyH-6), 7,56 (1H, d, J 2,5 Hz, pyH-3), 7,28-7,26 (2H, m, oxobenzoxazapinaH-6, H-8), 7,12 (1H, d, J 9,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 6,86 (1H, dd, J 5,5, 2,5 Hz, pyH-5), 5,05 (1H, dt, J 11,5, 7,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4,88-4,85 (1H, m, cPentanoH-1), 4,72 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,30 (1H, dd, J 11,0, 9,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 3,42 (3H, s, NCH_3), 1,98-1,89 (2H, m, 2H de cPentanoH-2, H-5), 1,86-1,73 (4H, m, 4H de cPentanoH-2, H-3, H-4, H-5), 1,68-1,65 (2H, m, 2H de cPentanoH-2, H-3, H-4, H-5), 1,62 (6H, s, $C(C\underline{H}_3)_2OH$); *m/z*: 464 $[M+H]^+$.

(*S*)-4-(ciclopentiloxi)-*N*-(7-((3-hidroxioxetan-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)picolinamida (I-157).



^{1}H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,88 (1H, d, J 7,0 Hz, NH), 8,36 (1H, d, J 5,5 Hz, pyH-6), 7,56 (1H, d, J 2,5 Hz, pyH-3), 7,33-7,30 (2H, m, oxobenzoxazapinaH-6, H-8), 7,16 (1H, d, J 9,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 6,87 (1H, dd, J 6,0, 2,5 Hz, pyH-5), 5,06 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4,93 (2H, br d, J 6,5 Hz, 2H de oxetanH-2, H-4), 4,88-4,85 (1H, m, cPentanoH-1), 4,80 (2H, d, J 6,5 Hz, oxetanH-2, H-4), 4,72 (1H, dd, J 9,5, 6,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,33 (1H, dd, J 11,5, 9,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 3,43 (3H, s, NCH_3), 1,99-1,89 (2H, m, 2H de cPentanoH-2, H-5), 1,86-1,75 (4H, m, 4H de cPentanoH-2, H-3, H-4, H-5), 1,66-1,62 (2H, m, 2H de cPentanoH-2, H-3, H-4, H-5); *m/z*: 478 $[M+H]^+$.

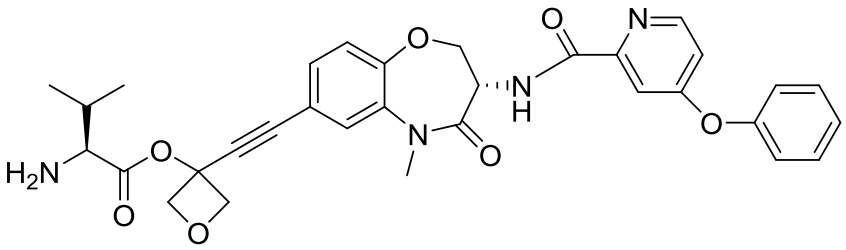
(*S*)-3-(5-metil-4-oxo-3-(4-fenoxipicolinamido)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-7-il)propiolato (I-159) de metilo.



^{1}H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,85 (1H, d, J 7,5 Hz, NH), 8,43 (1H, d, J 5,5 Hz, pyH-6), 7,60 (1H, d, J 2,5 Hz, pyH-3), 7,46-7,39 (4H, m, 2H de C_6H_5, oxobenzoxazapinaH-6, H-8), 7,24 (1H, tt, J 7,5, 1,5 Hz, 1H de C_6H_5), 7,19 (1H, d, J 9,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 7,07-7,05 (2H, m, 2H de C_6H_5), 6,94 (1H, dd, J 5,5, 2,5 Hz, pyH-3), 5,03 (1H, dt, J 11,5, 7,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4,72 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Hz, 1H de

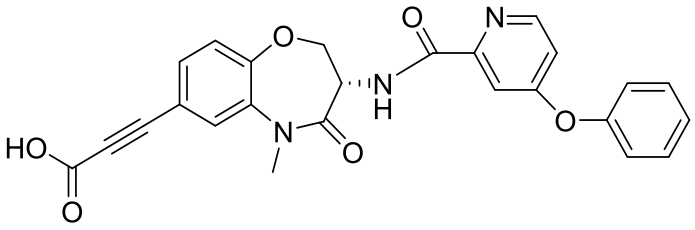
oxobenzoxazapinaH-2), 4,34 (1H, dd, J 11,5, 9,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 3,84 (3H, s, OCH_3), 3,42 (3H, s, NCH_3); *m/z*: 472 $[M+H]^+$.

3-(((*S*)-5-metil-4-oxo-3-(4-fenoxipicolinamido)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-7-il)etinil)oxetan-3-il *L*-valinato (I-160).



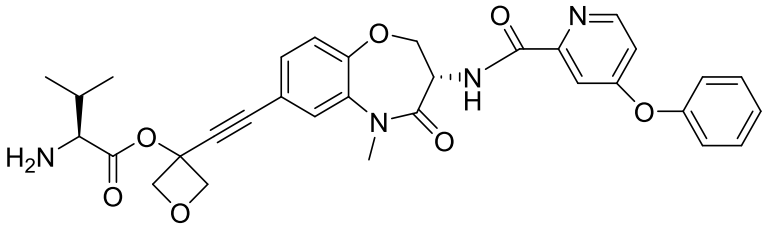
^1H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,85 (1H, d, J 7,5 Hz, NH), 8,44 (1H, d, J 5,5 Hz, pyH-6), 7,61 (1H, d, J 2,5 Hz, pyH-3), 7,44-7,40 (2H, m, 2H de C_6H_5), 7,31-7,27 (2H, m, oxobenzoxazapinaH-6, H-8), 7,27-7,23 (1H, m, 1H de C_6H_5), 7,14 (1H, d, J 9,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 7,08-7,06 (2H, m, 2H de C_6H_5), 6,94 (1H, dd, J 5,5, 2,5 Hz, pyH-5), 5,05-4,97 (3H, m, oxobenzoxazapinaH-3, 2H de oxetanH-2, H-4), 4,89 (2H, t, J 7,0 Hz, 2H de oxetanH-2, H-4), 4,71 (1H, dd, J 9,5, 7,0 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,31 (1H, t, J 11,0 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 3,42 (3H, s, NCH_3), 3,42-3,39 (1H, m, $COC\underline{H}NH_2$), 2,18-2,09 (1H, m, $C\underline{H}(CH_3)_2$), 1,04 (3H, d, J 6,5 Hz, 1 x CH_3 de $CH(C\underline{H}_3)_2$), 0,99 (3H, d, J 6,5 Hz, 1 x CH_3 de $CH(C\underline{H}_3)_2$); *m/z*: 585 $[M+H]^+$.

Ácido (*S*)-3-(5-metil-4-oxo-3-(4-fenoxipicolinamido)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-7-il)propiólico (I-161).



^{1}H nmr (400 MHz, CD_3OD) δ 8,47 (1H, d, J 6,0 Hz, pyH-6), 7,56 (1H, d, J 2,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-6), 7,50 (1H, d, J 2,5 Hz, pyH-3), 7,47-7,41 (3H, m, 2H de C_6H_5, oxobenzoxazapinaH-8), 7,28 (1H, br t, J 7,5 Hz, 1H de C_6H_5), 7,20 (1H, d, J 8,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 7,11-7,09 (2H, m, 2H de C_6H_5), 7,04 (1H, dd, J 5,5, 2,5 Hz, pyH-5), 4,98 (1H, dd, J 11,5, 7,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4,63 (1H, dd, J 10,0, 7,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,38 (1H, dd, J 11,5, 10,0 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 3,41 (3H, s, NCH_3); *m/z*: 458 $[M+H]^+$.

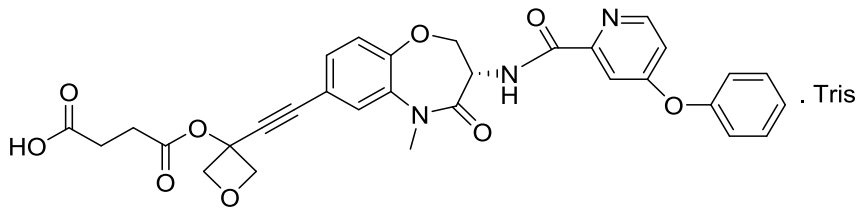
Sal de ácido benzenosulfónico 3-(((*S*)-5-metil-4-oxo-3-(4-fenoxipicolinamido)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-7-il)etinil)oxetan-3-il *L*-valinato (I-164).



. Benzene sulfonic acid

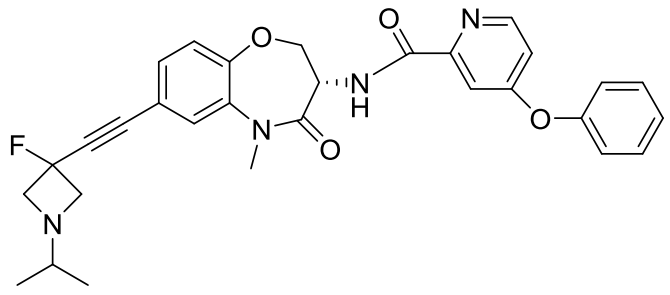
^{1}H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,06 (1H, d, J 7,0 Hz, NH), 8,62 (1H, d, J 6,0 Hz, pyH-6), 8,40 (2H, br s, NH_2), 7,85 (2H, d, J Hz, 2H de $C_6H_5SO_3H$), 7,66 (1H, br s, pyH-3), 7,43 (2H, t, J 8,0 Hz, 2H de C_6H_5), 7,38-7,22 (H, 1H de C_6H_5, 3H de $C_6H_5SO_3H$, oxobenzoxazapinaH-6, H-8, H-9), 7,06 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H de C_6H_5), 7,02 (1H, br d, J 4,0 Hz, pyH-5), 4,97 (1H, dt, J 11,5, 6,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4,93-4,84 (4H, m, oxetanH-2, H-4), 4,59 (1H, br dd, J 10,0, 7,0 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,44 (1H, br dd, J 10,5, 9,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,03 (1H, br s, $COC\underline{H}NH_2$), 3,28 (3H, s, NCH_3), 2,36-2,28 (1H, m, $CHC\underline{H}(CH_3)_2$), 1,05-1,02 (6H, m, $CH(C\underline{H}_3)_2$); *m/z*: 585 $[M+H]^+$.

Ácido (*S*)-4-((3-((5-metil-4-oxo-3-(4-fenoxipicolinamido)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-7-il)etinil)oxetan-3-il)oxi)-4-oxobutanoico sal 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol (I-165).



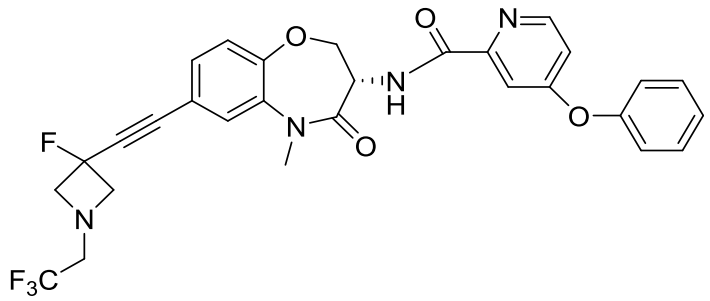
^{1}H nmr (400 MHz, D_6-DMSO) δ 8,87 (1H, d, J 8,0 Hz, NH), 8,56 (1H, d, J 6,0 Hz, pyH-6), 7,60 (1H, d, J 2,0 Hz, pyH-3), 7,51-7,46 (2H, m, 2H de C_6H_5), 7,36 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-8), 7,33-7,30 (2H, m, 1H de C_6H_5, oxobenzoxazapinaH-6), 7,23 (1H, d, J 8,0 Hz, oxobenzaxazapineH-9), 7,21-7,18 (3H, m, 2H de C_6H_5, pyH-5), 4,85 (2H, d, J 7,5 Hz, 2H de oxetanH-2, H-4), 4,81 (1H, dt, J 11,5, 7,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4,78 (2H, d, J 7,5 Hz, 2H de oxetanH-2, H-4), 4,57 (1H, dd, J 11,5, 10,0 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,45 (1H, dd, J 10,0, 7,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 3,42-3,16 (6H, br s, $C(C\underline{H}_2OH)_3$), 3,30 (3H, s, NCH_3), 2,56 (2H, dd, J 7,0, 6,0 Hz, 2H de $COCH_2CH_2CO$), 2,43 (2H, dd, J 7,0, 6,0 Hz, 2H de $COCH_2CH_2CO$); *m/z*: 586 $[M+H]^+$.

(*S*)-*N*-(7-((3-fluoro-1-isopropilazetidin-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida (I-166).



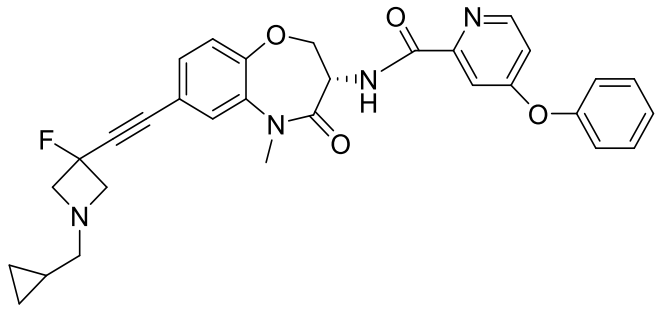
^{1}H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,86 (1H, d, J 7,0 Hz, NH), 8,44 (1H, d, J 5,5 Hz, pyH-6), 7,61 (1H, d, J 2,5 Hz, pyH-3), 7,42 (2H, dd, J 8,0, 7,5 Hz, 2H de C_6H_5), 7,35-7,33 (2H, m, oxobenzoxazapinaH-6, H-8), 7,27-7,23 (1H, m, 1H de C_6H_5), 7,14 (1H, d, J 8,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 7,07 (2H, d, J 7,5 Hz, 2H de C_6H_5), 6,95 (1H, dd, J 5,5, 2,5 Hz, pyH-5), 5,03 (1H, dt, J Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4,72 (1H, dd, J Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,31 (1H, dd, J Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 3,73 (2H, dd, J 15,5, 9,0 Hz, 2H de azetidinaH-2, H-4), 3,53 (2H, dd, J 20,5, 9,5 Hz, 2H de azetidinaH-2, H-4), 3,43 (3H, s, NCH_3), 2,45 (1H, q, J 6,0 Hz, $NC\underline{H}(CH_3)_2$), 0,99 (6H, d, J 6,0 Hz, $CH(C\underline{H}_3)_2$); ^{19}F nmr (380 MHz, $CDCl_3$) δ -139,3; *m/z*: 529 $[M+H]^+$.

(*S*)-*N*-(7-((3-fluoro-1-(2,2,2-trifluoroetil)azetidin-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida (I-168).



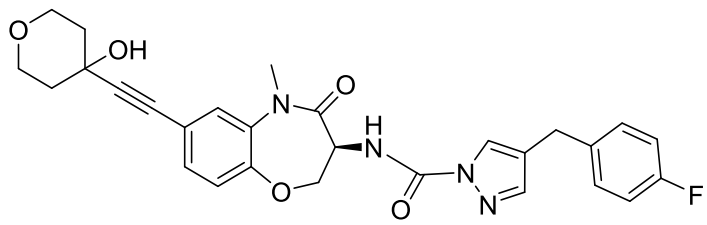
^{1}H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,86 (1H, d, J 7,5 Hz, NH), 8,44 (1H, d, J 5,5 Hz, pyH-6), 7,61 (1H, d, J 2,5 Hz, pyH-3), 7,44-7,40 (2H, m, 2H de C_6H_5), 7,35-7,33 (2H, m, oxobenzoxazapinaH-6, H-8), 7,27-7,24 (1H, m, 1H de C_6H_5), 7,16 (1H, d, J 9,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 7,08-7,06 (2H, m, 2H de C_6H_5), 6,95 (1H, dd, J 5,5, 2,5 Hz, pyH-5), 5,03 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4,72 (1H, dd, J 9,5, 7,0 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,32 (1H, dd, J 11,0, 9,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 3,94 (2H, dd, J 16,5, 9,5 Hz, 2H de azetidinaH-2, H-4), 3,88 (2H, dd, J 10,0, 9,5 Hz, 2H de azetidinaH-2, H-4), 3,44 (3H, s, NCH_3), 3,15 (2H, q, J 9,0 Hz, NCH_2CF_3); ^{19}F nmr (380 MHz, $CDCl_3$) δ -71,0, -138,8; *m/z*: 569 $[M+H]^+$.

(*S*)-*N*-(7-((1-(ciclopropilmetil)-3-fluoroazetidin-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida (I-169).



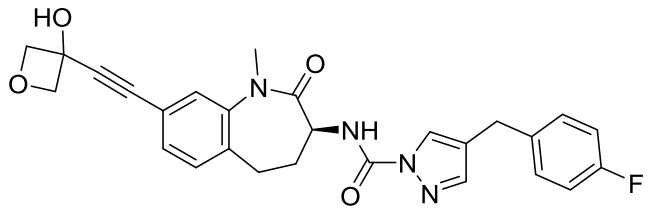
^{1}H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,86 (1H, d, J 7,0 Hz, NH), 8,44 (1H, d, J 5,5 Hz, pyH-6), 7,61 (1H, d, J 2,5 Hz, pyH-3), 7,44-7,39 (2H, m, 2H de C_6H_5), 7,36-7,33 (2H, m, oxobenzoxazapinaH-6, H-8), 7,28-7,24 (1H, m, 1H de C_6H_5), 7,15 (1H, d, J 8,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 7,09-7,06 (2H, m, 2H de C_6H_5), 6,95 (1H, dd, J 5,5, 2,5 Hz, pyH-5), 5,03 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4,73 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,31 (1H, dd, J 11,0, 9,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 3,88-3,80 (2H, m, 2H de azetidinaH-2, H-4), 3,62 (2H, dd, J 9,5, 8,5 Hz, 2H de azetidinaH-2, H-4), 3,43 (3H, s, NCH_3), 2,48 (2H, d, J Hz, NCH2cPr), 0,89-0,84 (1H, cPrH-1), 0,53-0,48 (2H, m, 2H de cPrH-2, H-3), 0,17-0,13 (2H, m, 2H de cPrH-2, H-3); ^{19}F nmr (380 MHz, $CDCl_3$) δ -139,1; *m/z*: 541 $[M+H]^+$.

(*S*)-4-(4-fluorobencil)-*N*-(7-((4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-pirazol-1-carboxamida (I-175).



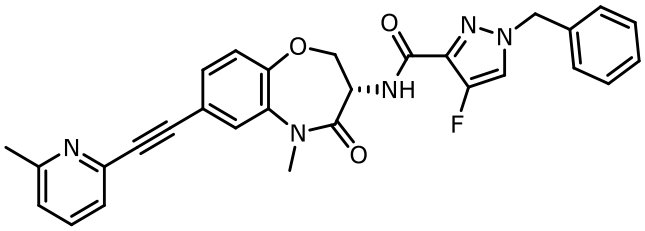
^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,96 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,85 (t, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,34 – 7,27 (m, 2H), 7,18 – 7,08 (m, 3H), 7,03 – 6,92 (m, 2H), 4,88 (dt, *J* = 11,3, 7,3 Hz, 1H), 4,69 (dd, *J* = 9,8, 7,3 Hz, 1H), 4,32 (dd, *J* = 11,3, 9,8 Hz, 1H), 3,96 (dt, *J* = 11,9, 4,5 Hz, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,72 (ddd, *J* = 11,8, 8,9, 3,0 Hz, 2H), 3,43 (s, 3H), 2,14 (s, 1H), 2,06 – 2,01 (m, 2H), 1,90 (ddd, *J* = 13,0, 9,0, 3,9 Hz, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, Cloroformo-*d*) δ -116,72 (ddd, *J* = 13,9, 8,9, 5,3 Hz). LC/MS: pureza 99 %, MS (m/e) 519 (MH+).

(S)-4-(4-fluorobencil)-N-(8-((3-hidroxioxetan-3-il)etinil)-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-1H-pirazol-1-carboxamida (I-178)



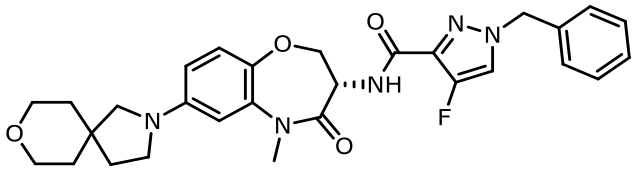
Ruta 3. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,97 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,85 (q, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,35 – 7,30 (m, 2H), 7,19 – 7,08 (m, 3H), 7,02 – 6,92 (m, 2H), 4,94 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 4,91 – 4,83 (m, 1H), 4,80 (dd, *J* = 6,6, 0,9 Hz, 2H), 4,70 (dd, *J* = 9,8, 7,2 Hz, 1H), 4,33 (dd, *J* = 11,3, 9,8 Hz, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,43 (s, 3H), 2,60 (s, 1H). LC/MS: pureza 94 %, MS (m/e) 491 $(M+H)^{+}$.

(*S*)-1-Bencil-4-fluoro-*N*-(5-metil-7-((6-metilpiridin-2-il)etinil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-pirazol-3-carboxamida (I-179).



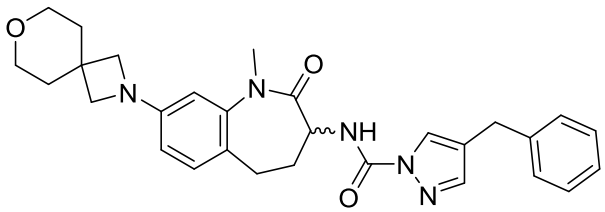
^{1}H NMR (400 MHz, *CDCl$_3$*) δ 7,63 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,61 – 7,56 (m, 1H), 7,50 – 7,44 (m, 2H), 7,37 (d, *J* = 7,0 Hz, 4H), 7,22 (dd, *J* = 12,4, 6,2 Hz, 3H), 7,20 – 7,11 (m, 2H), 5,23 (s, 2H), 5,08 (dt, *J* = 12,6, 7,0 Hz, 1H), 4,81 (dd, *J* = 9,7, 7,0 Hz, 1H), 4,29 (t, *J* = 10,4 Hz, 1H), 3,45 (d, *J* = 1,6 Hz, 3H), 2,60 (d, *J* = 1,6 Hz, 3H). HRMS (TOFMS ES+) masa exacta $C_{29}H_{24}FN_5O_3$ 509,1863, encontrado 510,1930.

(*S*)-1-Bencil-4-fluoro-*N*-(5-metil-4-oxo-7-(8-oxa-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-pirazol-3-carboxamida (I-181).



