ANEXO 2. Reivindicaciones determinadas como patentables



US011136321B2

(12) **United States Patent**
Vendeville

(10) **Patent No.: US 11,136,321 B2**
(45) **Date of Patent: Oct. 5, 2021**

(54) **TRICYCLIC COMPOUNDS**

(71) Applicant: **ALIGOS THERAPEUTICS, INC.**, South San Francisco, CA (US)

(72) Inventor: **Sandrine Vendeville**, Brussels (BE)

(73) Assignee: **Aligos Therapeutics, Inc.**, South San Francisco, CA (US)

(*) Notice: Subject to any disclaimer, the term of this patent is extended or adjusted under 35 U.S.C. 154(b) by 0 days.

(21) Appl. No.: **16/885,128**

(22) Filed: **May 27, 2020**

(65) **Prior Publication Data**

US 2020/0407361 A1 Dec. 31, 2020

Related U.S. Application Data

(60) Provisional application No. 62/854,597, filed on May 30, 2019.

(51) **Int. Cl.**
C07D 471/14 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)

(52) **U.S. Cl.**
CPC ***C07D 471/14*** (2013.01)

(58) **Field of Classification Search**
CPC C07D 471/14; A61K 31/519; A61P 31/20; A61P 31/12
USPC 544/251; 514/257
See application file for complete search history.

(56) **References Cited**

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

WO	WO 2008/090379	7/2008
WO	WO 2008/157273	12/2008
WO	WO 2015/065338	5/2015

OTHER PUBLICATIONS

Fang, Z., et al., "Discovery of pyrazolo [1, 5-a] pyrimidine-3-carbonitrile derivatives as a new class of histone lysine demethylase 4D (KDM4D) inhibitors" Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2017) 27(14):3201-3204.

International Search Report and Written Opinion dated Aug. 3, 2020 for PCT Application No. PCT/US2020/034746, filed May 27, 2020.

Primary Examiner — Charanjit Aulakh
(74) *Attorney, Agent, or Firm* — Knobbe Martens Olson & Bear LLP

(57) **ABSTRACT**

Provided herein are compounds of Formula (I), or pharmaceutically acceptable salts thereof, pharmaceutical compositions that include a compound described herein (including pharmaceutically acceptable salts of a compound described herein) and methods of synthesizing the same. Also provided herein are methods of treating diseases and/or conditions with a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

20 Claims, No Drawings

Specification includes a Sequence Listing.

TRICYCLIC COMPOUNDS

INCORPORATION BY REFERENCE TO ANY PRIORITY APPLICATIONS

Any and all applications for which a foreign or domestic priority claim is identified, for example, in the Application Data Sheet or Request as filed with the present application, are hereby incorporated by reference under 37 CFR 1.57, and Rules 4.18 and 20.6, including U.S. Provisional Application No. 62/854,597, filed May 30, 2019.

BACKGROUND

Field

The present application relates to the fields of chemistry, biochemistry and medicine. Disclosed herein are compounds of Formula (I), or pharmaceutically acceptable salt thereof, pharmaceutical compositions that include a compound described herein (including pharmaceutically acceptable salts of a compound described herein) and methods of synthesizing the same. Also disclosed herein are methods of treating diseases and/or conditions with a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Description

The hepatitis B virus (HBV) is a DNA virus and a member of the Hepadnaviridae family. HBV infects more than 300 million worldwide, and is a causative agent of liver cancer and liver disease such as chronic hepatitis, cirrhosis, and hepatocellular carcinoma. Although there are approved drugs for treating HBV, by either boosting the immune system or slowing down the replication of the HBV virus, HBV continues to be a problem due to the drawbacks associated with each of the approved drugs.

REFERENCE TO SEQUENCE LISTING

The present application is filed with a Sequence Listing in Electronic format. The Sequence Listing is provided as a file entitled ALIG026_replacement.txt, created Sep. 16, 2020, which is approximately 2 kb in size. The information in the electronic format of the sequence listing is incorporated herein by reference in its entirety.

SUMMARY

Some embodiments disclosed herein relate to a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Some embodiments disclosed herein relate to a pharmaceutical composition that can contain an effective amount of a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Some embodiments described herein relate to a method of treating a HBV and/or HDV infection that can include administering to a subject identified as suffering from the HBV and/or HDV infection an effective amount of a compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as described herein, or a pharmaceutical composition that includes an effective amount of a compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as described herein. Other embodiments described herein relate to a compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as described herein, or a pharmaceutical composition that includes an effective amount of a compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as described herein for the use of treating a HBV and/or HDV infection.

Some embodiments disclosed herein relate to a method of inhibiting replication of HBV and/or HDV that can include contacting a cell infected with the HBV and/or HDV with an effective amount of a compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as described herein, or a pharmaceutical composition that includes an effective amount of a compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as described herein. Other embodiments described herein relate to a compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as described herein, or a pharmaceutical composition that includes an effective amount of a compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as described herein for the use of inhibiting the replication HBV and/or HDV.

These are other embodiments are described in greater detail below.

DETAILED DESCRIPTION

HBV is a partially double-stranded circular DNA of about 3.2 kilobase (kb) pairs, and is classified into eight genotypes, A to H. The HBV replication pathway has been studied in great detail. T. J. Liang, Hepatology (2009) 49(5 Suppl): S13-S21. On part of replication includes the formation of the covalently closed circular (cccDNA) form. The presence of the cccDNA gives rise to the risk of viral reemergence throughout the life of the host organism. HBV carriers can transmit the disease for many years. An estimated 300 million people are living with hepatitis B virus infection, and it is estimated that over 750,000 people worldwide die of hepatitis B each year. In addition, immunosuppressed individuals or individuals undergoing chemotherapy are especially at risk for reactivation of a HBV infection. HBV can be acute and/or chronic. Acute HBV infection can be either asymptomatic or present with symptomatic acute hepatitis.

HBV can be transmitted by blood, semen, and/or another body fluid. This can occur through direct blood-to-blood contact, unprotected sex, sharing of needles, and from an infected mother to her baby during the delivery process. The HBV surface antigen (HBsAg) is most frequently used to screen for the presence of this infection. Currently available medications do not cure a HBV and/or HDV infection. Rather, the medications suppress replication of the virus.

The hepatitis D virus (HDV) is a DNA virus, also in the Hepadnaviridae family of viruses. HDV can propagate only in the presence of HBV. The routes of transmission of HDV are similar to those for HBV. Transmission of HDV can occur either via simultaneous infection with HBV (coinfection) or in addition to chronic hepatitis B or hepatitis B carrier state (superinfection). Both superinfection and coinfection with HDV results in more severe complications compared to infection with HBV alone. These complications include a greater likelihood of experiencing liver failure in acute infections and a rapid progression to liver cirrhosis, with an increased risk of developing liver cancer in chronic infections. In combination with hepatitis B, hepatitis D has the highest fatality rate of all the hepatitis infections, at 20%. There is currently no cure or vaccine for hepatitis D.

Definitions

Unless defined otherwise, all technical and scientific terms used herein have the same meaning as is commonly understood by one of ordinary skill in the art. All patents, applications, published applications and other publications referenced herein are incorporated by reference in their

entirety unless stated otherwise. In the event that there are a plurality of definitions for a term herein, those in this section prevail unless stated otherwise.

Whenever a group is described as being "optionally substituted" that group may be unsubstituted or substituted with one or more of the indicated substituents. Likewise, when a group is described as being "unsubstituted or substituted" if substituted, the substituent(s) may be selected from one or more of the indicated substituents. If no substituents are indicated, it is meant that the indicated "optionally substituted" or "substituted" group may be substituted with one or more group(s) individually and independently selected from deuterium, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, aryl, heteroaryl, heterocyclyl, aryl(alkyl), heteroaryl(alkyl), (heterocyclyl)alkyl, hydroxy, alkoxy, acyl, cyano, halogen, thiocarbonyl, O-carbamyl, N-carbamyl, O-thiocarbamyl, N-thiocarbamyl, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, C-carboxy, O-carboxy, isocyanato, thiocyanato, nitro, azido, silyl, sulfenyl, sulfinyl, sulfonyl, haloalkyl, haloalkoxy, trihalomethanesulfonyl, trihalomethanesulfonamido, an amino, a mono-substituted amino group and a di-substituted amino group.