MS (ESI, *m/e*) Calculado 533,2438; Encontrado 534,1 $[M+H]^+$.

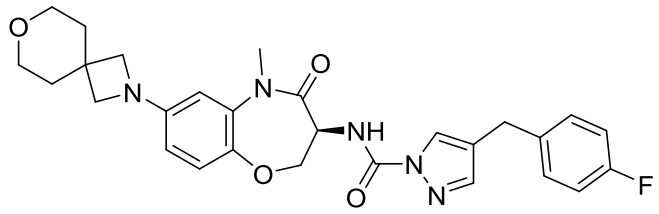
(±)-4-Bencil-*N*-(1-metil-2-oxo-8-(7-oxa-2-azaspiro[3.5]nonan-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepin-3-il)-1-pirazol-1-carboxamida (versión racémica de I-182)



Ruta 1. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-*d*$_4$) δ 7,87 (q, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,31 – 7,23 (m, 2H), 7,26 – 7,14 (m, 3H), 7,10 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,45 – 6,35 (m, 2H), 4,38 (dd,

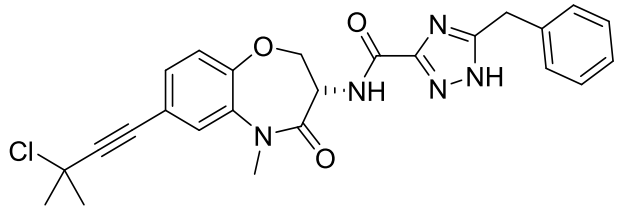
J = 11,4, 7,7 Hz, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,66 (d, *J* = 4,3 Hz, 8H), 3,37 (s, 3H), 2,74 (td, *J* = 13,3, 7,6 Hz, 1H), 2,63 – 2,42 (m, 2H), 2,15 – 1,98 (m, 1H), 1,87 – 1,80 (m, 4H). LC/MS: pureza 99 %, MS (m/e) 500 $(M+H)^+$.

(*S*)-4-(4-fluorobencil)-*N*-(5-metil-4-oxo-7-(7-oxa-2-azaspiro[3.5]nonan-2-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-pirazol-1-carboxamida (I-184)



Ruta 2. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,96 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,85 (q, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,17 – 7,08 (m, 2H), 7,07 – 6,92 (m, 3H), 6,28 (dd, *J* = 8,6, 2,7 Hz, 1H), 6,21 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 4,90 (dt, *J* = 11,0, 7,5 Hz, 1H), 4,61 (dd, *J* = 9,7, 7,6 Hz, 1H), 4,20 (dd, *J* = 11,1, 9,8 Hz, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,71 – 3,61 (m, 8H), 3,40 (s, 3H), 1,86 (t, *J* = 5,3 Hz, 4H). LC/MS: pureza 97 %, MS (m/e) 520 $(M+H)^+$.

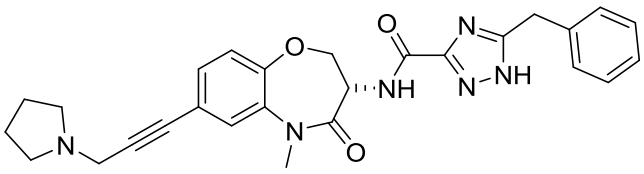
(*S*)-5-bencil-*N*-(7-(3-cloro-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida (I-187)



^{1}H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,09 (1H, d, J 7,5 Hz, NH), 7,41-7,39 (2H, m, oxobenzoxazapinaH-6, H-8), 7,29-7,22 (5H, m, C_6H_5), 7,15 (1H, d, J 9,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 6,31 (1H, s, CH=CCl), 5,05 (1H, dt, J 11,5, 7,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4,67 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,28 (1H, dd, J 11,0, 10,0 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,14 (2H, s, $C\underline{H}_2C_6H_5$), 3,43 (3H,

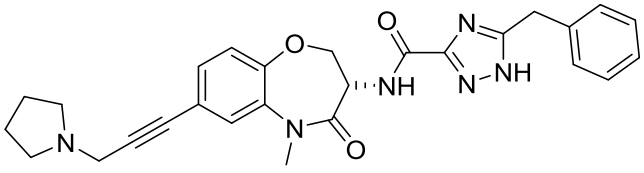
s, NCH_3), 1,57 (6H, s, $C(CH_3)_2OH$); ^{13}C nmr (100 MHz, $CDCl_3$) δ 168,7, 158,9, 158,4, 154,3, 150,2, 136,5, 135,9, 135,7, 135,7, 130,1, 128,9, 128,8, 127,2, 125,8, 122,8, 121,8, 77,2, 71,2, 49,1, 35,6, 33,2, 29,4; *m/z*: 480, 478 $[M+H-H_2O]^+$; *m/z*: 496, 494 $[M-H]^-$ (encontrado $[M+H]^+$, 496,1743, $C_{25}H_{26}ClN_5O_4$ requiere $[M+H]^+$ 496,1746).

(*S*)-5-bencil-*N*-(5-metil-4-oxo-7-(3-(pirrolidin-1-il)prop-1-in-1-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida (I-188)



^1H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,07 (1H, d, J 7,5 Hz, NH), 7,28-7,20 (7H, m, oxobenzoxazapinaH-6, H-8, C_6H_5), 7,09 (1H, d, J 9,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 5,02 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4,66 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,26 (1H, dd, J 11,0, 10,0 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,14 (2H, s, $C\underline{H}_2C_6H_5$), 3,62 (2H, s, CCH_2N), 3,38 (3H, s, NCH_3), 2,73-2,70 (4H, m, 4H de pirrolidina), 1,86-1,82 (4H, m, 4H de pirrolidina); *m/z*: 485 $[M+H]^+$ (encontrado $[M+H]^+$, 485,2322, $C_{27}H_{28}N_6O_3$ requiere $[M+H]^+$ 485,2296).

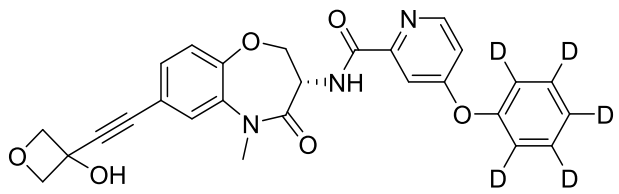
(*S*)-5-bencil-*N*-(5-metil-7-(3-morfolinoprop-1-in-1-il)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida (I-189)



^1H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,08 (1H, d, J 7,0 Hz, NH), 7,29-7,7,27 (2H, m, oxobenzoxazapinaH-6, H-8), 7,25-7,18 (5H, m, C_6H_5), 7,10 (1H, d, J 9,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 5,02 (1H, dt, J 11,0, 7,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4,65 (1H,

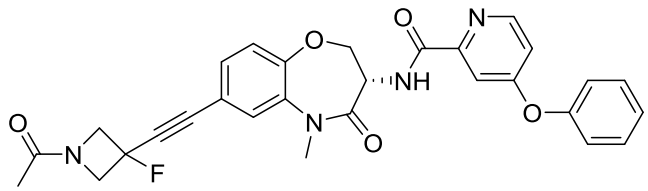
dd, J 9,5, 7,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,27 (1H, t, J 10,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,13 (2H, s, $C\underline{H}_2C_6H_5$), 3,78, 3,76 (4H, 2d AB sistema, J 4,5 Hz, 4H de morfolina), 3,50 (2H, s, CCH_2N), 3,39 (3H, s, NCH_3), 2,65, 2,63 (4H, 2d AB system, J 4,5 Hz, 4H de morfolina); *m/z*: 501 $[M+H]^+$ (encontrado $[M+H]^+$, 501,2245, $C_{27}H_{28}N_6O_4$ requiere $[M+H]^+$ 501,2245).

(S)-N-(7-((3-hidroxioxetan-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-(fenoxi-d5)picolinamida (I-190)



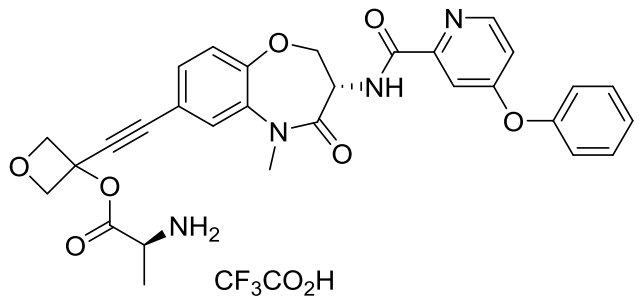
^{1}H nmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,86 (1H, d, J 7,5 Hz, NH), 8,44 (1H, d, J 6,0 Hz, pyH-6), 7,61 (1H, d, J 2,5 Hz, pyH-3), 7,32-7,29 (2H, m, oxobenzoxazapinaH-6, H-8), 7,14 (1H, d, J 9,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 6,94 (1H, dd, J 5,5, 2,5 Hz, pyH-5), 5,03 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4,92 (2H, dd, J 6,5, 4,0 Hz, 2H de oxetanH-2, H-4), 4,78 (2H, dd, J 6,5, 1,0 Hz, 2H de oxetanH-2, H-4), 4,71 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,31 (1H, dd, J 11,0, 9,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapina), 3,42 (3H, s, NCH_3), 3,16 (1H, s, OH); *m/z*: 491 $[M+H]^+$ (encontrado $[M+H]^+$, 491.xxxx, $C_{27}H_{18}D_5N_3O_6$ requiere $[M+H]^+$ 491,1973).

(S)-N-(7-((1-acetil-3-fluoroazetidin-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida (I-191)



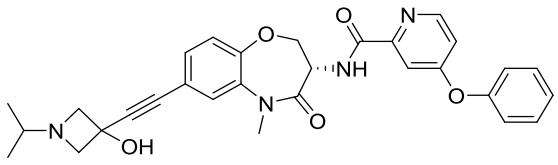
m/z: 529 $[M+H]^+$.

Sal de ácido trifluoroacético 3-(((*S*)-5-metil-4-oxo-3-(4-fenoxipicolinamido)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-7-il)etinil)oxetan-3-il *L*-alaninato (I-194)



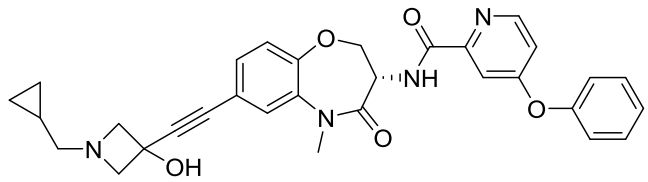
m/z: 557 $[M+H]^+$.

(S)-N-(7-((3-hidroxi-1-isopropilazetidin-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida (I-195)



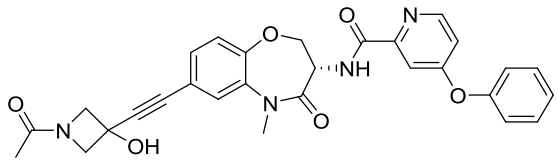
m/z: 527 $[M+H]^+$.

(S)-N-(7-((1-(ciclopropilmetil)-3-hidroxiazetidin-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida (I-196)



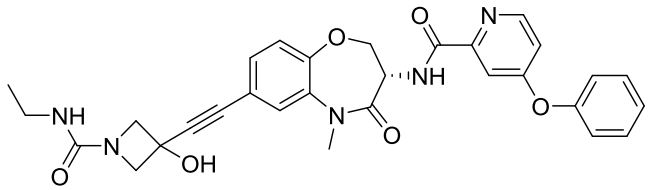
m/z: 539 $[M+H]^+$.

(S)-N-(7-((1-acetil-3-hidroxiazetidin-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida (I-197)



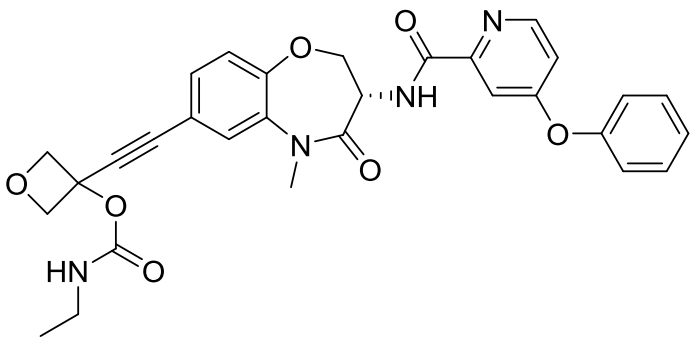
m/z: 527 $[M+H]^+$.

(S)-N-(7-((1-(etilcarbamoil)-3-hidroxiazetidin-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida (I-198)



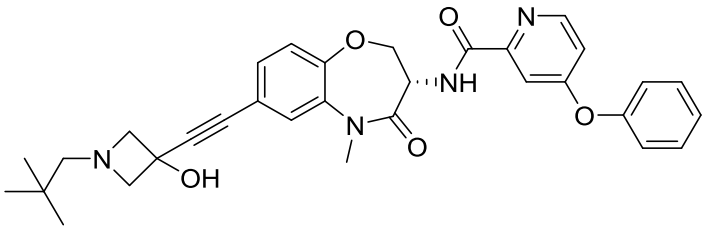
m/z: 556 $[M+H]^+$.

(S)-3-((5-metil-4-oxo-3-(4-fenoxipicolinamido)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-il)etinil)oxetan-3-il etilcarbamato (I-199)



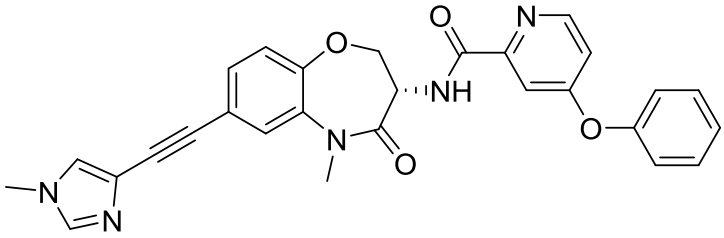
m/z: 557 [M+H.

(S)-N-(7-((3-hidroxi-1-neopentilazetidin-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida (I-200)



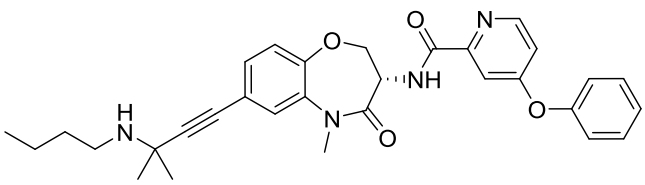
m/z: 555 $[M+H]^+$, 278 $[2M+H]^+$.

(S)-N-(5-metil-7-((1-metil-1H-imidazol-4-il)etinil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida (I-203)



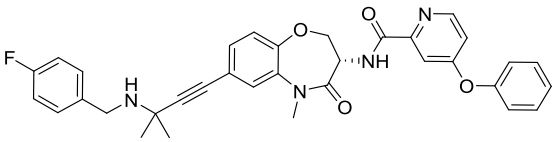
LCMS: Pureza 96 %, *m/z*: 494 $[M+H]^+$.

(S)-N-(7-(3-(butilamino)-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida (I-204)



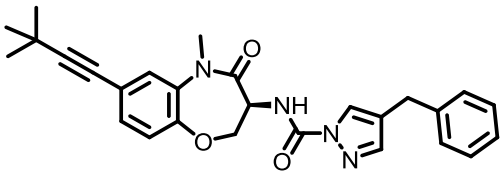
LCMS: Pureza 98 %, *m/z*: 527 $[M+H]^+$.

(S)-N-(7-(3-((4-fluorobencil)amino)-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida (I-205)



LCMS: Pureza 97 %, *m/z*: 579 $[M+H]^+$.

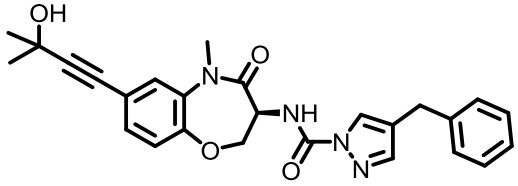
(*S*)-4-Bencil-*N*-(7-(3,3-dimetilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-pirazol-1-carboxamida (I-212)



Ruta 1. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,96 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,86 (q, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,33 – 7,14 (m, 7H), 7,13 – 7,06 (m, 1H), 4,86 (dt, *J* = 11,2, 7,3 Hz, 1H), 4,67 (dd, *J* = 9,7, 7,3 Hz, 1H), 4,34 – 4,24 (m, 1H), 3,81 (s, 2H), 3,42 (s, 3H), 1,32 (s, 9H).

LC/MS: pureza 99 %, MS (m/e) 457 $(M+H)^+$.

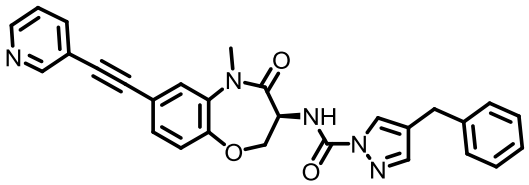
(*S*)-4-Bencil-*N*-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-pirazol-1-carboxamida (I-213).



Ruta 1. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,97 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,86 (q, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,33 – 7,25 (m, 4H), 7,25 – 7,09 (m, 4H), 4,87 (dt, *J* = 11,2, 7,3 Hz, 1H), 4,69 (dd, *J* = 9,8, 7,3 Hz, 1H), 4,31 (dd, *J* = 11,3, 9,8 Hz, 1H), 3,81 (s, 2H), 3,42 (s, 3H), 1,63 (s, 6H).

LC/MS: pureza 99 %, MS (m/e) 459 $(M+H)^{+}$.

(*S*)-4-Bencil-*N*-(5-metil-4-oxo-7-(piridin-3-iletinil)-2,3,4,5-

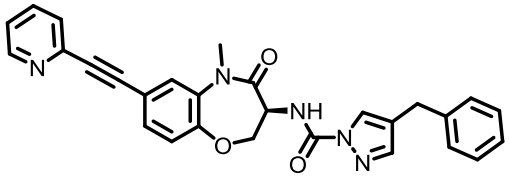


tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-pirazol-1-carboxamida (I-214)

Ruta 3. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloruro de metileno-d_2) δ 8,78 (s, 1H), 8,60 – 8,51 (m, 1H), 7,94 – 7,84 (m, 3H), 7,53 – 7,47 (m, 2H), 7,49 – 7,42 (m, 2H), 7,37 (dd, *J* = 8,0, 5,0 Hz, 1H), 7,34 – 7,26 (m, 2H), 7,22 (t, *J* = 7,9 Hz, 3H), 4,91 (dt, *J* = 11,2, 7,1 Hz, 1H), 4,73 (ddd, *J* = 9,8, 7,2, 0,9 Hz, 1H), 4,34 (app ddd, *J* = 10,9, 9,8, 0,9 Hz, 1H), 3,84 (s, 2H), 3,45 (s, 3H).

LC/MS: pureza 99 %, MS (m/e) 478 $(M+H)^{+}$.

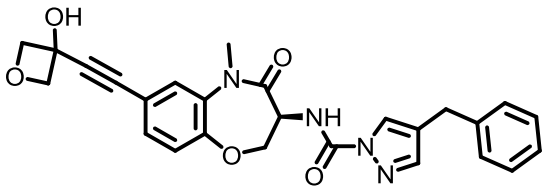
(*S*)-4-Bencil-*N*-(5-metil-4-oxo-7-(piridin-2-iletinil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-pirazol-1-carboxamida (I-215).



Ruta 3. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloruro de metileno-d_2) δ 8,65 – 8,56 (m, 1H), 7,91 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,72 (td, *J* = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,60 – 7,44 (m, 4H), 7,36 – 7,15 (m, 7H), 4,91 (dt, *J* = 11,3, 7,1 Hz, 1H), 4,74 (dd, *J* = 9,8, 7,2 Hz, 1H), 4,34 (dd, *J* = 11,2, 9,8 Hz, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,45 (s, 3H).

LC/MS: pureza 96 %, MS (m/e) 478 $(M+H)^+$.

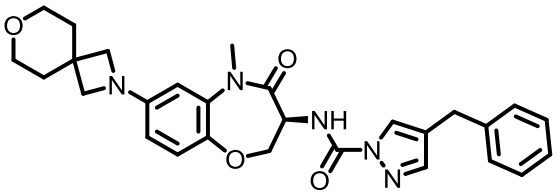
(*S*)-4-Bencil-*N*-(7-((3-hidroxioxetan-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-pirazol-1-carboxamida (I-216).



Ruta 3. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,97 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,86 (q, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,35 – 7,25 (m, 4H), 7,29 – 7,17 (m, 1H), 7,21 – 7,12 (m, 3H), 4,97 – 4,83 (m, 3H), 4,80 (dt, *J* = 6,5, 0,8 Hz, 2H), 4,69 (dd, *J* = 9,8, 7,3 Hz, 1H), 4,33 (dd, *J* = 11,3, 9,8 Hz, 1H), 3,81 (s, 2H), 3,42 (s, 3H), 2,92 (s, 1H).

LC/MS: pureza 99 %, MS (m/e) 473 $(M+H)^+$.

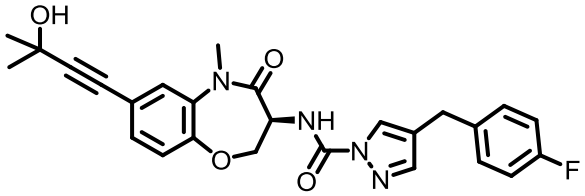
(*S*)-4-Bencil-*N*-(5-metil-4-oxo-7-(7-oxa-2-azaspiro[3.5]nonan-2-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-pirazol-1-carboxamida (I-217)



Ruta 1. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,95 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,86 (t, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,33 – 7,25 (m, 2H), 7,25 – 7,12 (m, 3H), 7,03 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,28 (dd, *J* = 8,7, 2,7 Hz, 1H), 6,21 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 4,90 (dt, *J* = 11,1, 7,6 Hz, 1H), 4,61 (dd, *J* = 9,7, 7,6 Hz, 1H), 4,20 (dd, *J* = 11,0, 9,8 Hz, 1H), 3,81 (s, 2H), 3,73 – 3,60 (m, 8H), 3,40 (s, 3H), 1,86 (t, *J* = 5,2 Hz, 4H).

LC/MS: pureza 99 %, MS (m/e) 502 $(M+H)^{+}$.

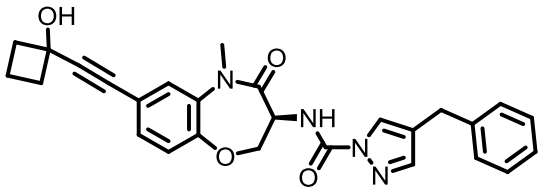
(*S*)-4-(4-fluorobencil)-*N*-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-pirazol-1-carboxamida (I-218).