As used herein, "C_a to C_b" in which "a" and "b" are integers refer to the number of carbon atoms in an alkyl, alkenyl or alkynyl group, or the number of carbon atoms in the ring of a cycloalkyl, cycloalkenyl, aryl, heteroaryl or heterocyclyl group. That is, the alkyl, alkenyl, alkynyl, ring of the cycloalkyl, ring of the cycloalkenyl, ring of the aryl, ring of the heteroaryl or ring of the heterocyclyl can contain from "a" to "b", inclusive, carbon atoms. Thus, for example, a "C_1 to C_4 alkyl" group refers to all alkyl groups having from 1 to 4 carbons, that is, CH_3—, CH_3CH_2—, $CH_3CH_2CH_2$—, $(CH_3)_2CH$—, $CH_3CH_2CH_2CH_2$—, $CH_3CH_2CH(CH_3)$—, $(CH_3)_2CHCH_2$— and $(CH_3)_3C$—. If no "a" and "b" are designated with regard to an alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl cycloalkenyl, aryl, heteroaryl or heterocyclyl group, the broadest range described in these definitions is to be assumed.

As used herein, "alkyl" refers to a straight or branched hydrocarbon chain that comprises a fully saturated (no double or triple bonds) hydrocarbon group. The alkyl group may have 1 to 20 carbon atoms (whenever it appears herein, a numerical range such as "1 to 20" refers to each integer in the given range; e.g., "1 to 20 carbon atoms" means that the alkyl group may consist of 1 carbon atom, 2 carbon atoms, 3 carbon atoms, etc., up to and including 20 carbon atoms, although the present definition also covers the occurrence of the term "alkyl" where no numerical range is designated). The alkyl group may also be a medium size alkyl having 1 to 10 carbon atoms. The alkyl group could also be a lower alkyl having 1 to 6 carbon atoms. The alkyl group of the compounds may be designated as "C_1-C_4 alkyl" or similar designations. By way of example only, "C_1-C_4 alkyl" indicates that there are one to four carbon atoms in the alkyl chain, i.e., the alkyl chain is selected from methyl, ethyl, propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, sec-butyl and t-butyl. Typical alkyl groups include, but are in no way limited to, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tertiary butyl, pentyl and hexyl. The alkyl group may be substituted or unsubstituted.

As used herein, "alkenyl" refers to an alkyl group that contains in the straight or branched hydrocarbon chain one or more double bonds. The length of an alkenyl can vary. For example, the alkenyl can be a C_{2-4} alkenyl, C_{2-6} alkenyl or C_{2-8} alkenyl. Examples of alkenyl groups include allenyl, vinylmethyl and ethenyl. An alkenyl group may be unsubstituted or substituted.

As used herein, "alkynyl" refers to an alkyl group that contains in the straight or branched hydrocarbon chain one or more triple bonds. The length of an alkynyl can vary. For example, the alkynyl can be a C_{2-4} alkynyl, C_{2-6} alkynyl or C_{2-8} alkynyl. Examples of alkynyls include ethynyl and propynyl. An alkynyl group may be unsubstituted or substituted.

As used herein, "cycloalkyl" refers to a completely saturated (no double or triple bonds) mono- or multi-cyclic hydrocarbon ring system. When composed of two or more rings, the rings may be joined together in a fused fashion. Cycloalkyl groups can contain 3 to 10 atoms in the ring(s). 3 to 8 atoms in the ring(s) or 3 to 6 atoms in the ring(s). A cycloalkyl group may be unsubstituted or substituted. Typical cycloalkyl groups include, but are in no way limited to, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl and cyclooctyl.

As used herein, "cycloalkenyl" refers to a mono- or multi-cyclic hydrocarbon ring system that contains one or more double bonds in at least one ring; although, if there is more than one, the double bonds cannot form a fully delocalized pi-electron system throughout all the rings (otherwise the group would be "aryl," as defined herein). When composed of two or more rings, the rings may be connected together in a fused fashion. A cycloalkenyl can contain 3 to 10 atoms in the ring(s) or 3 to 8 atoms in the ring(s). A cycloalkenyl group may be unsubstituted or substituted.

As used herein, "aryl" refers to a carbocyclic (all carbon) monocyclic or multicyclic aromatic ring system (including fused ring systems where two carbocyclic rings share a chemical bond) that has a fully delocalized pi-electron system throughout all the rings. The number of carbon atoms in an aryl group can vary. For example, the aryl group can be a C_6-C_{14} aryl group, a C_6-C_{10} aryl group, or a C_6 aryl group. Examples of aryl groups include, but are not limited to, benzene, naphthalene and azulene. An aryl group may be substituted or unsubstituted.

As used herein, "heteroaryl" refers to a monocyclic, bicyclic and tricyclic aromatic ring system (a ring system with fully delocalized pi-electron system) that contain(s) one or more heteroatoms (for example, 1 to 5 heteroatoms), that is, an element other than carbon, including but not limited to, nitrogen, oxygen and sulfur. The number of atoms in the ring(s) of a heteroaryl group can vary. For example, the heteroaryl group can contain 4 to 14 atoms in the ring(s), 5 to 10 atoms in the ring(s) or 5 to 6 atoms in the ring(s). Furthermore, the term "heteroaryl" includes fused ring systems where two rings, such as at least one aryl ring and at least one heteroaryl ring, or at least two heteroaryl rings, share at least one chemical bond. Examples of heteroaryl rings include, but are not limited to, furan, furazan, thiophene, benzothiophene, phthalazine, pyrrole, oxazole, benzoxazole, 1,2,3-oxadiazole, 1,2,4-oxadiazole, thiazole, 1,2,3-thiadiazole, 1,2,4-thiadiazole, benzothiazole, imidazole, benzimidazole, indole, indazole, pyrazole, benzopyrazole, isoxazole, benzoisoxazole, isothiazole, triazole, benzotriazole, thiadiazole, tetrazole, pyridine, pyridazine, pyrimidine, pyrazine, purine, pteridine, quinoline, isoquinoline, quinazoline, quinoxaline, cinnoline and triazine. A heteroaryl group may be substituted or unsubstituted.

As used herein, "heterocyclyl" refers to a monocyclic, bicyclic and tricyclic ring system wherein carbon atoms together with from 1 to 5 heteroatoms constitute said ring system. A heterocycle may optionally contain one or more unsaturated bonds situated in such a way, however, that a fully delocalized pi-electron system does not occur throughout all the rings. The number of atoms in the ring(s) of a

heterocyclyl group can vary. For example, the heterocyclyl group can contain 4 to 14 atoms in the ring(s), 5 to 10 atoms in the ring(s) or 5 to 6 atoms in the ring(s). The heteroatom(s) is an element other than carbon including, but not limited to, oxygen, sulfur and nitrogen. A heterocycle may further contain one or more carbonyl or thiocarbonyl functionalities, so as to make the definition include oxo-systems and thio-systems such as lactams, lactones, cyclic imides, cyclic thioimides and cyclic carbamates. When composed of two or more rings, the rings may be joined together in a fused fashion. Additionally, any nitrogens in a heterocyclyl may be quaternized. Heterocyclyl groups may be unsubstituted or substituted. Examples of such "heterocyclyl groups include but are not limited to, 1,3-dioxin, 1,3-dioxane, 1,4-dioxane, 1,2-dioxolane, 1,3-dioxolane, 1,4-dioxolane, 1,3-oxathiane, 1,4-oxathiin, 1,3-oxathiolane, 1,3-dithiole, 1,3-dithiolane, 1,4-oxathiane, tetrahydro-1,4-thiazine, 2H-1,2-oxazine, maleimide, succinimide, barbituric acid, thiobarbituric acid, dioxopiperazine, hydantoin, dihydrouracil, trioxane, hexahydro-1,3,5-triazine, imidazoline, imidazolidine, isoxazoline, isoxazolidine, oxazoline, oxazolidine, oxazolidinone, thiazoline, thiazolidine, morpholine, oxirane, piperidine N-Oxide, piperidine, piperazine, pyrrolidine, pyrrolidone, pyrrolidione, 4-piperidone, pyrazoline, pyrazolidine, 2-oxopyrrolidine, tetrahydropyran, 4H-pyran, tetrahydrothiopyran, thiamorpholine, thiamorpholine sulfoxide, thiamorpholine sulfone and their benzo-fused analogs (e.g., benzimidazolidinone, tetrahydroquinoline and 3,4-methylenedioxyphenyl).