Ruta 3. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,97 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,85 (q, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,32 – 7,25 (m, 2H), 7,16 – 7,08 (m, 3H), 7,02 – 6,92 (m, 2H), 4,87 (dt, *J* = 11,2, 7,3 Hz, 1H), 4,73 – 4,64 (m, 1H), 4,31 (dd, *J* = 11,3, 9,7 Hz, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,42 (s, 3H), 2,02 (s, 1H), 1,63 (s, 6H).

LC/MS: pureza 99 %, MS (m/e) 459 $(M-H_2O+H)^{+}$.

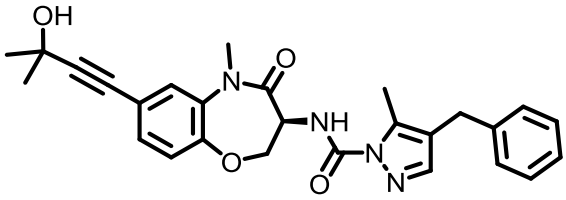
(*S*)-4-Bencil-*N*-(7-((1-hidroxiciclobutil)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-pirazol-1-carboxamida (I-219)



Ruta 3. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,97 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,86 (q, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,34 – 7,25 (m, 4H), 7,25 – 7,17 (m, 1H), 7,18 (dt, *J* = 1,3, 0,6 Hz, 1H), 7,20 – 7,10 (m, 2H), 4,88 (dt, *J* = 11,3, 7,3 Hz, 1H), 4,69 (dd, *J* = 9,8, 7,3 Hz, 1H), 4,32 (dd, *J* = 11,3, 9,8 Hz, 1H), 3,81 (s, 2H), 3,43 (s, 3H), 2,60 – 2,48 (m, 2H), 2,41 – 2,29 (m, 2H), 2,25 (s, 1H), 1,97 – 1,82 (m, 2H).

LC/MS: pureza 99 %, MS (m/e) 471 $(M+H)^{+}$.

(*S*)-4-Bencil-*N*-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-

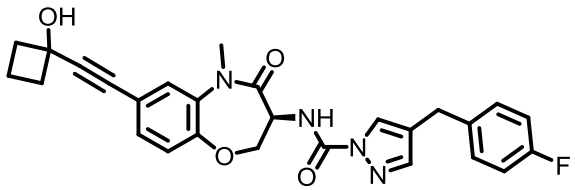


tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-5-metil-1*H*-pirazol-1-carboxamida (I-220)

Ruta 3. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,90 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,32 – 7,24 (m, 4H), 7,24 – 7,16 (m, 1H), 7,20 – 7,09 (m, 3H), 4,88 (dt, *J* = 11,3, 7,3 Hz, 1H), 4,68 (dd, *J* = 9,8, 7,3 Hz, 1H), 4,31 (dd, *J* = 11,3, 9,8 Hz, 1H), 3,73 (s, 2H), 3,42 (s, 3H), 2,15 (app s, 3H), 1,63 (s, 6H).

LC/MS: pureza 96 %, MS (m/e) 473 $(M+H)^{+}$.

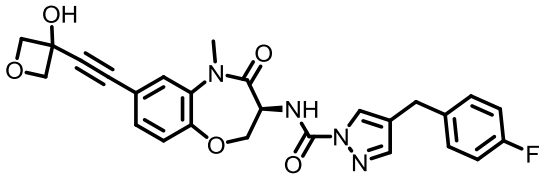
(*S*)-4-(4-Fluorobencil)-*N*-(7-((1-hidroxiciclobutil)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-pirazol-1-carboxamida (I-221)



Ruta 3. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,97 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,31 (dq, *J* = 4,6, 2,0 Hz, 2H), 7,17 – 7,09 (m, 3H), 7,03 – 6,93 (m, 2H), 4,88 (dt, *J* = 11,2, 7,2 Hz, 1H), 4,69 (dd, *J* = 9,8, 7,3 Hz, 1H), 4,32 (dd, *J* = 11,3, 9,8 Hz, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,43 (s, 3H), 2,60 – 2,49 (m, 1H), 2,57 – 2,50 (m, 2H), 2,36 (qd, *J* = 9,2, 2,7 Hz, 2H), 2,24 (br s, 1H), 1,96 – 1,85 (m, 2H).

LC/MS: pureza 99 %, MS (m/e) 489 $(M+H)^{+}$.

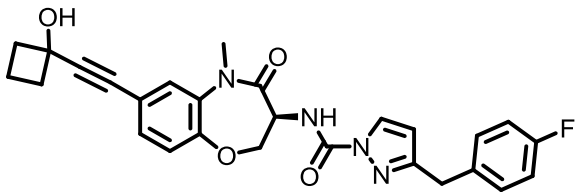
(*S*)-4-(4-Fluorobencil)-*N*-(7-((3-hidroxioxetan-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-pirazol-1-carboxamida (I-222)



Ruta 3. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,97 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,85 (q, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,35 – 7,30 (m, 2H), 7,19 – 7,08 (m, 3H), 7,02 – 6,92 (m, 2H), 4,94 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 4,91 – 4,83 (m, 1H), 4,80 (dd, *J* = 6,6, 0,9 Hz, 2H), 4,70 (dd, *J* = 9,8, 7,2 Hz, 1H), 4,33 (dd, *J* = 11,3, 9,8 Hz, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,43 (s, 3H), 2,60 (s, 1H).

LC/MS: pureza 94 %, MS (m/e) 491 $(M+H)^{+}$.

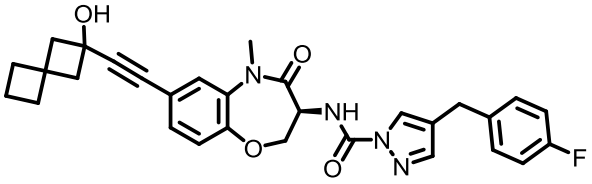
(*S*)-3-(4-Fluorobencil)-*N*-(7-((1-hidroxiciclobutil)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-pirazol-1-carboxamida (I-223)



Ruta 3. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,04 – 7,97 (app m, 2H), 7,35 – 7,28 (m, 2H), 7,24 – 7,16 (m, 2H), 7,20 – 7,11 (m, 1H), 7,04 – 6,93 (m, 2H), 6,10 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 4,91 (dt, *J* = 11,3, 7,2 Hz, 1H), 4,72 (dd, *J* = 9,7, 7,3 Hz, 1H), 4,35 (dd, *J* = 11,3, 9,7 Hz, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,45 (s, 3H), 2,60 – 2,49 (m, 2H), 2,36 (dt, *J* = 12,2, 9,2 Hz, 2H), 1,97 – 1,82 (m, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, Cloroformo-*d*) δ -116,69 (ddd, *J* = 14,2, 8,9, 5,4 Hz).

LC/MS: pureza 97 %, MS (m/e) 511 $(M+Na)^{+}$.

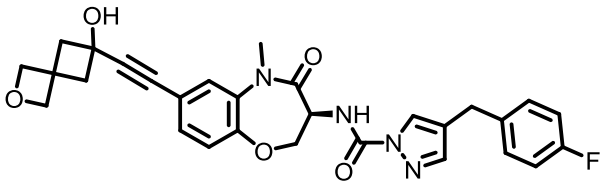
(*S*)-4-(4-Fluorobencil)-*N*-(7-((2-hidroxispiro[3.3]heptan-2-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-pirazol-1-carboxamida (I-224).



Ruta 3. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,96 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,84 (q, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,31 – 7,24 (m, 2H), 7,17 – 7,07 (m, 3H), 7,02 – 6,92 (m, 2H), 4,87 (dt, *J* = 11,3, 7,3 Hz, 1H), 4,68 (dd, *J* = 9,8, 7,3 Hz, 1H), 4,31 (dd, *J* = 11,3, 9,8 Hz, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,41 (s, 3H), 2,66 – 2,57 (m, 2H), 2,39 – 2,29 (m, 2H), 2,20 – 2,12 (m, 3H), 2,05 (dd, *J* = 8,1, 6,9 Hz, 2H), 1,92 – 1,80 (m, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, Cloroformo-*d*) δ -116,74 (ddd, *J* = 14,2, 8,7, 5,5 Hz).

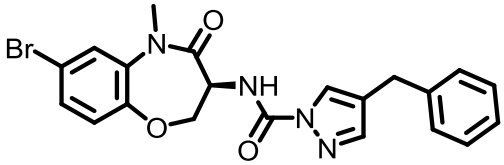
LC/MS: pureza 94 %, MS (m/e) 529 $(M+H)^{+}$.

(*S*)-4-(4-Fluorobencil)-*N*-(7-((6-hidroxi-2-oxaspiro[3.3]heptan-6-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-pirazol-1-carboxamida (I-225)



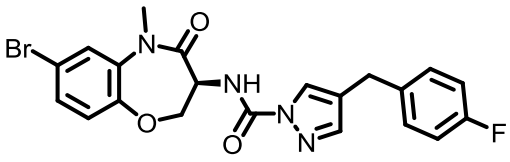
Ruta 3. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloruro de metileno-d_2) δ 7,87 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,34 – 7,24 (m, 2H), 7,21 – 7,12 (m, 3H), 7,04 – 6,93 (m, 2H), 4,85 (dt, *J* = 11,2, 7,2 Hz, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,73 – 4,66 (m, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,30 (dd, *J* = 11,3, 9,8 Hz, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,39 (s, 3H), 2,84 – 2,74 (m, 2H), 2,55 – 2,46 (m, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, cloruro de metileno-d_2) δ -117,74 (ddd, *J* = 14,3, 9,0, 5,4 Hz).
LC/MS: pureza 99 %, MS (m/e) 531 $(M+H)^+$.

(*S*)-4-Bencil-*N*-(7-bromo-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-pirazol-1-carboxamida (I-228)



Ruta 1. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,95 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,86 (q, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,39 – 7,33 (m, 2H), 7,33 – 7,14 (m, 6H), 7,08 (dd, *J* = 8,1, 0,8 Hz, 1H), 4,89 (dt, *J* = 11,3, 7,3 Hz, 1H), 4,72 – 4,63 (m, 1H), 4,35 – 4,25 (m, 1H), 3,81 (s, 2H), 3,42 (s, 3H).
LC/MS: pureza 99 %, MS (m/e) 456 $(M+H)^+$.

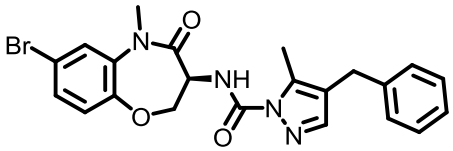
(*S*)-*N*-(7-Bromo-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-4-(4-fluorobencil)-1*H*-pirazol-1-carboxamida (I-229)



Ruta 2. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,95 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,39 – 7,32 (m, 2H), 7,16 – 7,04 (m, 3H), 6,97 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H), 4,89 (dt, *J* = 11,2, 7,3 Hz, 1H), 4,67 (dd, *J* = 9,8, 7,4 Hz, 1H), 4,30 (dd, *J* = 11,3, 9,8 Hz, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,42 (s, 3H).

LC/MS: pureza 96 %, MS (m/e) 474 $(M+H)^+$.

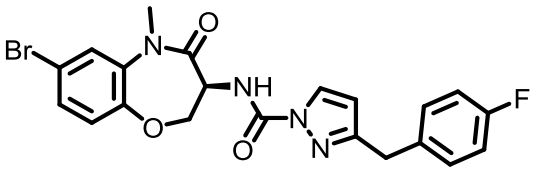
(*S*)-4-Bencil-*N*-(7-bromo-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-5-metil-1*H*-pirazol-1-carboxamida (I-230)



Ruta 2. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,88 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,39 – 7,32 (m, 2H), 7,31 – 7,24 (m, 2H), 7,23 – 7,16 (m, 1H), 7,16 – 7,12 (m, 2H), 7,07 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,89 (dt, *J* = 11,3, 7,4 Hz, 1H), 4,66 (dd, *J* = 9,8, 7,4 Hz, 1H), 4,30 (dd, *J* = 11,3, 9,8 Hz, 1H), 3,73 (s, 2H), 3,42 (s, 3H), 2,15 (s, 3H).

LC/MS: pureza 99 %, MS (m/e) 470 $(M+H)^+$.

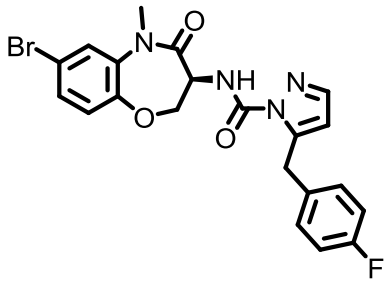
(*S*)-*N*-(7-Bromo-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-3-(4-fluorobencil)-1*H*-pirazol-1-carboxamida (I-231)



Ruta 2. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,16 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,51 – 7,46 (m, 1H), 7,38 – 7,30 (m, 2H), 7,12 (dd, *J* = 8,3, 5,4 Hz, 2H), 7,06 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,96 (t, *J* =

8,5 Hz, 2H), 5,94 (s, 1H), 4,88 (dt, *J* = 11,2, 7,3 Hz, 1H), 4,65 (dd, *J* = 9,8, 7,3 Hz, 1H), 4,30 (app m, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,41 (s, 3H). LC/MS: pureza 94 %, MS (m/e) 474 $(M+H)^+$.

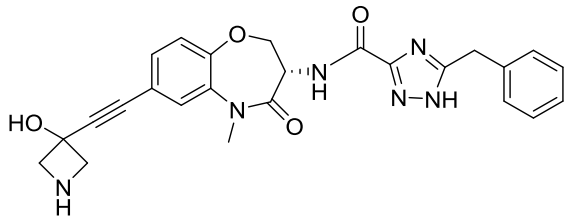
(*S*)-*N*-(7-Bromo-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-5-(4-



fluorobencil)-1*H*-pirazol-1-carboxamida (I-232)

Ruta 2. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,00 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,38 – 7,32 (m, 2H), 7,19 (app dddd, *J* = 8,3, 5,3, 2,1, 1,5 Hz, 2H), 7,08 (dd, *J* = 8,4, 0,4 Hz, 1H), 7,01 – 6,93 (m, 2H), 6,10 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 4,91 (dt, *J* = 11,3, 7,3 Hz, 1H), 4,69 (dd, *J* = 9,8, 7,4 Hz, 1H), 4,33 (dd, *J* = 11,3, 9,8 Hz, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,43 (s, 3H). LC/MS: pureza 95 %, MS (m/e) 474 $(M+H)^+$.

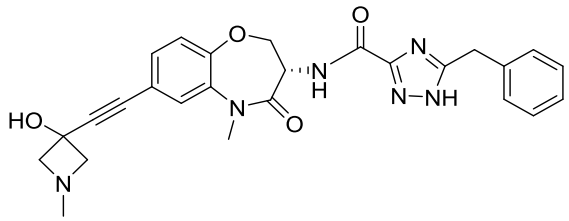
(S)-5-bencil-N-(7-((3-hidroxiazetidin-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (I-233)



1H nmr (400 MHz, CD3OD) δ 7,52 (1H, d, J 2,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-6), 7,39 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-8), 7,32-7,23 (5H, m, C6H5), 7,21 (1H, d, J 8,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 5,02 (1H, dd, J 11,5, 7,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4,60 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,41 (1H, dd, J 11,5, 10,0, Hz, 1H

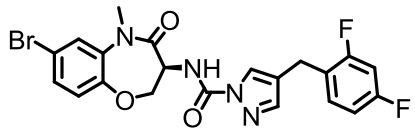
de oxobenzoxazapinaH-2), 4,35 (2H, d, J 11,5 Hz, 2H de azetidinaH-2, H-4), 4,15 (2H, s, CH2C6H5), 4,14 (2H, m, 2H de azetidinaH-2, H-4), 3,40 (3H, s, NCH3); m/z: 473 [M+H]+.

(S)-5-bencil-N-(7-((3-hidroxi-1-metilazetidin-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (I-234)



1H nmr (400 MHz, CD3OD) δ 7,55 (1H, d, J 2,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-6), 7,39 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-8), 7,33-7,24 (5H, m, C6H5), 7,22 (1H, d, J 8,0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 5,00 (1H, dd, J 11,5, 7,5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4,59 (1H, dd, J 10,0, 7,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,44 (1H, dd, J 11,5, 10,0 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4,16 (2H, s, CH2C6H5), 4,15 (2H, d, J 9,5 Hz, 2H de azetidinaH-2, H-4), 3,81 (2H, d, J 10,0 Hz, 2H de azetidinaH-2, H-4), 3,39 (3H, s, CONCH3), 2,74 (3H, s, NCH3); m/z: 487 [M+H]+.

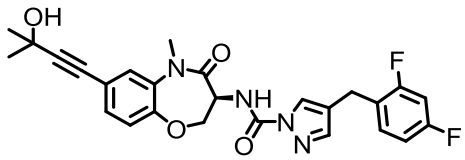
(*S*)-*N*-(7-Bromo-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-4-(2,4-difluorobencil)-1*H*-pirazol-1-carboxamida (I-237).



^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,95 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,39 – 7,30 (m, 2H), 7,15 – 7,03 (m, 2H), 6,84 – 6,74 (m, 2H), 4,88 (dt, *J* = 11,2, 7,3 Hz, 1H), 4,67 (dd, *J* = 9,8, 7,4 Hz, 1H), 4,29 (dd, *J* = 11,3, 9,8 Hz, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,41 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, Cloroformo-*d*) δ 168,51, 162,57 (dd, *J* = 116,5,

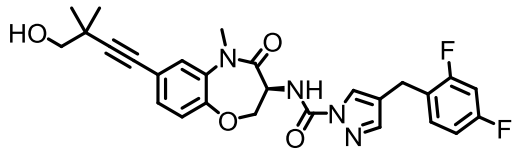
12,0 Hz), 160,84 – 159,36 (m), 149,18 (d, *J* = 5,4 Hz), 143,12, 137,56, 131,08 (dd, *J* = 9,5, 6,1 Hz), 130,71, 126,89, 126,50, 124,58, 123,01 – 122,71 (m), 122,62, 118,23, 111,42 (dd, *J* = 21,1, 3,9 Hz), 104,08 (t, *J* = 25,6 Hz), 77,32, 50,15, 35,65, 23,33. ^{19}F NMR (376 MHz, Cloroformo-*d*) δ -112,35 (p, *J* = 7,6 Hz), -113,80 (q, *J* = 8,5 Hz). LCMS: pureza 97 %, MS (m/z) 491/493 $(M+H)^+$.

(*S*)-4-(2,4-Difluorobencil)-*N*-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-pirazol-1-carboxamida (I-238)



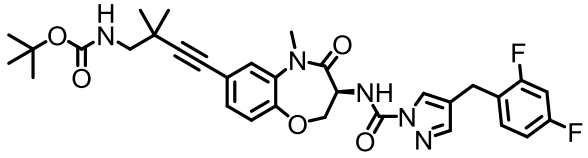
^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,97 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,24 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,12 – 7,04 (m, 2H), 6,77 (t, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,85 (dt, *J* = 11,2, 7,3 Hz, 1H), 4,65 (dd, *J* = 9,8, 7,3 Hz, 1H), 4,29 (dd, *J* = 11,3, 9,8 Hz, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,38 (s, 3H), 1,59 (s, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, Cloroformo-*d*) δ 168,41, 162,40 (dd, *J* = 115,8, 11,9 Hz), 159,94 (dd, *J* = 116,6, 11,8 Hz), 149,80, 149,02, 142,97, 135,99, 131,11 – 130,79 (m), 126,79, 126,49, 123,04, 122,73 (dd, *J* = 16,0, 3,8 Hz), 122,44, 120,49, 111,26 (dd, *J* = 21,0, 3,8 Hz), 103,90 (t, *J* = 25,6 Hz), 94,77, 80,46, 65,45, 49,98, 35,50, 31,38, 23,15. ^{19}F NMR (376 MHz, Cloroformo-*d*) δ -112,33 (p, *J* = 7,7 Hz), -113,78 (q, *J* = 8,4 Hz). LCMS: pureza 95 %, MS (m/z) 495 $(M+H)^+$.

(*S*)-4-(2,4-Difluorobencil)-*N*-(7-(4-hidroxi-3,3-dimetilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-pirazol-1-carboxamida (I-239)



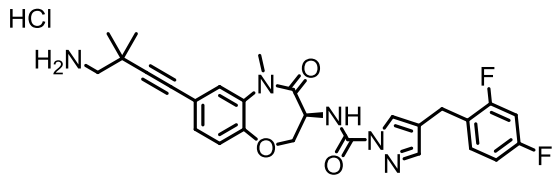
^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,96 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,30 – 7,20 (m, 2H), 7,15 – 7,03 (m, 2H), 6,86 – 6,75 (m, 2H), 4,85 (dt, *J* = 11,2, 7,3 Hz, 1H), 4,67 (dd, *J* = 9,8, 7,3 Hz, 1H), 4,29 (dd, *J* = 11,3, 9,8 Hz, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,50 (s, 2H), 3,41 (s, 3H), 1,30 (s, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, Cloroformo-*d*) δ 168,41, 160,61, 149,59, 148,99, 142,94, 135,95, 131,03, 130,99 – 130,69 (m), 126,75, 126,56, 122,98, 122,89 – 122,56 (m), 122,43, 121,05, 111,27 (dd, *J* = 21,1, 3,8 Hz), 103,93 (t, *J* = 25,6 Hz), 95,38, 80,45, 77,16, 71,55, 49,98, 35,51, 34,81, 25,40, 23,19. ^{19}F NMR (376 MHz, Cloroformo-*d*) δ -112,39 (p, *J* = 7,7 Hz), -113,81 (q, *J* = 8,4 Hz). LCMS: pureza 96 %, MS (m/z) 509 $(M+H)^{+}$.

(*S*)-(4-(3-(4-(2,4-difluorobencil)-1*H*-pirazol-1-carboxamido)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-7-il)-2,2-dimetilbut-3-in-1-il)carbamato de terc-butilo (I-240)



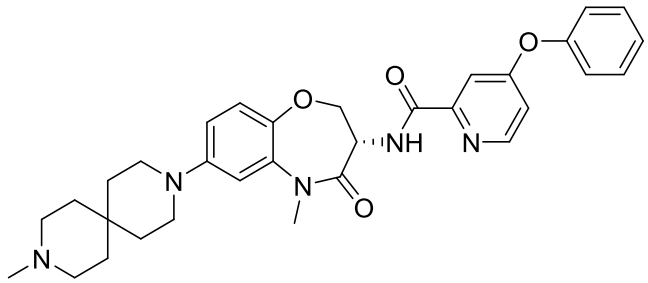
^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,96 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,29 – 7,21 (m, 2H), 7,13 – 7,03 (m, 2H), 6,77 (t, *J* = 8,5 Hz, 2H), 4,92 – 4,79 (m, 1H), 4,65 (dd, *J* = 9,8, 7,3 Hz, 1H), 4,28 (dd, *J* = 11,3, 9,8 Hz, 1H), 3,76 (s, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,19 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,27 (s, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, Cloroformo-*d*) δ 168,40, 162,41 (dd, *J* = 115,8, 11,9 Hz), 159,94 (dd, *J* = 116,5, 11,9 Hz), 156,08, 149,56, 148,97, 142,92, 135,94, 132,27 – 131,80 (m), 131,00, 130,98 – 130,79 (m), 128,49 (d, *J* = 12,1 Hz), 126,74, 126,51, 122,94, 122,86 – 122,58 (m), 122,41, 121,12, 111,25 (dd, *J* = 21,0, 3,7 Hz), 103,90 (t, *J* = 25,6 Hz), 95,80, 79,85, 79,37, 77,10, 50,84, 49,97, 35,49, 33,43, 28,34, 26,44, 23,17. ^{19}F NMR (376 MHz, Cloroformo-*d*) δ -112,37 (p, *J* = 7,5 Hz), -113,81 (q, *J* = 8,5 Hz). LCMS: pureza 98 %, MS (m/z) 508 $(M-Boc+H)^{+}$.

Clorhidrato de (*S*)-*N*-(7-(4-Amino-3,3-dimetilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-4-(2,4-difluorobencil)-1*H*-pirazol-1-carboxamida (I-241)



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8,49 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 8,14 (s, 3H), 7,99 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,38 – 7,27 (m, 2H), 7,24 – 7,11 (m, 2H), 6,99 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,72 – 4,60 (m, 2H), 4,41 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,91 (s, 2H), 1,32 (s, 6H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-*d*6) δ -112,67 – -112,85 (m), -114,02 (q, *J* = 9,0 Hz). LCMS: pureza 98 %, MS (m/z) 508 $(M\text{-}HCl+H)^{+}$.

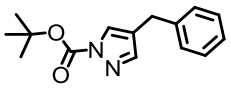
(S)-*N*-(5-Metil-7-(9-metil-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida (II-27)



^{1}H NMR (400 MHz, Cloruro de metileno-d_2) δ 8,74 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 8,48 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,51 – 7,41 (m, 2H), 7,34 – 7,25 (m, 1H), 7,14 – 7,09 (m, 2H), 7,07 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,99 (dd, *J* = 5,6, 2,6 Hz, 1H), 6,80 (dd, *J* = 8,8, 2,9 Hz, 1H), 6,75 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 4,97 (dt, *J* = 11,1, 7,4 Hz, 1H), 4,63 (dd, *J* = 9,7, 7,5 Hz, 1H), 4,16 (dd, *J* = 11,1, 9,7 Hz, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,18 – 3,10 (app m, 4H), 2,41 – 2,34

(app m, 4H), 2,26 (s, 3H), 1,66 – 1,54 (m, 8H). LCMS: pureza 98 %, MS (m/e) 556 $(M+H)^+$.

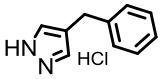
4-bencil-1*H*-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo



^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,82 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,30 (dd, *J* = 8,1, 6,6 Hz, 2H), 7,26 – 7,13 (m, 3H), 3,82 (s, 2H), 1,63 (s, 9H).

LCMS: pureza 96 %, MS (m/e) 282 $(M+Na)^+$

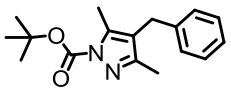
Clorhidrato de 4-Bencil-1*H*-pirazol



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,47 (br s, 2H), 7,65 (s, 2H), 7,36 – 7,04 (m, 5H), 3,79 (s, 2H).

LCMS: pureza 99 %, MS (m/e) 159 $(M-HCl+H)^+$

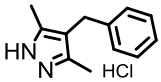
4-bencil-3,5-dimetil-1*H*-pirazol-1-carboxilato de *terc*-Butilo



^{1}H NMR (400 MHz, Cloruro de metileno-d_2) δ 7,31 – 7,23 (m, 2H), 7,22 – 7,14 (m, 1H), 7,14 – 7,07 (m, 2H), 3,74 (s, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,62 (app s, 9H).

LCMS: pureza 97 %, MS (m/e) 309 $(M+Na)^+$

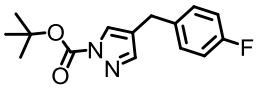
Clorhidrato de 4-Bencill-3,5-dimetil-1*H*-pirazol



^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,33 – 7,24 (m, 2H), 7,27 – 7,18 (m, 1H), 7,08 – 7,00 (m, 2H), 3,78 (s, 2H), 2,37 (s, 6H).

LCMS: pureza 99 %, MS (m/e) 187 $(M-HCl+H)^+$

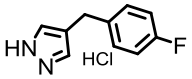
4-(4-fluorobencil)-1*H*-pirazol-1-carboxilato de *terc*-Butilo



^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,81 (q, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,19 – 7,09 (m, 2H), 7,04 – 6,93 (m, 2H), 3,79 (s, 2H), 1,63 (s, 9H).

LCMS: pureza 99 %, MS (m/e) 177 $(M\text{-}Boc+H)^+$

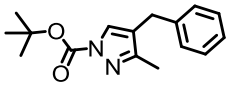
Clorhidrato de 4-(4-Fluorobencil)-1*H*-pirazol



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,85 (s, 2H), 7,64 (s, 2H), 7,29 – 7,14 (m, 2H), 7,14 – 6,97 (m, 2H), 3,78 (s, 2H).

LCMS: pureza 99 %, MS (m/e) 177 $(M\text{-}HCl+H)^+$

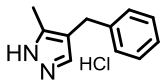
4-bencil-3-metil-*1*H-pirazol-1-carboxilato de *terc*-Butilo



^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,71 (s, 1H), 7,32 – 7,26 (m, 2H), 7,25 – 7,18 (m, 1H), 7,19 – 7,12 (m, 2H), 3,75 (s, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,62 (s, 9H).

LCMS: pureza 98 %, MS (m/e) 295 $(M+Na)^+$

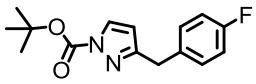
4-Bencil-5-metil-1*H*-pirazol



^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,53 (app s, 1H), 7,36 – 7,27 (m, 2H), 7,29 – 7,21 (m, 1H), 7,15 – 7,08 (m, 2H), 3,81 (s, 2H), 2,42 (s, 3H).

LCMS: pureza 98 %, MS (m/e) 173 $(M\text{-}HCl+H)^+$.

3-(4-fluorobencill)-1*H*-pirazol-1-carboxilato de *terc*-Butilo

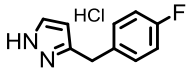


^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,94 (dd, *J* = 2,8, 0,7 Hz, 1H), 7,25 – 7,12 (m, 2H), 7,06 – 6,84 (m, 2H), 6,06 (dd, *J* = 2,8, 0,7 Hz, 1H), 4,00 (s, 2H), 1,64 (d, *J* = 1,1 Hz, 9H).

^{19}F NMR (376 MHz, Cloroformo-*d*) δ -116,79 (ddd, *J* = 14,2, 9,0, 5,3 Hz).

LCMS: pureza 95 %, MS (m/e) 299 $(M+Na)^{+}$

3-(4-Fluorobencil)-1*H*-pirazol



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,88 (br s, 2H), 7,77 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,33 – 7,23 (m, 2H), 7,16 – 7,05 (m, 2H), 6,20 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 3,98 (s, 2H).

LCMS: pureza 96 %, MS (m/e) 177 $(M-HCl+H)^{+}$

Ejemplo 31

En este ejemplo, los compuestos de la descripción se evaluaron mediante el uso de un ensayo bioquímico mediante el uso de la tecnología ADP-Glo™.

Los reactivos ADP-Glo™ (Promega, Madison, WI, EE. UU.) se descongelaron a temperatura ambiente. El reactivo de detección de quinasa se preparó al mezclar amortiguador de detección de quinasa con el sustrato de detección de quinasa liofilizado.

Se preparó un volumen de solución madre de 500 ml de amortiguador de reacción de quinasa 5X al mezclar 1000 µl de $MgCl_2$ 1 M, 500 µl de Tris-HCl 1 M pH 7,4, 0,5 mg/ml (25 mg) de BSA y 3475 µl de H_2O destilada. Se preparó un volumen de

solución madre de trabajo 2X de 3 ml de amortiguador de reacción de quinasa que contenía una concentración final de DTT 100 µM y $MnCl_2$ 4 mm.

Los componentes de la enzima RIPK1 (Rigel Pharmaceuticals, South San Francisco, CA, EE. UU.) se descongelaron en hielo. Se preparó RIPK1 diluido en amortiguador de reacción de quinasa 1X (diluido a partir de amortiguador 2X) a 31 ng/pocillo. Se preparó una solución de ensayo de ATP en solución madre de trabajo 166 µM en amortiguador de reacción de quinasa 1X (diluido a partir de amortiguador 2X).

Los compuestos se diluyeron en serie en DMSO a partir de 250 uM en diluciones de 4 veces y después se diluyeron 1:5 en amortiguador de reacción 2X en una placa de 96 pocillos. Se añadió 1,0 ul de compuesto diluido a una placa de 384 pocillos por duplicado. Se añadieron 2 µl de RIPK1 activa diluida a una placa de 384 pocillos (no añadir a la columna 1) añadir amortiguador rxn 2X a la columna 1. Se combinó AKT (Anaspec, Fremont, CA, EE. UU.) 150 nM con solución madre de trabajo de ATP a igual volumen y se añadieron 2 ul/pocillo a la placa de 384 pocillos. El volumen de reacción final fue 5,0 µl.

La placa se centrifugó rápidamente y la reacción se incubó a 30 °C durante 30 minutos. La adición de 5 µl de ADP-Glo™ terminó la reacción. La placa se centrifugó rápidamente y la reacción se incubó a temperatura ambiente durante 40 minutos. A continuación, se añadió el reactivo de detección de quinasa y se incubó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Las unidades relativas de luz (RLU) de la reacción de quinasa se determinaron por luminiscencia (luminiscencia 0,1 s) mediante el uso de un luminómetro Wallac Victor2 (PerkinElmer, Waltham, MA, EE. UU.).

Los valores de IC_{50} obtenidos a partir de este ejemplo se proporcionan en la Tabla 1.

Tabla 1	
Compuesto	**Quinasa ADP-Glo RIPK1 (IC_{50})**
I-1	0,019
I-2	0,0157
I-3	0,0402
I-4	0,0568
I-5	0,0197
I-6	0,0724
I-7	0,021
I-8	0,0529
I-9	0,1892
I-10	0,0429
I-11	0,0571
I-12	0,052
I-13	0,0539
I-14	0,073
I-15	0,1359
I-16	1,633
I-17	0,4906
I-18	0,1645
I-19	0,1455
I-20	0,1528
I-21	0,077

Tabla 1	
Compuesto	**Quinasa ADP-Glo RIPK1 (IC_{50})**
I-22	0,048
I-23	0,0352
I-24	0,0592
I-25	0,051
I-26	0,0656
I-27	0,1583
I-28	0,0375
I-29	0,0124
I-30	0,0402
I-31	0,0334
I-32	0,0219
I-33	0,0145
I-34	0,0492
I-35	0,0223
I-36	0,0338
I-37	0,0565
I-38	0,068
I-39	0,0364
I-40	0,0887
I-41	0,08
I-42	0,0477
I-43	0,0854
I-44	0,034

Tabla 1	
Compuesto	**Quinasa ADP-Glo RIPK1 (IC_{50})**
I-45	0,0825
I-46	0,0437
I-47	0,0683
I-48	0,0624
I-49	0,0604
I-50	0,0234
I-51	0,0317
I-52	0,0249
I-53	0,034
I-54	0,0269
I-55	0,0337
I-57	0,0215
I-58	0,011
I-59	0,0579
I-60	0,0644
I-61	0,0654
I-62	0,0355
I-63	0,0303
I-64	0,019
I-65	0,0639
I-66	0,0794
I-67	0,0415
I-68	0,0222

Tabla 1	
Compuesto	**Quinasa ADP-Glo RIPK1 (IC_{50})**
I-69	0,0286
I-70	1,155
I-71	0,0217
I-73	0,0429
I-74	0,0518
I-75	0,0546
I-76	0,0449
I-77	0,0327
I-78	0,0334
I-79	0,0347
I-80	0,0206
I-81	0,019
I-82	0,0255
I-83	0,0664
I-84	0,0441
I-85	0,0423
I-86	0,6161
I-87	0,0187
I-88	0,0738
I-89	0,0527
I-90	0,3649
I-91	0,3879
I-92	0,9325

Tabla 1	
Compuesto	**Quinasa ADP-Glo RIPK1 (IC_{50})**
I-93	0,0641
I-94	0,0333
I-95	0,0271
I-96	0,0317
I-97	0,0858
I-98	0,0296
I-99	0,1258
I-100	0,0392
I-101	0,1332
I-102	0,3833
I-103	0,049
I-104	0,581
I-105	0,0312
1-106	0,5819
I-107	0,0231
I-108	0,3137
I-109	0,0321
I-110	0,021
I-111	0,0218
1-112	0,0151
I-113	1,002
I-114	0,0202
I-115	0,024

Tabla 1	
Compuesto	**Quinasa ADP-Glo RIPK1 (IC_{50})**
1-116	0,0234
I-117	0,0316
1-118	0,0276
I-119	0,0598
I-120	0,0296
I-121	12,4
I-122	12,3
I-123	0,0357
I-124	0,0935
I-125	0,0262
I-126	0,0246
I-127	0,0296
I-128	0,0197
I-129	0,0352
I-130	0,0308
I-131	0,4455
I-132	0,0305
I-133	0,1727
I-134	0,0528
I-135	0,1107
I-136	0,0267
I-137	0,0236
I-138	0,0769

Tabla 1	
Compuesto	**Quinasa ADP-Glo RIPK1 (IC_{50})**
I-139	0,0212
I-140	0,1244
I-141	0,4141
I-142	0,0242
I-143	0,0279
I-144	0,022
I-145	0,0275
I-146	0,0173
I-147	0,0173
I-148	0,0337
I-149	0,0396
I-150	0,0447
I-151	0,0554
I-152	0,0103
I-153	0,0326
I-154	0,0267
I-155	0,0246
I-156	0,0273
I-157	0,0316
I-158	0,0147
I-159	0,0175
I-160	0,0253
I-161	0,0362

Tabla 1	
Compuesto	**Quinasa ADP-Glo RIPK1 (IC_{50})**
I-162	0,0544
I-163	0,5086
I-164	0,0717
I-165	0,0112
I-166	ND
I-167	0,0175
I-168	ND
I-169	ND
I-170	ND
I-171	ND
I-172	ND
I-173	ND
I-174	ND
I-175	0,0278
I-190	0,0145
I-191	0,0197
I-206	0,0556
I-207	0,0279
I-208	0,0172
I-209	0,1064
I-193	0,0553
I-194	0,0186
I-195	0,0153

Tabla 1	
Compuesto	**Quinasa ADP-Glo RIPK1 (IC_{50})**
I-210	0,0286
I-196	ND
I-197	ND
I-203	0,0234
I-198	ND
I-211	ND
I-199	ND
I-200	ND
I-212	0,1535
I-213	0,0352
I-214	0,0762
I-215	0,0321
I-216	0,0188
I-217	0,0239
I-218	0,0245
I-219	0,0284
I-220	0,0355
I-221	0,0397
I-222	0,0166
I-223	0,1411
I-224	0,3124
I-225	0,0227
I-226	0,033

Tabla 1	
Compuesto	**Quinasa ADP-Glo RIPK1 (IC_{50})**
I-235	0,0621
I-236	0,0559
I-237	0,0431
I-239	0,0434
I-240	0,2653
I-241	0,0501
II-16	0,0452
II-17	0,5184
II-18	0,0518
II-19	0,0349
II-20	0,0403
II-21	0,0409
II-22	0,3104
II-23	1,277
II-24	0,0563
II-25	0,2258
II-26	0,193
II-27	0,0279
II-28	0,0161
II-31	0,0363
II-32	0,0505
II-33	0,1006
II-35	0,0275

Tabla 1	
Compuesto	**Quinasa ADP-Glo RIPK1 (IC_{50})**
II-36	0,0389
II-39	0,023

Ejemplo 32

En este ejemplo, se expusieron células U937 y L929 a compuestos de la presente descripción y se llevó a cabo un ensayo de necroptosis celular para evaluar la actividad de los compuestos conta RIP1 humana y RIP1 murina.

Las células U937 y L929 se obtuvieron de la American Type Culture Collection (Manassa, VA, EE. UU.). Ambas células se mantuvieron en fase de crecimiento logarítmico en medio RPMI 1640 completo (Sigma, ST Louis, MO, EE. UU.) suplementado con suero bovino fetal al 10 % (Sigma, ST Louis, MO, EE. UU.) a 37 °C con 5 % de CO_2. Para el ensayo de necroptosis, se sembraron células L929 durante 18 h en medio 100 μl/pocillo a 10 000 células/pocillo en placas Costar de fondo transparente negro de 96 pocillos (Fisher Scientific, Hampton, NH, EE. UU.); las células U937 se sembraron el día del ensayo en medio 50 μl/pocillo que contenía zVAD-fmk 60 uM (Lonza, Basilea, Suiza) a 50 000 células/pocillo. El medio de las células L929 se eliminó de las placas de 96 pocillos y se reemplazó con 50 μl/pocillo de medio nuevo que contenía zVAD-fmk 40 uM. Cada compuesto de la presente descripción evaluado en este ejemplo se diluyó en serie en DMSO a partir de 2,5 mm en diluciones de 4 veces, y después se diluyó 1:125 en medio completo. A continuación, se añadió a las células en las placas 2x 50° μl/pocillo del compuesto. Las células se preincubaron con el compuesto durante 1 hora a 37 °C con 5 % de CO_2 y antes de la adición de TNFa 11x a 10 μl/pocillo (Peprotech, Rocky Hill, NJ, EE. UU.) para dar una concentración final de 2 ng/ml de TNFa. La cantidad relativa de células en necroptosis se determinó por

luminiscencia mediante el uso de un luminómetro Wallac Victor2 (PerkinElmer, Waltham, MA, EE. UU.) y se añadió un ensayo de reactivo de viabilidad celular luminiscente CellTiter-Glo® (Promega, Madison, WI, EE. UU.) según las instrucciones del fabricante después de 18 horas de estimulación con TNFa a 37 °C con 5 % de CO_2. Los resultados de este ejemplo se resumen en la Tabla 2. Este ejemplo establece que las modalidades de los compuestos descritos en la presente descripción tienen una actividad inesperadamente potente contra RIP1 humana y RIP1 murina, lo que permite su evaluación en modelos de enfermedad de ratón *in vivo.* Estos resultados son útiles para determinar dosis seguras y eficaces para los humanos.

Tabla 2

Compuesto	**L929-CTG-recuperación, L929, TNFa+zVAD (IC_{50})**	**Recuperación de U937 Zvad TNF CTG, U937, TNFa+zVAD (IC_{50})**
I-1	2,356	0,0027
I-2	ND	0,0319
I-3	0,4278	0,0049
I-4	ND	0,0293
I-5	0,0188	0,0005
I-6	97,54	0,0438
I-7	1,959	0,0009
I-8	0,0092	0,0014
I-9	ND	0,3623
I-10	11,23	0,0079

Tabla 2		
Compuesto	**L929-CTG-recuperación, L929, TNFa+zVAD (IC_{50})**	**Recuperación de U937 Zvad TNF CTG, U937, TNFa+zVAD (IC_{50})**
I-11	14,1	0,0081
I-12	41,95	0,0053
I-13	ND	0,0138
I-14	5,878	0,0114
I-15	2,2	0,0048
I-16	5,669	0,0517
I-17	0,3683	0,0024
I-18	0,2797	0,0013
I-19	1,302	0,0027
I-20	53,37	0,0136
I-21	1,306	0,0025
I-22	3,383	0,0048
I-23	14,5	0,0067
I-24	4,608	0,0036
I-25	0,4895	0,0027
I-26	0,6131	0,0044
I-27	ND	0,0697
I-28	0,6735	0,0054
I-29	0,0088	0,0023
I-30	0,0723	0,0036

Tabla 2		
Compuesto	**L929-CTG-recuperación, L929, TNFa+zVAD (IC_{50})**	**Recuperación de U937 Zvad TNF CTG, U937, TNFa+zVAD (IC_{50})**
I-31	ND	0,0337
I-32	17,74	0,0027
I-33	1,227	0,0015
I-34	9,592	0,0222
I-35	0,0178	0,0031
I-36	0,0014	0,0022
I-37	0,0002	0,001
I-38	0,0005	0,0036
I-39	0,0004	0,0027
I-40	0,0003	0,0023
I-41	0,0016	0,0052
I-42	0,0012	0,0033
I-43	0,0009	0,0038
I-44	0,0002	0,0011
I-45	0,0003	0,0014
I-46	0,0004	0,0012
I-47	0,0015	0,0046
I-48	0,0005	0,0016
I-49	0,0012	0,005
I-50	0,0003	0,0011

Tabla 2		
Compuesto	**L929-CTG-recuperación, L929, TNFa+zVAD (IC_{50})**	**Recuperación de U937 Zvad TNF CTG, U937, TNFa+zVAD (IC_{50})**
I-51	0,0005	0,0017
I-52	0,0003	0,0009
I-53	0,0005	0,0018
I-54	0,0003	0,0009
I-55	0,0006	0,002
I-57	0,0009	0,003
I-58	0,0002	0,0008
I-59	0,0007	0,0019
I-60	0,0024	0,0048
I-61	0,0013	0,0034
I-62	0,0007	0,002
I-63	0,0003	0,001
I-64	0,0001	0,0005
I-65	0,0415	0,042
I-66	0,0949	0,1886
I-67	0,0085	0,0152
I-68	0,0003	0,0007
I-69	0,0009	0,0022
I-70	0,0195	0,1876
I-71	0,0002	0,0009

Tabla 2		
Compuesto	**L929-CTG-recuperación, L929, TNFa+zVAD (IC_{50})**	**Recuperación de U937 Zvad TNF CTG, U937, TNFa+zVAD (IC_{50})**
I-73	0,0027	0,0117
I-74	0,0002	0,0014
I-75	0,0014	0,0083
I-76	0,0024	0,0181
I-77	0,0003	0,0028
I-78	0,0009	0,0025
I-79	0,0008	0,0051
I-80	0,0007	0,0027
I-81	0,0012	0,0042
I-82	0,0003	0,0019
I-83	0,0001	0,001
I-84	0,0122	0,0563
I-85	0,0006	0,0033
I-86	0,0006	0,0041
I-87	0,0292	0,1385
I-88	0,00009757	0,0007
I-89	0,0007	0,0045
I-90	0,0046	0,0091
I-91	0,0037	0,0198
I-92	0,4305	4,835

Tabla 2		
Compuesto	**L929-CTG-recuperación, L929, TNFa+zVAD (IC_{50})**	**Recuperación de U937 Zvad TNF CTG, U937, TNFa+zVAD (IC_{50})**
I-93	0,9207	3,238
I-94	0,0046	0,022
I-95	0,0005	0,0014
I-96	0,0008	0,0031
I-97	0,0009	0,0017
I-98	0,0368	0,0016
I-99	0,116	0,0013
I-100	0,2634	0,0083
I-101	0,6682	0,0363
I-102	0,3972	0,0273
I-103	0,0674	0,0015
I-104	1,818	0,2236
I-105	0,2537	0,0093
1-106	0,4806	0,0055
I-107	0,1614	0,0013
I-108	2,309	0,0088
I-109	0,0243	0,0004
I-110	0,0188	0,0004
I-111	0,0999	0,0031
1-112	0,0142	0,0011

Tabla 2		
Compuesto	**L929-CTG-recuperación, L929, TNFa+zVAD (IC_{50})**	**Recuperación de U937 Zvad TNF CTG, U937, TNFa+zVAD (IC_{50})**
I-113	2,34	0,0315
I-114	0,0904	0,0047
I-115	0,0491	0,0008
1-116	0,1356	0,0007
I-117	0,0112	0,0002
1-118	0,083	0,001
I-119	4,054	0,0146
I-120	0,0615	0,0005
I-121	ND*	30,31
I-122	ND*	40,39
I-123	0,0535	0,0006
I-124	2,117	0,0887
I-125	0,1157	0,0098
I-126	0,0553	0,0035
I-127	0,0406	0,0003
I-128	0,0422	0,0006
I-129	0,0241	0,0007
I-130	0,0895	0,0015
I-131	0,0658	0,0037
I-132	4,603	0,0359

Tabla 2		
Compuesto	**L929-CTG-recuperación, L929, TNFa+zVAD (IC_{50})**	**Recuperación de U937 Zvad TNF CTG, U937, TNFa+zVAD (IC_{50})**
I-133	ND*	0,4924
I-134	0,6079	0,0274
I-135	2,63	0,2241
I-136	4,969	0,0152
I-137	0,3329	0,005
I-138	3,146	0,1223
I-139	0,5384	0,0077
I-140	0,1086	0,0046
I-141	0,1203	0,0022
I-142	0,0773	0,0014
I-143	0,1973	0,0035
I-144	0,1565	0,0012
I-145	3,049	0,0086
I-146	0,0183	0,0004
I-147	0,1537	0,0012
I-148	0,3591	0,0052
I-149	11,57	0,03
I-150	ND*	0,0831
I-151	1,081	0,017
I-152	2,509	0,0391

Tabla 2		
Compuesto	**L929-CTG-recuperación, L929, TNFa+zVAD (IC_{50})**	**Recuperación de U937 Zvad TNF CTG, U937, TNFa+zVAD (IC_{50})**
I-153	1,238	0,0161
I-154	0,6564	0,0035
I-155	0,3127	0,0013
I-156	10,26	0,0554
I-157	5,161	0,0255
I-158	1,645	0,0095
I-159	16,07	0,021
I-160	0,0442	0,0009
I-161	5061	0,0455
I-162	ND*	1,656
I-163	ND*	3,317
I-164	0,0319	0,0007
I-165	0,0471	0,0009
I-166	0,0277	0,001
I-167	1,211	0,0053
I-168	0,103	0,0009
I-169	0,148	0,0022
I-170	1,835	0,0148
I-171	0,3943	0,0064
I-172	0,8495	0,0221

Tabla 2		
Compuesto	**L929-CTG-recuperación, L929, TNFa+zVAD (IC_{50})**	**Recuperación de U937 Zvad TNF CTG, U937, TNFa+zVAD (IC_{50})**
I-173	2,863	0,0485
I-174	16,52	0,4379
I-175	0,1072	0,009
I-190	0,0205	0,0006
I-191	0,0215	0,0003
I-206	0,0415	0,0006
I-207	0,1158	0,0005
I-208	0,0975	0,0006
I-209	5001	0,0595
I-193	7,062	0,3612
I-194	0,0325	0,0006
I-195	0,2683	0,0011
I-210	0,4701	0,0042
I-196	0,201	0,0033
I-197	0,0706	0,0007
I-203	0,004	0,0004
I-198	0,0391	0,0009
I-211	0,0448	0,0011
I-212	0,2674	0,0043
I-213	0,0455	0,001

Tabla 2		
Compuesto	**L929-CTG-recuperación, L929, TNFa+zVAD (IC_{50})**	**Recuperación de U937 Zvad TNF CTG, U937, TNFa+zVAD (IC_{50})**
I-214	0,3515	0,004
I-215	0,0209	0,0003
I-216	0,0285	0,0005
I-217	0,5968	0,0005
I-218	0,0758	0,0026
I-219	0,0236	0,0006
I-220	1,921	0,0089
I-221	0,0722	0,0025
I-222	0,0625	0,0014
I-223	10,34	0,6274
I-224	0,2203	0,0015
I-225	0,0325	0,0005
I-226	1,773	0,017
I-235	1,071	0,0132
I-236	0,2583	0,0066
I-237	15,53	0,135
I-239	0,2178	0,0088
I-240	0,9435	0,0151
I-241	2,095	0,0626
II-16	2,122	0,0034

Tabla 2		
Compuesto	**L929-CTG-recuperación, L929, TNFa+zVAD (IC_{50})**	**Recuperación de U937 Zvad TNF CTG, U937, TNFa+zVAD (IC_{50})**
II-17	ND	1,492
II-18	6,638	0,2864
II-19	2,894	0,0555
II-20	14,62	0,0316
II-21	3,442	0,0143
II-22	55,98	0,5803
II-23	ND	0,5449
II-24	7,912	0,0166
II-25	0,2023	0,0024
II-26	ND	0,5101
II-27	10,45	0,0633
II-28	2,22	0,0083
II-31	0,6543	0,008
II-32	0,0574	0,0021
II-33	0,0331	0,0018
II-35	0,1643	0,0007
II-36	0,1316	0,0016
II-39	1,348	0,0018

* ND indica que no se detectó actividad o que la curva de inhibición mostró artefactos. Este valor no indica necesariamente un compuesto inactivo, pero indica que

el experimento no pudo generar datos por algún motivo. A modo de ejemplo, un compuesto insoluble u otro artefacto experimental puede dar como resultado un valor "ND".

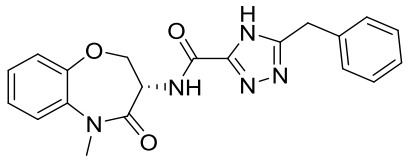
Ejemplo 33

En este ejemplo, se usó un ensayo de modelo de ratón de hipotermia aguda para evaluar la capacidad de los compuestos descritos en la presente descripción para inhibir la hipotermia inducida por TNF-alfa.

Se agrupan aleatoriamente ratones hembras C57BL/6 y se pesan el Día -1. El día del estudio (día 0), a los ratones se les administra vehículo o artículo de prueba mediante sonda gástrica oral. Quince minutos después de la administración oral de los agentes de prueba, a cada ratón se le administra una inyección intraperitoneal (IP) de solución que contiene factor de necrosis tumoral alfa recombinante humano (TNF-a, 25,0 µg) y zVAD-FMK (200 µg). La temperatura corporal se mide a 0 horas (antes de las inyecciones IP) y cada hora mediante un dispositivo de medición de temperatura con sonda rectal. Tres (3) horas después de las inyecciones IP de TNF-a y zVAD/FMK, los ratones se sacrifican por eutanasia por asfixia con CO_2 y la sangre se recolecta mediante punción cardiaca. El suero y el plasma se recolectan para determinar los niveles de citocinas y compuestos, respectivamente. Se incluyen grupos separados de ratones (ratones satélite) para la determinación de los niveles de compuestos en plasma en el momento de la administración de TNFa/zVAD-FMK.

(S)-5-bencil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (WO 2014/125444), que tiene una estructura como se ilustra a continuación,se usó como compuesto comparativo y se examinó usando un protocolo similar al descrito por WO 2014/125444. Este compuesto comparativo mostró una inhibición de 93 % a una dosis de 30 mg/kg de acuerdo con el documento WO

2014/125444; sin embargo, en manos de los inventores, el compuesto inhibió sólo el 70 % a 30 mg/kg. En comparación, el compuesto I-30 de la presente descripción logró una inhibición superior al 85 % a una dosis de solo 5 mg/kg usando el protocolo de ensayo similar descrito anteriormente.



Compuesto comparativo

Ciertas modalidades de la descripción prevén que el compuesto, compuestos o composiciones de estos para atravesar la barrera hematoencefálica. Las modalidades de compuestos y composiciones descritas exhiben suficiente penetración en el cerebro como agentes terapéuticos potenciales en enfermedades neurológicas. La penetración en el cerebro se puede evaluar evaluando la relación cerebro/plasma libre (Bu/Pu) medida *en* estudios farmacocinéticos *in vivo* en roedores. Los expertos en la técnica conocen otros métodos para evaluar la penetración en el cerebro. Ver, por ejemplo, Liu, X. *et al*., J. Pharmacol. Exp. Therap., 325:349-56, 2008.

La Tabla 3 a continuación proporciona datos biológicos adicionales para compuestos representativos de acuerdo con la presente descripción.

Tabla 3

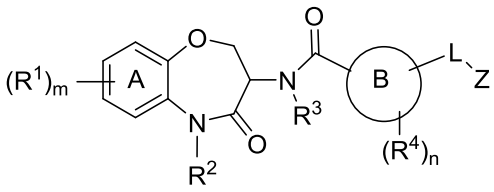
COMPUESTO	**PLASMA**				**CEREBRO**	
	Cl	**T1/2**	**Vss**	**AUC_{0-6}**	**AUC_{0-6}**	**Relación (Cerebro/Plasma)**
I-180	151,0	2,3	16,4	103	251	2,44

COMPUESTO	**PLASMA**				**CEREBRO**	
	Cl	**T1/2**	**Vss**	**AUC_{0-6}**	**AUC_{0-6}**	**Relación (Cerebro/Plasma)**
I-127	94,8	2,1	9,2	164	160	0,98
I-181	16,4	1,1	1,0	1000	456	0,46
I-182	57,7	1,4	5,2	280	157	0,56
I-183	40,7	3,0	5,5	361	326	0,90
I-184	19,0	2,4	2,6	783	731	0,93
I-137	40,6	1,3	4,0	396	-	-
I-139	16,9	2,6	2,7	856	1100	1,29
I-185	11,7	2,7	2,6	1140	418	0,37
I-155	64,4	2,3	11,9	220	373	1,70

En vista de las muchas modalidades posibles a las que se pueden aplicar los principios de la presente descripción, debe reconocerse que las modalidades ilustradas son solo ejemplos preferidos y no deben tomarse como limitantes. Más bien, el alcance de la presente divulgación se define mediante las siguientes reivindicaciones. Por lo tanto, reivindicamos como nuestra invención todo lo que entra dentro del alcance y el espíritu de estas reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto, que tiene una Formula I



Fórmula I

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

el anillo B es heteroarilo de 5 miembros o 6 miembros, en donde el heteroarilo tiene al menos un nitrógeno;

L es un heteroátomo o R^a, siempre que R^a no sea H o D;

Z, si está presente, es arilo o cicloalifático;

cada R^1 es independientemente un halógeno, -C≡CH, o un grupo -enlazador-R^6, en donde el enlazador es un enlace o R^a siempre que R^a no sea H o D, y R^6 es heterociclilo, R^b, $-C(R^f)_3$, o $-C(R^f)=C(R^f)_2$;

R^2 es R^a;

R^3 es R^a;

cada R^4 es independientemente R^e;

R^a es independientemente para cada aparición H o D, excepto para las modalidades donde L es R^a, alifático C_{1-10}, haloalifático C_{1-10}, heteroalifático C_{1-10}, arilo C_{5-10}, cicloalifático C_{3-6} o heterocicloalifático C_{3-6};

R^b es independientemente para cada aparición -OH, -SH, $-OR^c$, $-SR^c$, $-NR^dR^d$, $-Si(R^a)_3$, -C(O)OH, $-C(O)OR^c$, $-C(O)NR^dR^d$, $-OC(O)NR^dR^d$, -OC(O)alquiloC_{1-10} sustituido con uno o dos NR^dR^d, carboxilo, o una combinación de

estos, y opcionalmente sustituido adicionalmente con un resto aromático, -SH, -O-acilo, o -$C(O)NH_2$;

R^c es independientemente para cada aparición alquilo C_{1-10}, que puede estar sustituido con 1, 2 o 3 R^e, alquenilo C_{2-10}, que puede estar sustituido con 1, 2 o 3 R^e, alquinilo C_{2-10}, que puede estar sustituido con 1, 2 o 3 R^e, cicloalquilo C_{3-6}, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^e, o aromático C_{5-10}, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^e;

R^d es independientemente para cada aparición H; alquilo C_{1-6}, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^e o un heterociclilo C_{3-9}; cicloalquilo $C_{3-6,}$ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^e; heterocíclico C_{3-6}, que puede estar sustituido con 1, 2 o 3 R^e; arilo C_{5-10}, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^b; heteroarilo $C_{5-10,}$ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^e; o dos grupos R^d junto con el nitrógeno unido a estos proporcionan una heterocíclico C_{3-9}, opcionalmente sustituido con uno o más R^e), o un heteroarilo C_{5-10}, opcionalmente sustituido con uno o más R^e;

R^e es independientemente para cada aparición halógeno, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-10}, alquinilo C_{2-10}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heteroarilo C_{5-10}, o $-OR^a$;

R^f es independientemente para cada aparición–alquilo-fosfato, R^a, R^b, o R^e, o dos grupos R^f junto con el átomo de carbono unido a este proporcionan un grupo alquenilo C_{2-6}, un grupo cicloalquilo C_{3-6}, opcionalmente sustituido con uno o más R^e, o un heterocíclico C_{3-10}, opcionalmente sustituido con uno o más R^e o acilo;

m es 1, 2, 3, o 4; y

n es 0, 1 o 2.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el anillo B es heteroarilo de 5 miembros o 6 miembros que tiene uno o dos átomos de nitrógeno en el anillo.

3. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-2 en donde el resto de los átomos del anillo B son carbono.

4. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-3 en donde Z es arilo.

5. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-4 en donde Z es fenilo.

6. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-3 en donde Z es cicloalquilo.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6 en donde Z es cicloalquilo C_{3-6}.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto no es

I-56: (*S*)-i-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-64: (*S*)-*N*-(8-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-68: (*S*)-*N*-(7-(3-hidroxi-3-(metil-*d*3)but-1-in-1-il-4,4,4-*d*3)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-72: (*S*)-*N*-(8-((3-hidroxioxetan-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-77: (*S*)-1-bencil-*N*-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-pirazol-3-carboxamida;

I-1: (*S*)-3-(3-(5-bencil-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamido)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-il)propanoato de etilo;

I-2: (*S*)-*N*-(7-(3-((1*H*-indazol-5-il)amino)-3-oxopropil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-bencil-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-3: (*S*)-*N*-(7-(3-((1*H*-indazol-6-il)amino)-3-oxopropil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-bencil-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-4: (*S*)-5-bencil-*N*-(7-(3-((6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)amino)-3-oxopropil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-5: (*S*)-3-(3-(1-(2-fluorobencil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamido)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-7-il)propanoato de etilo;

I-6: ácido (*S*)-3-(3-(1-(2-fluorobencil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamido)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-7-il)propanoico;

I-7: (*S*)-*N*-(7-(3-((1*H*-indazol-6-il)amino)-3-oxopropil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1-(2-fluorobencil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-8: (*S*)-3-(3-(1-(2,6-diclorobencil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamido)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-7-il)propanoato de etilo;

I-9: ácido (*S*)-3-(3-(5-bencil-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamido)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-7-il)propanoico;

I-10: (*S*)-5-bencil-*N*-(5-metil-4-oxo-7-(3-oxo-3-(pirrolidin-1-il)propil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-11: (*S*)-5-bencil-*N*-(5-metil-7-(3-morfolino-3-oxopropil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-12: (*S*)-5-bencil-*N*-(5-metil-4-oxo-7-(3-oxo-3-(quinolin-7-ilamino)propil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-13: (*S*)-5-bencil-*N*-(7-(3-(ciclopropilamino)-3-oxopropil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-14: (*S*)-5-bencil-*N*-(7-(3-hidroxipropil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-15: (*S*)-5-bencil-*N*-(7-(4-hidroxibutil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-16: (*S*)-5-bencil-*N*-(5-metil-4-oxo-7-(4-(pyridin-2-ilmetoxi)butil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-17: (*S*)-5-bencil-*N*-(5-metil-4-oxo-7-(4-(piridin-2-ilamino)butil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-18: (*S*)-1-(2,6-diclorobencil)-*N*-(5-metil-4-oxo-7-(3-oxo-3-(pirrolidin-1-il)propil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-19: (*S*)-*N*-(7-(3-(ciclopropilamino)-3-oxopropil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1-(2,6-diclorobencil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-20: (*S*)-5-bencil-*N*-(5-metil-4-oxo-7-((4-(piridin-4-il)piperazin-1-il)metil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-21: (*S*)-1-(2,6-diclorobencil)-*N*-(5-metil-4-oxo-7-((4-(piridin-4-il)piperazin-1-il)metil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-22: (*S*,*E*)-5-bencil-*N*-(5-metil-4-oxo-7-(3-oxo-3-(pirrolidin-1-il)prop-1-en-1-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-23: (*S*,*E*)-5-bencil-*N*-(7-(3-(ciclopropilamino)-3-oxoprop-1-en-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-24: (*S*)-5-bencil-*N*-(7-((5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-7(8*H*)-il)metil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-25: (*S*)-1-bencil-*N*-(7-((5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-7(8*H*)-il)metil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-26: (*S*)-1-bencil-*N*-(7-(3-(ciclopropilamino)-3-oxopropil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-27: (*S*)-*N*-(7-(3-(ciclopropilamino)-3-oxopropil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-5-(2,4-difluorobencil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-28: (*S*)-5-bencil-*N*-(7-(3-hidroxi-3-metilbutil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-29: (S)-1-bencil-N-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-30: (*S*)-5-bencil-*N*-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-31: (S)-N-(7-(3-amino-3-oxopropil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-bencil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-32: (S)-N-(7-(3-amino-3-oxopropil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1-bencil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-33: (S)-1-bencil-N-(5-metil-4-oxo-7-(3-oxo-3-(pirrolidin-1-il)propil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-34: (S)-5-(2,4-difluorobencil)-N-(5-metil-4-oxo-7-(3-oxo-3-(pirrolidin-1-il)propil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-35: (S)-5-bencil-N-(7-(5-hidroxipent-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-36: (*S*)-5-bencil-3-((7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)carbamoil)-1,2,4-triazol-1-ida;

I-37: (*S*)-1-bencil-*N*-(5-metil-4-oxo-7-(4-(quinolin-6-iloxi)but-1-in-1-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-38: (*S*)-5-bencil-*N*-(5-metil-4-oxo-7-(4-(quinolin-6-iloxi)but-1-in-1-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-39: (*S*)-1-bencil-*N*-(5-metil-4-oxo-7-((2-(trifluorometil)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-7(8*H*)-il)metil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-40: (*S*)-5-bencil-*N*-(5-metil-4-oxo-7-((2-(trifluorometil)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazin-7(8*H*)-il)metil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-41: (*S*)-5-bencil-*N*-(5-metil-4-oxo-7-(4-(quinolin-7-iloxi)but-1-in-1-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-42: (*S*)-1-bencil-*N*-(5-metil-4-oxo-7-(4-(quinolin-7-iloxi)but-1-in-1-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-43: (*S*)-5-(2,4-difluorobencil)-*N*-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-44: (*S*)-1-bencil-*N*-(5-metil-4-oxo-7-(4-(quinolin-5-iloxi)but-1-in-1-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-45: (*S*)-5-bencil-*N*-(5-metil-4-oxo-7-(4-(quinolin-5-iloxi)but-1-in-1-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-46: (*S*)-1-bencil-*N*-(5-metil-4-oxo-7-((3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8*H*)-il)metil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-47: (*S*)-5-bencil-*N*-(5-metil-4-oxo-7-((3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8*H*)-il)metil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-48: (*S*)-1-bencil-*N*-(7-(3,3-dimetilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-49: (*S*)-5-bencil-*N*-(7-(3,3-dimetilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-50: (*S*)-1-bencil-*N*-(7-((1-hidroxiciclobutil)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-51: (*S*)-5-bencil-*N*-(7-((1-hidroxiciclobutil)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-52: (*S*)-1-bencil-*N*-(7-((1-hidroxiciclopentil)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-53: (*S*)-5-bencil-*N*-(7-((1-hidroxiciclopentil)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)- 1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-54: (*S*)-1-bencil-*N*-(7-((4-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-55: (*S*)-5-bencil-*N*-(7-((4-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-57: (*S*)-5-bencil-*N*-(7-((3-hidroxioxetan-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-58: (*S*)-1-bencil-*N*-(7-((3-hidroxioxetan-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-59: (*S*)-5-bencil-*N*-(5-metil-7-(3-metilbut-3-en-1-in-1-il)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-60: (*S*)-5-bencil-*N*-(7-isopentil-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-61: (*S*)-5-bencil-*N*-(7-(3-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-62: (*S*)-1-bencil-*N*-(8-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-63: (*S*)-5-bencil-*N*-(8-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-65: (*S*)-5-(2,6-diclorobencil)-*N*-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-66: (*S*)-5-bencil-*N*-(5-metil-4-oxo-8-((2-(trifluorometil)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazin-7(8*H*)-il)metil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-67: (*S*)-1-bencil-*N*-(5-metil-4-oxo-8-((2-(trifluorometil)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazin-7(8*H*)-il)metil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-69: (*S*)-5-bencil-*N*-(7-(3-hidroxi-3-(metil-*d*3)but-1-in-1-il-4,4,4-*d*3)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-70: (*R*)-5-bencil-*N*-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-71: (*S*)-5-bencil-*N*-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida;

I-73: (*S*)-5-bencil-*N*-(8-((3-hidroxioxetan-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-74: (3*S*,3a*R*,6*R*,6a*S*)-6-(((*S*)-3-(5-bencil-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamido)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-7-il)etinil)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-*b*]furan-3-il benzoato;

I-75: 5-bencil-*N*-((*S*)-7-(((3*R*,3a*S*,6*S*,6a*R*)-3,6-dihidroxihexahidrofuro[3,2-*b*]furan-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-76: (*S*)-4-(3-(5-bencil-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamido)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-7-il)-2,2-dimetilbut-3-inoato de metilo;

I-78: (*S*)-5-(3-fluorobencil)-*N*-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-79: (*S*)-5-(4-fluorobencil)-*N*-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-80: (*S*)-5-(2-fluorobencil)-*N*-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-81: (*S*)-5-bencil-*N*-(7-etinil-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-82: (*S*)-*N*-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1-(2-metilbencil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-83: (*S*)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilmetil)-*N*-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-84: (*S*)-1-(2,6-dimetilbencil)-*N*-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-85: (*S*)-*N*-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1-isobutil-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-86: (*S*)-5-bencil-*N*-etil-*N*-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-87: (*S*)-5-bencil-*N*-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida;

I-88: (*S*)-5-bencil-*N*-(5-metil-4-oxo-7-((1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)etinil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-89: (*S*)-*N*-(7-(3,3-dimetilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-5-(2-fluorobencil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-90: (*S*)-1-(2,6-dimetilbencil)-*N*-(7-(3,3-dimetilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-91: (*S*)-5-bencil-*N*-(5-etil-7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-92: (*S*)-*N*-(5-etil-7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-5-(3-fluorobencil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-93: (*S*)-5-bencil-*N*-(7-(3-metilbut-3-en-1-in-1-il)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-94: (S,*Z*)-5-bencil-N-(7-(2-cloro-3-hidroxi-3-metilbut-1-en-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-95: (*S*)-5-bencil-*N*-(5-metil-4-oxo-7-(3-(pirrolidin-1-il)prop-1-in-1-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-96: (*S*)-5-bencil-*N*-(5-metil-7-(3-morfolinoprop-1-in-1-il)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-97: (*S*)-5-bencil-*N*-(5-metil-4-oxo-7-((trimetilsilil)etinil)-2,3,4,5-drobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el anillo B es pirazolilo o piridinilo.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

el anillo B es piridinilo o pirazolilo;

L es un heteroátomo o alifático C_{1-10};

Z es alifático C_{1-10} o arilo;

cada R^1 es heterociclilo, o alifático C_{1-10};

R^2 es H o alifático C_{1-10};

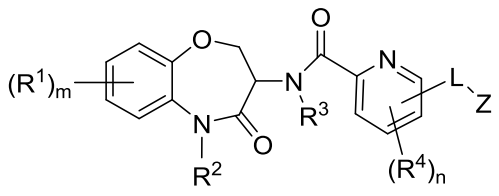
R^3 es H o alifático C_{1-10};

cada R^4 es independientemente halógeno o alifático C_{1-10};

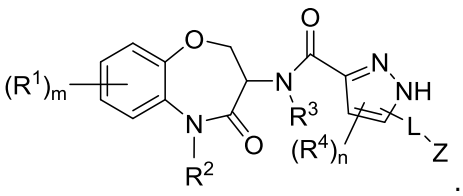
m es 1, 2, 3, o 4; y

n es 0, 1 o 2.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto tiene una fórmula



, o



.

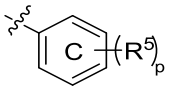
12. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde R^3 es H o alquilo C_{1-6}.

13. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-7 en donde R^2 es H o alquilo C_{1-6}.

14 El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-7 en donde R^4 es halógeno o alquilo C_{1-6}.

15. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-7, en donde L es oxígeno o -CH_2-.

16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

Z es  ;

cada R^5 es independientemente R^e; y

p es 0, 1, 2, 3, 4 o 5.

17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 16, en donde cada R^5 es independientemente halógeno o alquilo C_{1-6}.

18. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Z es ciclobutilo o ciclopentilo.

19. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Z es alquilo C_{1-6}.

20. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el resto -L-Z es fenoxi, 4-fluorofenoxi, 3-fluorofenoxi, 2-fluorofenoxi, 2,4-difluorofenoxi, 2,6-difluorofenoxi, 4-fluorobencilo, 2,6-dimetilfenoxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, metoxi, 4-metilfenoxi o bencilo.

21. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

cada R^1 es independientemente heterociclilo, alifático C_{1-10} no sustituido o alifático C_{1-10} sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de -OH, halógeno, carboxilo, éster carboxílico, heterociclilo, amino, alcoxi, fosfato, cicloalquilo, alquenilo, -OC(O)NH(alquiloC_{1-4})-amino, -OC(O)R^8; o -OC(O)$(CHR^9)_2CO_2H$;

-OC(O)-R^8 se deriva de un aminoácido donde el resto -OC(O)- de -OC(O)-R^8 corresponde a un resto ácido en el aminoácido y R^8 comprende -$N(R^{10})_2$ o un heterociclilo no aromático, en donde R^{10} es H o un éster de carboxilo que contiene nitrógeno; y

cada R^9 es independientemente H o -O-acilo.

22. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 21, en donde el aminoácido es un aminoácido de origen natural.

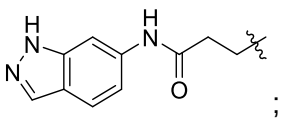
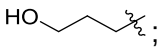
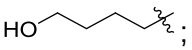
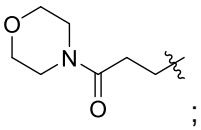
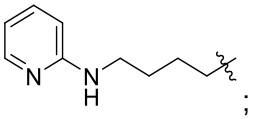
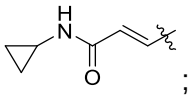
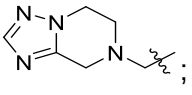
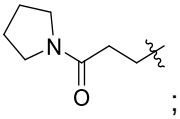
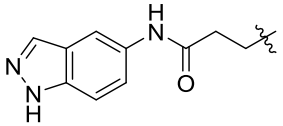
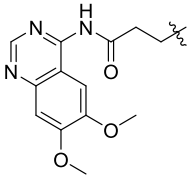
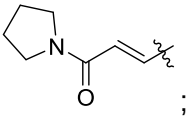
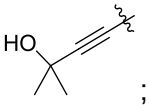
23. El compuesto de la reivindicación 21 en donde el aminoácido se selecciona de glicina, valina, alanina, leucina, isoleucina, metionina, fenilalanina, triptófano, tirosina, serina, treonina, asparagina, glutamina, arginina, histidina, lisina, ácido aspártico, ácido glutámico, cisteína o prolina.

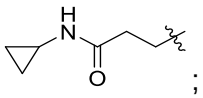
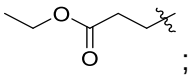
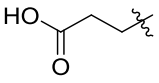
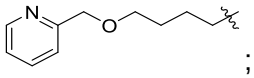
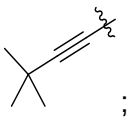
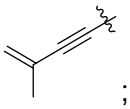
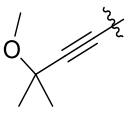
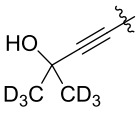
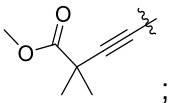
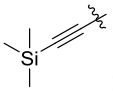
24. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde al menos un R^1 es espiro-heterociclilo de 8 a 12 miembros.

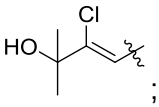
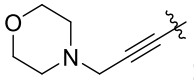
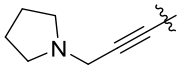
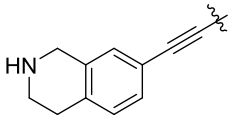
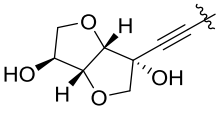
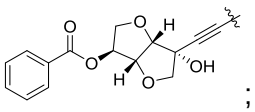
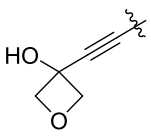
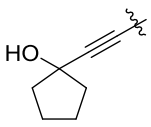
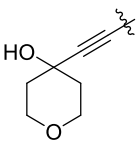
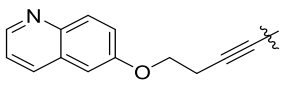
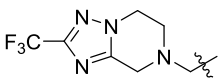
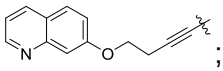
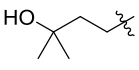
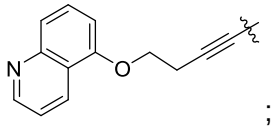
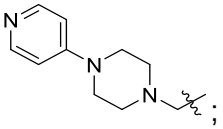
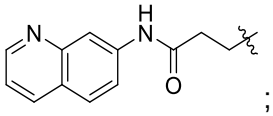
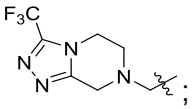
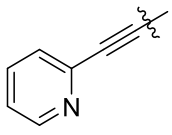
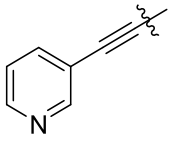
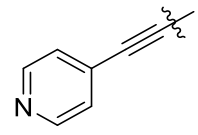
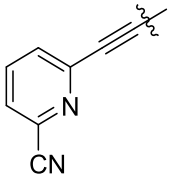
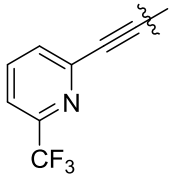
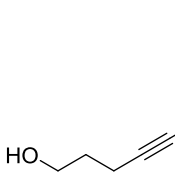
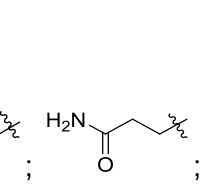
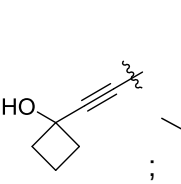
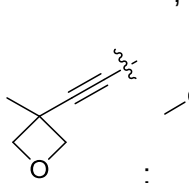
25. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde al menos un R^1 es un alquino C_{1-10}.

26. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 25, en donde el alquino C_{1-10} tiene uno o dos sustituyentes seleccionados de -OH, oxetanilo, azetidinilo, piridinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, fosfato, y -OC(O)-R^8.

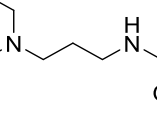
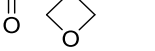
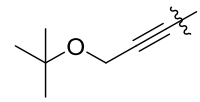
27. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde al menos un R^1 se selecciona de:


;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;


;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;


;

;

;
;

;

;

;

;

;

;

;


;

;

;


;

;

;

;

;

;

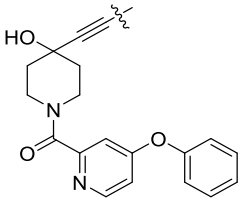
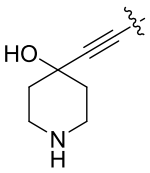
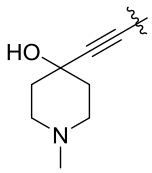
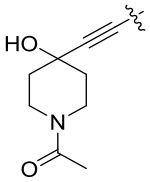
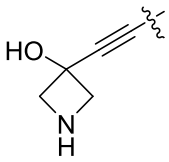
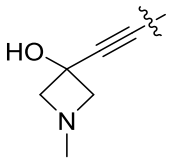
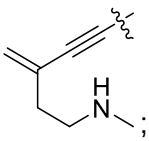
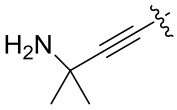
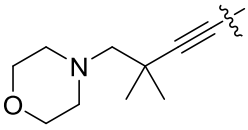
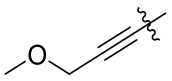
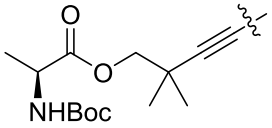
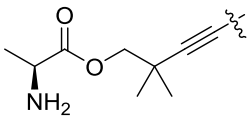
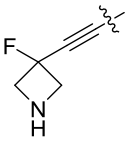
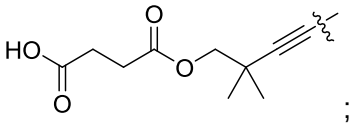
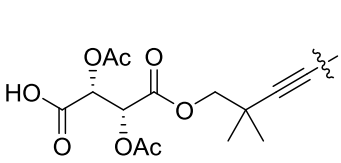
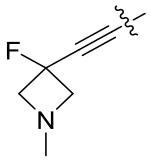
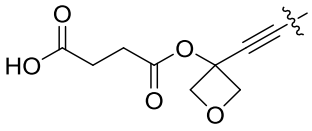
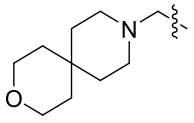
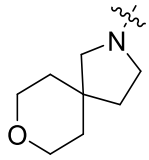
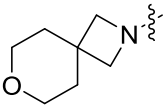
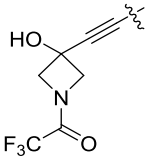
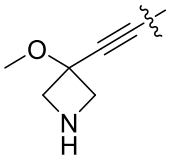
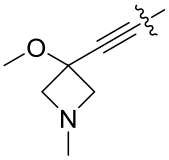
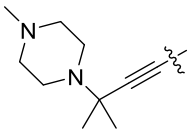
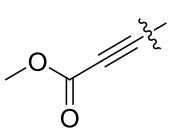
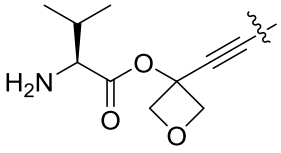
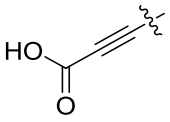
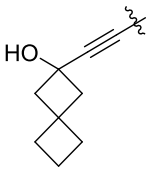
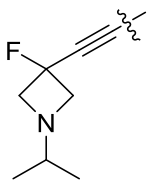
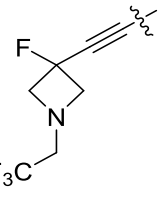
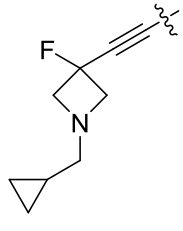
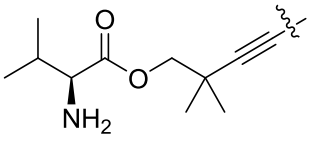
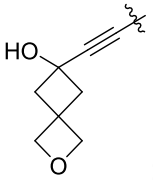
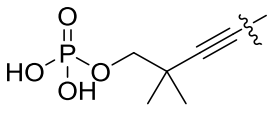
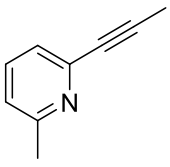
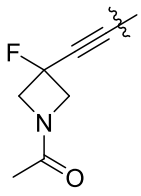
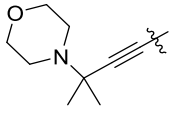
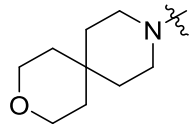
;

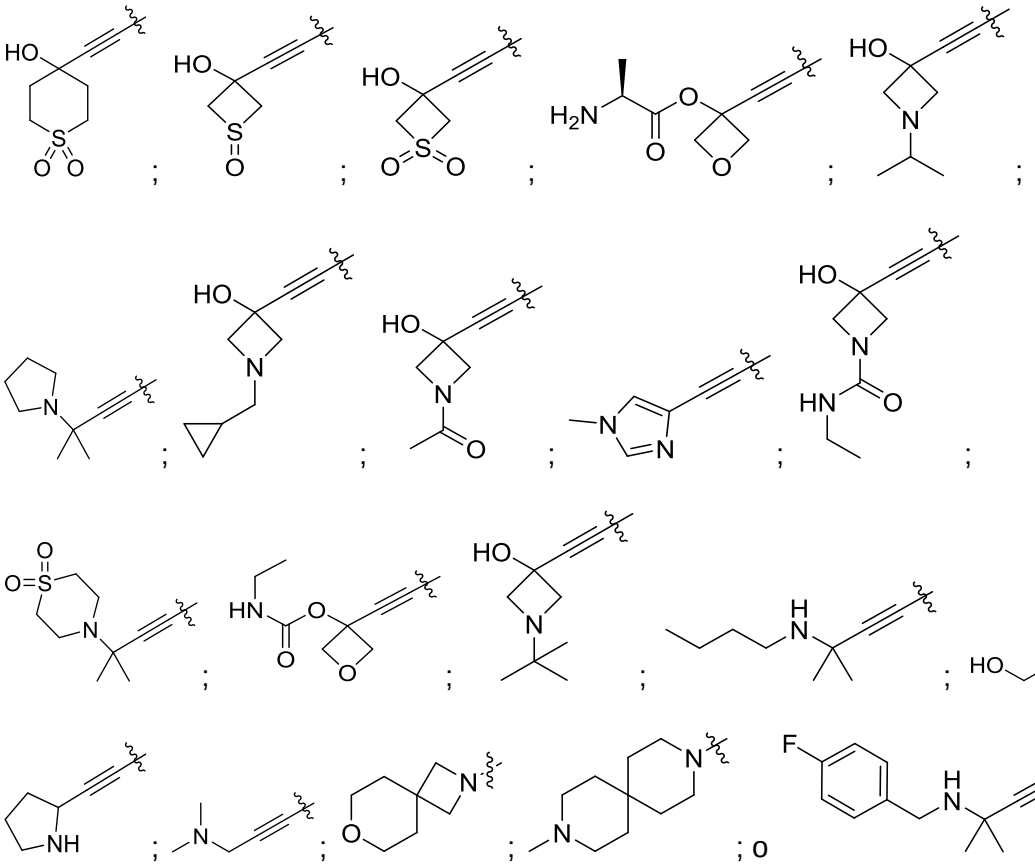
;

;

;

;



28. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado de:

I-98: (S)-N-(7-((1-hidroxiciclopentil)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-99: (S)-N-(5-metil-7-(3-metilbut-3-en-1-in-1-il)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-100: (S)-4-(4-fluorofenoxi)-N-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)picolinamida;

I-101: (S)-N-(7-(3,3-dimetilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-(4-fluorofenoxi)picolinamida;

I-102: (S)-N-(7-(3,3-dimetilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-(2-fluorofenoxi)picolinamida;

I-103: (S)-4-(2-fluorofenoxi)-N-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)picolinamida;

I-104: (S)-4-(2,4-difluorofenoxi)-N-(7-(3,3-dimetilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)picolinamida;

I-105: (S)-4-(2,4-difluorofenoxi)-N-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)picolinamida;

I-106: (S)-N-(7-(3,3-dimetilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-(3-fluorofenoxi)picolinamida;

I-107: (S)-4-(3-fluorofenoxi)-N-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)picolinamida;

I-108: (S)-N-(7-isopentil-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-109: (S)-N-(7-(4-hidroxi-3,3-dimetilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-110: (S)-N-(7-((3-hidroxioxetan-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-111: (S)-4-(4-fluorofenoxi)-N-(7-((3-hidroxioxetan-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)picolinamida;

I-112: (S)-4-(2-fluorofenoxi)-N-(7-((3-hidroxioxetan-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)picolinamida;

I-113: (R)-N-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-114: (S)-4-(2,4-difluorofenoxi)-N-(7-((3-hidroxioxetan-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)picolinamida;

I-115: (S)-4-(3-fluorofenoxi)-N-(7-((3-hidroxioxetan-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)picolinamida;

I-116: (S)-N-(5-metil-4-oxo-7-(3-(pirrolidin-1-il)prop-1-in-1-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-117: (S)-N-(5-metil-7-(3-morfolinoprop-1-in-1-il)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida:

I-118: (S)-4-(2,6-difluorofenoxi)-N-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)picolinamida;

I-119: (S)-N-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-6-metil-4-fenoxipicolinamida;

I-120: (S)-N-(7-((1-hidroxiciclobutil)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-121: (S)-N-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-122: (S)-4-(3-fluorofenoxi)-N-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)picolinamida;

I-123: (S)-N-(7-((4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-124: (S)-4-(2,6-dimetilfenoxi)-N-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)picolinamida;

I-125: (S)-4-(4-fluorofenoxi)-N-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)picolinamida;

I-126: (S)-4-(4-fluorofenoxi)-N-(7-((3-hidroxioxetan-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)picolinamida;

I-127: (S)-N-(5-metil-7-((3-metiloxetan-3-il)etinil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-128: (S)-N-(7-((3-metoxioxetan-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-129: (S)-N-(7-((3-fluorooxetan-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-130: (S)-3-((5-metil-4-oxo-3-(4-fenoxipicolinamido)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-il)etinil)oxetan-3-il (3-morfolinopropil)carbamato;

I-131: (S)-N-(7-((4-hidroxi-1-(4-fenoxipicolinoil)piperidin-4-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-132: (S)-N-(7-((4-hidroxipiperidin-4-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-133: (S)-4-(4-fluorofenoxi)-N-(7-((4-hidroxipiperidin-4-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)picolinamida;

I-134: (S)-N-(7-((1-acetil-4-hidroxipiperidin-4-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-(4-fluorofenoxi)picolinamida;

I-135: (S)-4-(4-fluorofenoxi)-N-(7-((4-hidroxi-1-metilpiperidin-4-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)picolinamida;

I-136: (S)-N-(7-((3-hidroxiazetidin-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-137: (S)-N-(7-((3-hidroxi-1-metilazetidin-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-138: (S)-4-(4-fluorofenoxi)-N-(5-metil-7-(5-(metilamino)-3-metilenopent-1-in-1-il)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)picolinamida;

I-139: (S)-N-(7-(3-amino-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-140: (S)-N-(7-(3,3-dimetil-4-morfolinobut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo [b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-141: ((S)-1-((2,2-dimetil-4-((S)-5-metil-4-oxo-3-(4-fenoxipicolinamido)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-il)but-3-in-1-il)oxi)-1-oxopropan-2-il)-l2-azanecarboxilato de terc-butilo;

I-142: 2,2-dimetil-4-((S)-5-metil-4-oxo-3-(4-fenoxipicolinamido)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4] oxazepin-7-il)but-3-in-1-il L-alaninato;

I-143: (S)-N-(7-((3-fluoroazetidin-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-144: ácido (S)-4-((2,2-dimetil-4-(5-metil-4-oxo-3-(4-fenoxipicolinamido)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-il)but-3-in-1-il)oxi)-4-oxobutanoico;

I-145: ácido (2R,3R)-2,3-diacetoxi-4-((2,2-dimetil-4-((S)-5-metil-4-oxo-3-(4-fenoxipicolinamido)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-il)but-3-in-1-il)oxi)-4-oxobutanoico;

I-146: (S)-N-(7-((3-fluoro-1-metilazetidin-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-147: ácido (R)-4-((3-((5-metil-3-(4-fenoxipicolinamido)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-il)etinil)oxetan-3-il)oxi)-4-oxobutanoico;

I-148: (S)-4-(4-fluorofenoxi)-N-(7-(4-hidroxi-3,3-dimetilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)picolinamida;

I-149: (S)-N-(7-((3-oxa-9-azaspiro[5.5]undecan-9-il)metil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-150: (S)-N-(7-((7-oxa-2-azaspiro[3.5]nonan-2-il)metil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-151: (S)-N-(7-((3-hidroxi-1-(2,2,2-trifluoroacetil)azetidin-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-152: (S)-4-ciclobutoxi-N-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5 -tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)picolinamida;

I-153: (S)-4-ciclobutoxi-N-(7-((3-hidroxioxetan-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)picolinamida;

I-154: (S)-N-(7-((3-metoxiazetidin-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-155: (S)-N-(7-((3-metoxi-1-metilazetidin-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-156: (S)-4-(ciclopentiloxi)-N-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)picolinamida;

I-157: (S)-4-(ciclopentiloxi)-N-(7-((3-hidroxioxetan-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)picolinamida;

I-158: (S)-N-(5-metil-7-(3-metil-3-(4-metilpiperazin-1-il)but-1-in-1-il)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida:

I-159: (S)-3-(5-metil-4-oxo-3-(4-fenoxipicolinamido)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-il) propiolato de metilo;

I-160: L-valinato de 3-(((S)-5-metil-4-oxo-3-(4-fenoxipicolinamido)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-il)etinil)oxetan-3-il;

I-161: ácido (S)-3-(5-metil-4-oxo-3-(4-fenoxipicolinamido)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-il)propiólico;

I-164: sal de ácido benceno sulfónico L-valinato de 3-(((S)-5-metil-4-oxo-3-(4-fenoxipicolinamido)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-il)etinil)oxetan-3-il;

I-165: sal tris de ácido (S)-4-((3-((5-metil-4-oxo-3-(4-fenoxipicolinamido)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-il)etinil)oxetan-3-il)oxi)-4-oxobutanoico;

I-166: (S)-N-(7-((3-fluoro-1-isopropilazetidin-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-167: clorhidrato de (S)-N-(7-(3-amino-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-168: (S)-N-(7-((3-fluoro-1-(2,2,2-trifluoroetil)azetidin-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-169: (S)-N-(7-((1-(ciclopropilmetil)-3-fluoroazetidin-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-170: ácido (S)-4-((4-(3-(4-(4-fluorofenoxi)picolinamido)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-il)-2,2-dimetilbut-3-in-1-il)oxi)-4-oxobutanoico;

I-171: L-alaninato de 4-((S)-3-(4-(4-fluorofenoxi)picolinamido)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-il)-2,2-dimetilbut-3-in-1-il;

I-172: L-valinato de 4-((S)-3-(4-(4-fluorofenoxi)picolinamido)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-il)-2,2-dimetilbut-3-in-1-il;

I-173: fosfato de dihidrógeno de (S)-2,2-dimetil-4-(5-metil-4-oxo-3-(4-fenoxipicolinamido)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-il)but-3-in-1-il;

I-174: fosfato de dihidrógeno (S)-4-(3-(4-(4-fluorofenoxi)picolinamido)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-il)-2,2-dimetilbut-3-in-1-il.

II-16: (S)-N-(5-metil-4-oxo-8-(piridin-2-iletinil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

II-17: (S)-4-(4-cianofenoxi)-N-(8-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)picolinamida;

II-18: (S)-4-(4-cianofenoxi)-N-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)picolinamida;

II-19: (S)-4-(4-cianofenoxi)-N-(7-((3-hidroxioxetan-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)picolinamida;

II-20: (S)-N-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenilpicolinamida;

II-21: (S)-4-(3-cianofenoxi)-N-(8-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)picolinamida;

II-22: (S)-N-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-(4-metoxifenil)picolinamida;

II-23: (S)-N-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-(3-metoxifenil)picolinamida;

II-24: (S)-N-(7-(3-amino-3-oxopropil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

II-25: (S)-N-(7-(3,3-dimetilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

II-26: (S)-N-(5-metil-4-oxo-8-(3-oxa-9-azaspiro[5.5]undecan-9-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

II-27: (S)-N-(5-metil-7-(9-metil-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

II-28: (S)-N-(5-metil-4-oxo-7-(7-oxa-2-azaspiro[3.5]nonan-2-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

II-31: (S)-N-(5-metil-4-oxo-7-(8-oxa-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

II-32: (S)-N-(7-(3-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

II-33: (S)-N-(7-((6-cianopiridin-2-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

II-35: (S)-N-(7-(3-hidroxiprop-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

II-36: (S)-N-(7-(3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida; o

II-39: N-((3S)-5-metil-4-oxo-7-(pirrolidin-2-iletinil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida.

29. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona de:

I-175: (S)-4-(4-fluorobencil)-N-(7-((4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-pirazol-1-carboxamida;

I-178: (S)-4-(4-fluorobencil)-N-(8-((3-hidroxioxetan-3-il)etinil)-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-1H-pirazol-1-carboxamida;

I-179: (S)-1-bencil-4-fluoro-N-(5-metil-7-((6-metilpiridin-2-il)etinil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida;

I-180: (S)-4-(4-fluorobencil)-N-(5-metil-7-((3-metiloxetan-3-il)etinil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-pirazol-1-carboxamida;

I-181: (S)-1-bencil-4-fluoro-N-(5-metil-4-oxo-7-(8-oxa-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida;

I-182: (S)-1-bencil-4-fluoro-N-(5-metil-4-oxo-7-(7-oxa-2-azaspiro[3.5]nonan-2-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida;

I-183: (S)-4-(4-fluorobencil)-N-(5-metil-7-((6-metilpiridin-2-il)etinil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-pirazol-1-carboxamida;

I-184: (S)-4-(4-fluorobencil)-N-(5-metil-4-oxo-7-(7-oxa-2-azaspiro[3.5]nonan-2-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-pirazol-1-carboxamida;

30. Un compuesto, seleccionado de:

I-98: (S)-N-(7-((1-hidroxiciclopentil)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-99: (S)-N-(5-metil-7-(3-metilbut-3-en-1-in-1-il)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-100: (S)-4-(4-fluorofenoxi)-N-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)picolinamida;

I-101: (S)-N-(7-(3,3-dimetilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-(4-fluorofenoxi)picolinamida;

I-102: (S)-N-(7-(3,3-dimetilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-(2-fluorofenoxi)picolinamida;

I-103: (S)-4-(2-fluorofenoxi)-N-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)picolinamida;

I-104: (S)-4-(2,4-difluorofenoxi)-N-(7-(3,3-dimetilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)picolinamida;

I-105: (S)-4-(2,4-difluorofenoxi)-N-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)picolinamida;

I-106: (S)-N-(7-(3,3-dimetilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-(3-fluorofenoxi)picolinamida;

I-107: (S)-4-(3-fluorofenoxi)-N-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)picolinamida;

I-108: (S)-N-(7-isopentil-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-109: (S)-N-(7-(4-hidroxi-3,3-dimetilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-110: (S)-N-(7-((3-hidroxioxetan-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-111: (S)-4-(4-fluorofenoxi)-N-(7-((3-hidroxioxetan-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)picolinamida;

I-112: (S)-4-(2-fluorofenoxi)-N-(7-((3-hidroxioxetan-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)picolinamida;

I-113: (R)-N-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-114: (S)-4-(2,4-difluorofenoxi)-N-(7-((3-hidroxioxetan-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)picolinamida;

I-115: (S)-4-(3-fluorofenoxi)-N-(7-((3-hidroxioxetan-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)picolinamida;

I-116: (S)-N-(5-metil-4-oxo-7-(3-(pirrolidin-1-il)prop-1-in-1-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-117: (S)-N-(5-metil-7-(3-morfolinoprop-1-in-1-il)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida:

I-118: (S)-4-(2,6-difluorofenoxi)-N-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)picolinamida;

I-119: (S)-N-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-6-metil-4-fenoxipicolinamida;

I-120: (S)-N-(7-((1-hidroxiciclobutil)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-121: (S)-N-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-122: (S)-4-(3-fluorofenoxi)-N-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)picolinamida;

I-123: (S)-N-(7-((4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-124: (S)-4-(2,6-dimetilfenoxi)-N-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)picolinamida;

I-125: (S)-4-(4-fluorofenoxi)-N-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)picolinamida;

I-126: (S)-4-(4-fluorofenoxi)-N-(7-((3-hidroxioxetan-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)picolinamida;

I-127: (S)-N-(5-metil-7-((3-metiloxetan-3-il)etinil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-128: (S)-N-(7-((3-metoxioxetan-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-129: (S)-N-(7-((3-fluorooxetan-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-130: (S)-3-((5-metil-4-oxo-3-(4-fenoxipicolinamido)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-il)etinil)oxetan-3-il (3-morfolinopropil)carbamato;

I-131: (S)-N-(7-((4-hidroxi-1-(4-fenoxipicolinoil)piperidin-4-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-132: (S)-N-(7-((4-hidroxipiperidin-4-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-133: (S)-4-(4-fluorofenoxi)-N-(7-((4-hidroxipiperidin-4-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)picolinamida;

I-134: (S)-N-(7-((1-acetil-4-hidroxipiperidin-4-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-(4-fluorofenoxi)picolinamida;

I-135: (S)-4-(4-fluorofenoxi)-N-(7-((4-hidroxi-1-metilpiperidin-4-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)picolinamida;

I-136: (S)-N-(7-((3-hidroxiazetidin-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-137: (S)-N-(7-((3-hidroxi-1-metilazetidin-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-138: (S)-4-(4-fluorofenoxi)-N-(5-metil-7-(5-(metilamino)-3-metilenopent-1-in-1-il)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)picolinamida;

I-139: (S)-N-(7-(3-amino-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-140: (S)-N-(7-(3,3-dimetil-4-morfolinobut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo [b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-141: ((S)-1-((2,2-dimetil-4-((S)-5-metil-4-oxo-3-(4-fenoxipicolinamido)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-il)but-3-in-1-il)oxi)-1-oxopropan-2-il)-l2-azanecarboxilato de terc-butilo;

I-142: 2,2-dimetil-4-((S)-5-metil-4-oxo-3-(4-fenoxipicolinamido)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4] oxazepin-7-il)but-3-in-1-il L-alaninato;

I-143: (S)-N-(7-((3-fluoroazetidin-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-144: ácido (S)-4-((2,2-dimetil-4-(5-metil-4-oxo-3-(4-fenoxipicolinamido)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-il)but-3-in-1-il)oxi)-4-oxobutanoico;

I-145: ácido (2R,3R)-2,3-diacetoxi-4-((2,2-dimetil-4-((S)-5-metil-4-oxo-3-(4-fenoxipicolinamido)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-il)but-3-in-1-il)oxi)-4-oxobutanoico;

I-146: (S)-N-(7-((3-fluoro-1-metilazetidin-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-147: ácido (R)-4-((3-((5-metil-3-(4-fenoxipicolinamido)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-il)etinil)oxetan-3-il)oxi)-4-oxobutanoico;

I-148: (S)-4-(4-fluorofenoxi)-N-(7-(4-hidroxi-3,3-dimetilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)picolinamida;

I-149: (S)-N-(7-((3-oxa-9-azaspiro[5.5]undecan-9-il)metil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-150: (S)-N-(7-((7-oxa-2-azaspiro[3.5]nonan-2-il)metil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-151: (S)-N-(7-((3-hidroxi-1-(2,2,2-trifluoroacetil)azetidin-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-152: (S)-4-ciclobutoxi-N-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5 -tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)picolinamida;

I-153: (S)-4-ciclobutoxi-N-(7-((3-hidroxioxetan-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)picolinamida;

I-154: (S)-N-(7-((3-metoxiazetidin-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-155: (S)-N-(7-((3-metoxi-1-metilazetidin-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-156: (S)-4-(ciclopentiloxi)-N-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)picolinamida;

I-157: (S)-4-(ciclopentiloxi)-N-(7-((3-hidroxioxetan-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)picolinamida;

I-158: (S)-N-(5-metil-7-(3-metil-3-(4-metilpiperazin-1-il)but-1-in-1-il)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida:

I-159: (S)-3-(5-metil-4-oxo-3-(4-fenoxipicolinamido)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-il) propiolato de metilo;

I-160: L-valinato de 3-(((S)-5-metil-4-oxo-3-(4-fenoxipicolinamido)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-il)etinil)oxetan-3-il;

I-161: ácido (S)-3-(5-metil-4-oxo-3-(4-fenoxipicolinamido)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-il)propiólico;

I-162: (S)-N-(7-((3-hidroxioxetan-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-metoxipicolinamida;

I-163: (S)-N-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-metoxipicolinamida;

I-164: sal de ácido benceno sulfónico L-valinato de 3-(((S)-5-metil-4-oxo-3-(4-fenoxipicolinamido)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-il)etinil)oxetan-3-il;

I-165: sal tris de ácido (S)-4-((3-((5-metil-4-oxo-3-(4-fenoxipicolinamido)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-il)etinil)oxetan-3-il)oxi)-4-oxobutanoico;

I-166: (S)-N-(7-((3-fluoro-1-isopropilazetidin-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-167: clorhidrato de (S)-N-(7-(3-amino-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-168: (S)-N-(7-((3-fluoro-1-(2,2,2-trifluoroetil)azetidin-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-169: (S)-N-(7-((1-(ciclopropilmetil)-3-fluoroazetidin-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-170: ácido (S)-4-((4-(3-(4-(4-fluorofenoxi)picolinamido)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-il)-2,2-dimetilbut-3-in-1-il)oxi)-4-oxobutanoico;

I-171: L-alaninato de 4-((S)-3-(4-(4-fluorofenoxi)picolinamido)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-il)-2,2-dimetilbut-3-in-1-il;

I-172: L-valinato de 4-((S)-3-(4-(4-fluorofenoxi)picolinamido)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-il)-2,2-dimetilbut-3-in-1-il;

I-173: fosfato de dihidrógeno de (S)-2,2-dimetil-4-(5-metil-4-oxo-3-(4-fenoxipicolinamido)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-il)but-3-in-1-il;

I-174: fosfato de dihidrógeno (S)-4-(3-(4-(4-fluorofenoxi)picolinamido)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-il)-2,2-dimetilbut-3-in-1-il.

I-175: (S)-4-(4-fluorobencil)-N-(7-((4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-pirazol-1-carboxamida;

I-177: (S)-N-(5-metil-7-((6-metilpiridin-2-il)etinil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida

I-178: (S)-4-(4-fluorobencil)-N-(8-((3-hidroxioxetan-3-il)etinil)-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-1H-pirazol-1-carboxamida;

I-179: (S)-1-bencil-4-fluoro-N-(5-metil-7-((6-metilpiridin-2-il)etinil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida;

I-180: (S)-4-(4-fluorobencil)-N-(5-metil-7-((3-metiloxetan-3-il)etinil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-pirazol-1-carboxamida;

I-181: (S)-1-bencil-4-fluoro-N-(5-metil-4-oxo-7-(8-oxa-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida;

I-182: (S)-1-bencil-4-fluoro-N-(5-metil-4-oxo-7-(7-oxa-2-azaspiro[3.5]nonan-2-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida;

I-183: (S)-4-(4-fluorobencil)-N-(5-metil-7-((6-metilpiridin-2-il)etinil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-pirazol-1-carboxamida;

I-184: (S)-4-(4-fluorobencil)-N-(5-metil-4-oxo-7-(7-oxa-2-azaspiro[3.5]nonan-2-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-pirazol-1-carboxamida;

I-190: (S)-N-(7-((3-hidroxioxetan-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-(fenoxi-d5)picolinamida;

I-191: (S)-N-(7-((1-acetil-3-fluoroazetidin-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-192: (S)-N-(7-((3-hidroxioxetan-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-((6-metilpiridin-3-il)oxi)picolinamida;

I-193: (S)-N-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-((6-metilpiridin-3-il)oxi)picolinamida;

I-194: sal de ácido trifluoroacético *L*-alaninato 3-(((*S*)-5-metil-4-oxo-3-(4-fenoxipicolinamido)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-7-il)etinil)oxetan-3-il;

I-195: (S)-N-(7-((3-hidroxi-1-isopropilazetidin-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-196: (S)-N-(7-((1-(ciclopropilmetil)-3-hidroxiazetidin-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-197: (S)-N-(7-((1-acetil-3-hidroxiazetidin-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-198: (S)-N-(7-((1-(etilcarbamoil)-3-hidroxiazetidin-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-199: (S)-3-((5-metil-4-oxo-3-(4-fenoxipicolinamido)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-il)etinil)oxetan-3-il etilcarbamato;

I-200: (S)-N-(7-((3-hidroxi-1-neopentilazetidin-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-203: (S)-N-(5-metil-7-((1-metil-1H-imidazol-4-il)etinil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-204: (S)-N-(7-(3-(butilamino)-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-205: (S)-N-(7-(3-((4-fluorobencil)amino)-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-206: (S)-N-(5-metil-7-(3-metil-3-morfolinobut-1-in-1-il)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-207: (S)-N-(7-((4-hidroxi-1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-208: (S)-N-(7-((3-hidroxi-1-oxidotietan-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-209: (S)-N-(7-((3-hidroxi-1,1-dioxidotietan-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-210: (S)-N-(5-metil-7-(3-metil-3-(pirrolidin-1-il)but-1-in-1-il)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-211: (S)-N-(7-(3-(1,1-dioxidotiomorfolino)-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

I-212: (S)-4-bencil-N-(7-(3,3-dimetilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-pirazol-1-carboxamida;

I-213: (S)-4-bencil-N-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-pirazol-1-carboxamida;

I-214: (S)-4-bencil-N-(5-metil-4-oxo-7-(piridin-3-iletinil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-pirazol-1-carboxamida;

I-215: (S)-4-bencil-N-(5-metil-4-oxo-7-(piridin-2-iletinil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-pirazol-1-carboxamida;

I-216: (S)-4-bencil-N-(7-((3-hidroxioxetan-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-pirazol-1-carboxamida;

I-217: (S)-4-bencil-N-(5-metil-4-oxo-7-(7-oxa-2-azaspiro[3.5]nonan-2-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-pirazol-1-carboxamida;

I-218: (S)-4-(4-fluorobencil)-N-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-pirazol-1-carboxamida;

I-219: (S)-4-bencil-N-(7-((1-hidroxiciclobutil)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-pirazol-1-carboxamida;

I-220: (S)-4-bencil-N-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-metil-1H-pirazol-1-carboxamida;

I-221: (S)-4-(4-fluorobencil)-N-(7-((1-hidroxiciclobutil)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-pirazol-1-carboxamida;

I-222: (S)-4-(4-fluorobencil)-N-(7-((3-hidroxioxetan-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-pirazol-1-carboxamida;

I-223: (S)-3-(4-fluorobencil)-N-(7-((1-hidroxiciclobutil)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-pirazol-1-carboxamida;

I-224: (S)-4-(4-fluorobencil)-N-(7-((2-hidroxispiro[3.3]heptan-2-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-pirazol-1-carboxamida;

I-225: (S)-4-(4-fluorobencil)-N-(7-((6-hidroxi-2-oxaspiro[3.3]heptan-6-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-pirazol-1-carboxamida;

I-226: (S)-N-(7-(3-amino-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-(4-fluorobencil)-1H-pirazol-1-carboxamida;

I-227: (S)-4-(4-fluorobencil)-N-(5-metil-7-(3-metil-3-(4-metilpiperazin-1-il)but-1-in-1-il)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-pirazol-1-carboxamida;

I-228: (*S*)-4-Bencil-*N*-(7-bromo-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-pirazol-1-carboxamida;

I-229: (*S*)-*N*-(7-Bromo-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-4-(4-fluorobencil)-1*H*-pirazol-1-carboxamida;

I-230: (*S*)-4-Bencil-*N*-(7-bromo-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-5-metil-1*H*-pirazol-1-carboxamida;

I-231: (*S*)-*N*-(7-Bromo-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-3-(4-fluorobencil)-1*H*-pirazol-1-carboxamida;

I-232: (*S*)-*N*-(7-Bromo-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-5-(4-fluorobencil)-1*H*-pirazol-1-carboxamida;

I-233: (S)-5-bencil-N-(7-((3-hidroxiazetidin-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-234: (S)-5-bencil-N-(7-((3-hidroxi-1-metilazetidin-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-235: (S)-N-(5-metil-4-oxo-7-(7-oxa-2-azaspiro[3.5]nonan-2-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-(1-fenilciclopropil)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida;

I-236: (S)-5-bencil-N-(5-metil-4-oxo-7-(7-oxa-2-azaspiro[3.5]nonan-2-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida;

I-237: (*S*)-*N*-(7-Bromo-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-4-(2,4-difluorobencil)-1*H*-pirazol-1-carboxamida;

I-238: (*S*)-4-(2,4-Difluorobencil)-*N*-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-pirazol-1-carboxamida;

I-239: (*S*)-4-(2,4-Difluorobencil)-*N*-(7-(4-hidroxi-3,3-dimetilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-pirazol-1-carboxamida;

I-240: (*S*)-(4-(3-(4-(2,4-difluorobencil)-1*H*-pirazol-1-carboxamido)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-7-il)-2,2-dimetilbut-3-in-1-il)carbamato de terc-butilo;

I-241: clorhidrato de (S)-N-(7-(4-Amino-3,3-dimetilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-(2,4-difluorobencil)-1H-pirazol-1-carboxamida;

II-16: (S)-N-(5-metil-4-oxo-8-(piridin-2-iletinil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

II-17: (S)-4-(4-cianofenoxi)-N-(8-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)picolinamida;

II-18: (S)-4-(4-cianofenoxi)-N-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)picolinamida;

II-19: (S)-4-(4-cianofenoxi)-N-(7-((3-hidroxioxetan-3-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)picolinamida;

II-20: (S)-N-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenilpicolinamida;

II-21: (S)-4-(3-cianofenoxi)-N-(8-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)picolinamida;

II-22: (S)-N-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-(4-metoxifenil)picolinamida;

II-23: (S)-N-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-(3-metoxifenil)picolinamida;

II-24: (S)-N-(7-(3-amino-3-oxopropil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

II-25: (S)-N-(7-(3,3-dimetilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

II-26: (S)-N-(5-metil-4-oxo-8-(3-oxa-9-azaspiro[5.5]undecan-9-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

II-27: (S)-N-(5-metil-7-(9-metil-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

II-28: (S)-N-(5-metil-4-oxo-7-(7-oxa-2-azaspiro[3.5]nonan-2-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

II-31: (S)-N-(5-metil-4-oxo-7-(8-oxa-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

II-32: (S)-N-(7-(3-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

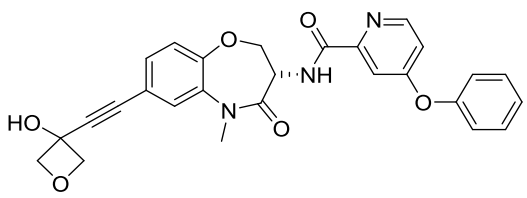
II-33: (S)-N-(7-((6-cianopiridin-2-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

II-35: (S)-N-(7-(3-hidroxiprop-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida;

II-36: (S)-N-(7-(3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida; o

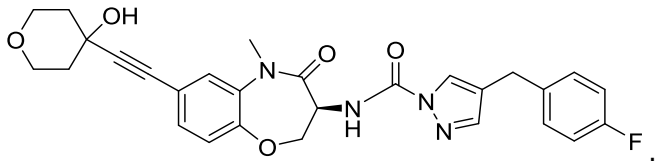
II-39: N-((3S)-5-metil-4-oxo-7-(pirrolidin-2-iletinil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida.

31 Un compuesto, que tiene una fórmula



.

32. A compuesto, que tiene una fórmula



.

33. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-32.

34. La composición de acuerdo con la reivindicación 33, que comprende un excipiente, un agente terapéutico o combinaciones de estos.

35. Un método, que comprende administrar a un sujeto un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-32, o una composición de acuerdo con las reivindicaciones 33-34.

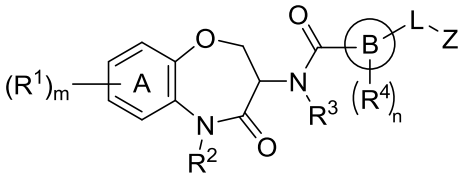
36. Un método, que comprende poner en contacto una proteína quinasa 1 que interactúa con el receptor (RIPK1) con un compuesto de acuerdo con cualquiera de

las reivindicaciones 1-32, o una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 33-34.

37. Un método para tratar una enfermedad en un sujeto, que comprende administrar al sujeto (i) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-32, o una sal farmacéuticamente aceptable, un estereoisómero, un N-óxido, un tautómero, un hidrato, un solvato, un isótopo o un profármaco de este; o (ii) una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica del compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 33-34; en donde el sujeto tiene, o se sospecha que tiene o desarrolla, la enfermedad, en donde la enfermedad es una enfermedad que implica una proteína quinasa 1 que interactúa con el receptor (RIPK1).

38. Un método, que comprende:

proporcionar un compuesto, o una composición que comprende el compuesto, que tiene una Fórmula I



Fórmula I

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

el anillo B es heteroarilo de 5 miembros o 6 miembros, en donde el heteroarilo tiene al menos un nitrógeno;

L es un heteroátomo o R^a, siempre que R^a no sea H o D;

Z, si está presente, es arilo o cicloalifático;

cada R^1 es independientemente un halógeno, -C≡CH, o un grupo enlazador-R^6, en donde el enlazador es un enlace o R^a siempre que R^a no sea H o D, y R^6 es heterociclilo, R^b, $-C(R^f)_3$, o $-C(R^f)=C(R^f)_2$;

R^2 es R^a;

R^3 es R^a;

cada R^4 es independientemente R^e;

R^a es independientemente para cada aparición H o D, excepto para las modalidades donde L es R^a, alifático C_{1-10}, haloalifático C_{1-10}, heteroalifático C_{1-10}, arilo C_{5-10}, cicloalifático C_{3-6} o heterocicloalifático C_{3-6};

R^b es independientemente para cada aparición -OH, -SH, -OR^c, -SR^c, -NR^dR^d, -$Si(R^a)_3$, -C(O)OH, -$C(O)OR^c$, -$C(O)NR^dR^d$, -$OC(O)NR^dR^d$, -$OC(O)alquiloC_{1-10}$ sustituido con uno o dos NR^dR^d, carboxilo, o una combinación de estos, y opcionalmente sustituido adicionalmente con un resto aromático, -SH, -O-acilo, o -$C(O)NH_2$;

R^c es independientemente para cada aparición alquilo C_{1-10}, que puede estar sustituido con 1, 2 o 3 R^e, alquenilo C_{2-10}, que puede estar sustituido con 1, 2 o 3 R^e, alquinilo C_{2-10}, que puede estar sustituido con 1, 2 o 3 R^e, cicloalquilo C_{3-6}, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^e, o aromático C_{5-10}, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^e;

R^d es independientemente para cada aparición H; alquilo C_{1-6}, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^e o un heterociclilo C_{3-9}; cicloalquilo $C_{3-6,}$ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^e; heterocíclico C_{3-6}, que puede estar sustituido con 1, 2 o 3 R^e; arilo C_{5-10}, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^b; heteroarilo $_{C5-10,}$ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^e; o dos grupos R^d junto con el nitrógeno unido a estos proporcionan una heterocíclico C_{3-9}, opcionalmente sustituido con uno o más R^e), o un heteroarilo C_{5-10}, opcionalmente sustituido con uno o más R^e;

R^e es independientemente para cada aparición halógeno, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-10}, alquinilo C_{2-10}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heteroarilo C_{5-10}, o -OR^a;

R^f es independientemente para cada aparición –alquilo-fosfato, R^a, R^b, o R^e, o dos grupos R^f junto con el átomo de carbono unido a este proporcionan un grupo

alquenilo C_{2-6}, un grupo cicloalquilo C_{3-6}, opcionalmente sustituido con uno o más R^e, o un heterocíclico C_{3-10}, opcionalmente sustituido con uno o más R^e o acilo;

m es 1, 2, 3 o 4;

n es 0, 1 o 2; y

administrar el compuesto o composición a un sujeto que tiene una enfermedad que implica inflamación, necroptosis o ambas.

39. El método de acuerdo con la reivindicación 38, en donde la enfermedad es un trastorno inflamatorio o inmunorregulador.

40. El método de acuerdo con la reivindicación 38, en donde la enfermedad es un trastorno del envejecimiento.

41. El método de acuerdo con la reivindicación 38, en donde la enfermedad se selecciona de esclerosis lateral amiotrófica (ALS), un síndrome autoinmune, artritis reumatoide, diabetes mellitus tipo I, enfermedades inflamatorias del intestino, incluida la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, cirrosis biliar, esclerosis múltiple, granulomatosis de Wegener, ictiosis, asma, alergias al polen, enfermedad obstructiva reversible de las vías respiratorias, asma bronquial, asma alérgica, asma intrínseca, asma extrínseca, asma por polvo, asma crónica o inveterada, asma tardía e hiperreactividad de las vías respiratorias, rinitis alérgica, espondiloartritis, espondilitis anquilosante, hepatitis autoinmune, enfermedades hepatobiliares autoinmunes, accidente cerebrovascular, enfermedades alérgicas, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfisema pulmonar, ataxia de Friedreich, enfermedad de cuerpos de Lewy, neuropatía diabética, enfermedades poliglutamínicas (polyQ), enfermedad de Fahr, enfermedad de Menke, enfermedad de Wilson, trastorno priónico, trastornos óseos destructivos tales como enfermedad de reabsorción ósea, trastorno óseo relacionado con mieloma múltiple; tumor benigno, trastornos proliferativos, trastornos cutáneos inflamatorios e hiperproliferativos, una hiperproliferación epidérmica, psoriasis,

dermatitis atópica, dermatitis de contacto, dermatitis eccematosa, dermatitis seborreica, psoriasis pustulosa, dermatitis ampollosa, dermatitis eritema multiforme, dermatitis ampollosa IgA lineal, dermatitis cementosa, gingivitis, periodontitis, lesiones de la encía, hueso alveolar, sustancia ósea dentis, sepsis, pancreatitis, liquen plano, pénfigo, penfigoide ampolloso, epidermólisis ampollosa, urticaria, angioedemas, vasculitis, eritema, eosinofilia cutánea, adiposis, fascitis eosinofílica, acné, alopecia areata, alopecia de patrón masculino, alopecia senil, queratoconjuntivitis, conjuntivitis vernal, quemadura alcalina de córnea, enfermedad de Behcet, uveítis asociada con la enfermedad de Behcet, queratitis, queratitis herpética, córnea cónica, distrofia epitelial de la córnea, leucoma corneal, pénfigo ocular, úlcera de Mooren, escleritis, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, trastornos hematológicos, neoplasias hematológicas, linfomas, linfoma de Hodgkins, linfoma no Hodgkins, carcinoma mamario, carcinoma folicular, carcinoma indiferenciado, carcinoma papilar, seminoma, melanoma, linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), macroglobulinemia de Waldenström, linfoma cutáneo primario de células T, mieloma múltiple latente o indolente, leucemia, leucemia mieloide aguda (AML), DLBCL, leucemia linfocítica crónica (CLL), linfoma linfocítico crónico, linfoma de efusión primaria, linfoma/leucemia de Burkitt, leucemia linfocítica aguda, leucemia prolinfocítica de células B, linfoma linfoplasmocitario, síndromes mielodisplásicos (MDS), mielofibrosis, policitemia vera, sarcoma de Kaposi, linfoma de la zona marginal esplénica, mieloma múltiple, plasmocitoma, linfoma intravascular de células B grandes, trastornos provocados por IL-1, trastornos provocados por MyD88, tumores malignos resistentes a fármacos, como neoplasias malignas resistentes al inhibidor de JAK y neoplasias malignas resistentes a ibrutinib, por ejemplo, neoplasias malignas hematológicas resistentes a ibrutinib, CLL resistente a ibrutinib y macroglobulinemia de Waldenström resistente a ibrutinib, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica; trastornos angiogénicos tales como trastornos

angiogénicos que incluyen tumores sólidos, neovascularización ocular, hemangiomas, tales como hemangiomas infantiles; sepsis, shock séptico, shigelosis; migraña, bronquitis, úlceras gástricas, enterocolitis necrosante, lesiones intestinales asociadas con quemaduras térmicas, enfermedades celíacas, proctitis, gastroenteritis eosinofílica, mastocitosis, síndrome de fiebre asociado a la enzima convertidora de interleucina-1, síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral, síndrome de deficiencia de NEMO, deficiencia de HOIL-1, síndrome de deficiencia del complejo de ensamblaje de cadena de ubiquitina lineal, una enfermedad de almacenamiento lisosomal, enfermedad de Gaucher, gangliosidosis GM2, alfa-manosidosis, aspartilglucosaminuria, enfermedad de almacenamiento de éster de colesterilo, deficiencia crónica de hexosaminidasa A, cistinosis, enfermedad de Danon, enfermedad de Fabry, enfermedad de Farber, fucosidosis, galactosialidosis, gangliosidosis GM1, mucolipidosis, enfermedad de almacenamiento de ácido siálico libre infantil, deficiencia de hexosaminidasa A juvenil, enfermedad de Krabbe, deficiencia de lipasa ácida 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, enfermedad de Wolman, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, enfermedades neurodegenerativas, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, melanoma metastásico, neurodegeneración asociada con infección por VIH y retinitis por CMV, tales como trastornos neurocognitivos asociados o demencia, afecciones fibróticas tales como esteatohepatitis no alcohólica y afecciones cardíacas tales como isquemia reperfusión; alergias, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, glomerulonefritis, eritematosis, tiroiditis crónica, enfermedad de Graves, gastritis autoinmune, neutropenia autoinmune,

trombocitopenia, enfermedad de injerto contra huésped, reacción inflamatoria inducida por endotoxina, tuberculosis, aterosclerosis, degeneración muscular, caquexia, síndrome de Reiter, artritis por rubéola, sinovitis aguda, enfermedad de células β pancreáticas; enfermedades caracterizadas por infiltración masiva de neutrófilos; espondilitis reumatoide, artritis gotosa, artritis psoriásica y otras afecciones artríticas, paludismo cerebral, enfermedad inflamatoria pulmonar crónica, silicosis, sarcoidosis pulmonar, pulmón fibroide, neumonía intersticial idiopática, rechazo de aloinjertos, rechazo de médula ósea, fiebre y mialgias debido a infección, formación de queloides, formación de tejido cicatricial, piresis, gripe, leucemia mielógena crónica; trastornos angiogénicos que incluyen tumores sólidos; enfermedades virales que incluyen infección por hepatitis aguda (que incluye hepatitis A, hepatitis B y hepatitis C), SIDA, ARC o neoplasia maligna, herpes; accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, arteriosclerosis, aterosclerosis, síndrome de aortitis, poliarteritis nodosa, isquemia miocárdica, isquemia en infartos cerebrales, hipoxia de órganos, hiperplasia vascular, lesión por reperfusión cardiaca y renal, lesión por isquemia-reperfusión de órganos que se produce tras la conservación, trasplante o enfermedad isquémica, hipertrofia cardíaca, agregación plaquetaria inducida por trombina, endotoxemia y/o síndrome de choque tóxico, afecciones asociadas con la prostaglandina endoperoxidasa sindasa-2, pénfigo vulgar, miositis autoinmune/múltiple, dermatomiositis, leucoderma vulgaris, sensibilidad fotoalérgica, lesión por isquemia por reperfusión, lesión por isquemia por reperfusión cardiaca derivada de un infarto de miocardio, atrofia multisistémica, síndromes de Parkinson plus, demencia frontotemporal, hemorragia intracraneal, hemorragia cerebral, atrofia muscular progresiva, parálisis pseudobulbar, parálisis bulbar progresiva, atrofia muscular espinal, atrofia muscular hereditaria, neuropatías periféricas, parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticobasal, enfermedades desmielinizantes, artritis idiopática juvenil de inicio sistémico (SoJIA) o enfermedad de

Still, lupus eritematoso sistémico (SLE), síndrome de Sjögren, síndrome antifosfolípido (APS), colangitis esclerosante primaria (PSC), trasplante renal, cirugía, lesión renal aguda (AKI), síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), síndrome de liberación de citoquinas (CRS), síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS), ARDS resultante de COVID-19, enfermedades autoinmunes posinfecciosas, fiebre reumática, glomerulonefritis posinfecciosa, esclerosis sistémica, accidente cerebrovascular (CVA), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), síndrome de deficiencia de NEMO (síndrome de deficiencia del gen modulador esencial F-kappa-B (también conocido como IKK gamma o IKKG), neoplasias malignas de órganos sólidos, enfermedades de almacenamiento lisosomal, glaucoma, enfermedad degenerativa de la retina, lesión por isquemia reperfusión de la retina, lesión por isquemia reperfusión renal, catarata, siderosis, retinitis pigmentosa, degeneración de la retina, desprendimiento de retina, degeneración macular senil, cicatrización vítrea, ántrax, shock séptico inducido por toxina letal, muerte celular inducida por LPS, encefalopatía infecciosa, encefalitis, encefalomielitis alérgica, uveoretinitis autoinmune, arteritis de células gigantes, enteritis regional, enteritis granulomatosa, ileítis distal, ileítis regional, ileítis terminal, diabetes mellitus insulinodependiente, esclerodermia, esclerodermia sistémica, edema macular, retinopatía diabética, distrofia coroidea areolar central, enfermedad BEST, enfermedad viteliforme del adulto, distrofia de patrón, degeneración miópica, retinopatía serosa central, enfermedad de Stargardt, distrofia de conos y bastones, distrofia de Carolina del Norte, retinitis infecciosa, retinitis inflamatoria, uveítis, uveítis posterior, retinitis tóxica y toxicidad inducida por la luz, edema macular, areola central coroidea distrofia óptica, enfermedad BEST, enfermedad viteliforme del adulto, distrofia de patrón, lesión del nervio óptico, neuritis óptica, neuropatías ópticas, oclusión de la arteria central de la retina, neuropatía óptica isquémica (por ejemplo, neuropatía isquémica anterior arterítica o no arterítica y neuropatía óptica isquémica posterior), 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, atrofia óptica dominante, síndrome de Behr, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob), parálisis supranuclear progresiva, paresia espástica hereditaria, hemorragia subaracnoidea, lesión cerebral perinatal, lesión cerebral subclínica, lesión de la médula espinal, lesión cerebral anóxico-isquémica, isquemia cerebral, isquemia cerebral focal, isquemia cerebral global e hipoxia hipóxica, daño peritoneal causado por líquido de diálisis peritoneal (PDF) y efectos secundarios relacionados con la EP, enfermedades glomerulares, tubulointersticia l, nefritis intersticial, obstrucción, poliquistosis renal), glomeruloesclerosis focal, nefropatía por complejos inmunes, nefropatía diabética, síndrome de Goodpasture, cáncer hepatocelular, cáncer de páncreas, cáncer urológico, cáncer de vejiga, cáncer colorrectal, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de próstata, hiperplasia de próstata, cáncer renal, carcinoma de riñón, carcinoma de hígado, carcinoma de glándula suprarrenal, cáncer de tiroides, cáncer de vesícula biliar, cáncer peritoneal, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer gástrico, cáncer de endometrio, cáncer de esófago, cáncer de estómago, cáncer de cabeza y cuello, neuroendocrino cáncer, cáncer del SNC, tumores cerebrales (por ejemplo, carcinoma de cerebro, glioma, oligodendroglioma anaplásico, glioblastoma multiforme del adulto y astrocitoma anaplásico del adulto), cáncer de huesos, sarcoma de tejidos blandos, retinoblastomas, neuroblastomas, derrames peritoneales, derrames pleurales malignos, mesoteliomas, Tumores de Wilms, neoplasias trofoblásticas, neoplasia epitelial, carcinoma de estómago, carcinoma de ovario, carcinoma de recto, carcinoma de próstata, carcinoma de páncreas, carcinoma de pulmón, carcinoma de vagina, carcinoma de cuello uterino, carcinoma de testículo, carcinoma del tracto genitourinario, carcinoma de esófago, carcinoma de laringe, carcinoma de la piel, carcinoma de hueso,

carcinoma de tiroides, sarcoma, glioblastomas, neuroblastomas, cáncer gastrointestinal, adenoma, adenocarcinoma, queratoacantoma, carcinoma epidermoide, carcinoma de células grandes, carcinoma de pulmón de células no pequeñas, linfomas, carcinoma de colon, colorrectal adenoma, hemangiopericitomas, carcinoma mixoide, carcinoma de células redondas, carcinomas de células escamosas, carcinomas de células escamosas de esófago, carcinomas orales, cáncer de vulva, cánceres de la corteza suprarrenal, tumores productores de ACTH y leucemia, virus respiratorios infecciosos, como el virus de la influenza, rinovirus, corona virus, virus parainfluenza, virus RS, adenovirus, reovirus y similares), herpes zoster causado por el virus del herpes, diarrea causada por rotavirus, hepatitis viral, SIDA, enfermedades infecciosas bacterianas, como *Bacillus cereus, Vibrio parahaemolyticus, Enterohemorrhagic Escherichia coli, Staphylococcus aureus,* MRS A, *Salmonella, Botulinus, Candida,* enfermedad de Paget, acondroplasia, osteocodritis, hiperparatiroidismo, osteogénesis imperfecta, resección hepática parcial, necrosis hepática aguda, necrosis causada por toxina, necrosis causada por hepatitis viral, necrosis causada por shock, necrosis causada por anoxia, hepatitis por virus B, hepatitis no A/no B, cirrosis, enfermedad hepática alcohólica, cirrosis alcohólica, esteatohepatitis, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), toxicidad por paracetamol, hepatotoxicidad, insuficiencia hepática, insuficiencia hepática fulminante, insuficiencia hepática de aparición tardía, insuficiencia hepática "aguda sobre crónica", enfermedades renales crónicas, daño/lesión renal, daño renal/ daño renal causado por nefritis, daño renal/lesión causado por trasplante renal, daño renal/lesión causado por cirugía, daño renal/lesión causado por administración de fármacos nefrotóxicos, aumento del efecto quimioterapéutico, infección por citomegalovirus, infección por HCMV, SIDA, cáncer, demencia senil, trauma, infección bacteriana crónica, enfermedades causadas por la contaminación ambiental, envejecimiento, hipobaropatía, enfermedad causada por la liberación de histamina o leucotrieno-C4,

muscular distrofia, pioderma y síndrome de Sezary, enfermedad de Addison, colitis pseudomembranosa, colitis causada por fármacos o radiación, insuficiencia renal aguda isquémica, insuficiencia renal crónica, toxinosis causada por oxígeno pulmonar o fármacos, hipofosfatasia congénita, lesiones fibromatosas, displasia fibrosa, recambio óseo, enfermedad ósea osteolítica, tratamiento post-cirugía ósea traumática, tratamiento post-cirugía de prótesis articular, tratamiento post-cirugía ósea plástica, tratamiento post-cirugía dental, tratamiento de quimioterapia ósea o tratamiento de radioterapia ósea, cáncer de huesos, placa frágil, trastorno, trastorno oclusivo, estenosis, trastornos de las arterias coronarias, trastornos arteriales periféricos, oclusión arterial, formación de aneurismas, formación de aneurismas postraumáticos, reestenosis, oclusión postoperatoria del injerto, síndrome de Guillain-Barré, enfermedad de Meniere, polineuritis, neuritis múltiple, mononeuritis, radiculopatía, hipertiroidismo, enfermedad de Basedow, púrpura trombocitopénica idiopática autoinmune (PTI autoinmune), nefritis membranosa, tiroiditis autoinmune, tiroiditis de Hashimoito, miastenia grave, enfermedades por aglutininas frías y calientes, síndrome de Evan, síndrome urémico hemolítico/púrpura trombocitopénica trombótica (HUS/TTP), anemia hemolítica autoinmune, agranulocitosis, anemia perniciosa, anemia megaloblástica, aneritroplasia o una combinación de estas.

42. El método de acuerdo con la reivindicación 38, en donde la enfermedad es el síndrome mielodisplásico.

43. El método de acuerdo con la reivindicación 38, en donde la enfermedad es dermatitis atópica, artritis reumatoide o espondilitis anquilosante.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

En la presente descripción se describen compuestos inhibidores de quinasa, tales como compuestos inhibidores de proteína quinasa 1 que interactúa con el receptor (RIPK1), así como también composiciones farmacéuticas y combinaciones que comprenden tales compuestos inhibidores. Los compuestos, composiciones farmacéuticas y/o combinaciones descritas pueden usarse para tratar o prevenir una enfermedad o afección asociada a quinasas, particularmente una enfermedad o afección asociada a RIP1.