As used herein, "aryl(alkyl)" refer to an aryl group connected, as a substituent, via a lower alkylene group. The lower alkylene and aryl group of an aryl(alkyl) may be substituted or unsubstituted. Examples include but are not limited to benzyl, 2-phenyl(alkyl), 3-phenyl(alkyl), and naphthyl(alkyl).

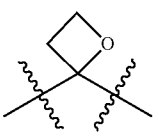
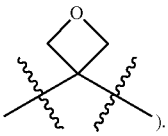
As used herein, "heteroaryl(alkyl)" refer to a heteroaryl group connected, as a substituent, via a lower alkylene group. The lower alkylene and heteroaryl group of heteroaryl(alkyl) may be substituted or unsubstituted. Examples include but are not limited to 2-thienyl(alkyl), 3-thienyl(alkyl), furyl(alkyl), thienyl(alkyl), pyrrolyl(alkyl), pyridyl(alkyl), isoxazolyl(alkyl), imidazolyl(alkyl), and their benzo-fused analogs.

A "(heterocyclyl)alkyl" refer to a heterocyclic group connected, as a substituent, via a lower alkylene group. The lower alkylene and heterocyclyl of a heterocyclyl(alkyl) may be substituted or unsubstituted. Examples include but are not limited tetrahydro-2H-pyran-4-yl(methyl), piperidin-4-yl(ethyl), piperidin-4-yl(propyl), tetrahydro-2H-thiopyran-4-yl(methyl) and 1,3-thiazinan-4-yl(methyl).

"Lower alkylene groups" are straight-chained —CH_2— tethering groups, forming bonds to connect molecular fragments via their terminal carbon atoms. Examples include but are not limited to methylene (—CH_2—), ethylene (—CH_2CH_2—), propylene (—$CH_2CH_2CH_2$—) and butylene (—$CH_2CH_2CH_2CH_2$—). A lower alkylene group can be substituted by replacing one or more hydrogen of the lower alkylene group with a substituent(s) listed under the definition of "optionally substituted" and/or by substituting both hydrogens on the same carbon with a cycloalkyl group

(e.g.,  and )

or a monocyclic heterocyclyl (such as

 and ).

As used herein, "alkoxy" refers to the formula —OR wherein R is an alkyl, an alkenyl, an alkynyl, a cycloalkyl, a cycloalkenyl, aryl, heteroaryl, heterocyclyl, aryl(alkyl), heteroaryl(alkyl) or heterocyclyl(alkyl) is defined herein. A non-limiting list of alkoxys are methoxy, ethoxy, n-propoxy, 1-methylethoxy (isopropoxy), n-butoxy, iso-butoxy, sec-butoxy, tert-butoxy, phenoxy and benzoxy. An alkoxy may be substituted or unsubstituted.

As used herein, "acyl" refers to a hydrogen an alkyl, an alkenyl, an alkynyl, a cycloalkyl, a cycloalkenyl, aryl, heteroaryl, heterocyclyl, aryl(alkyl), heteroaryl(alkyl) or heterocyclyl(alkyl) connected, as substituents, via a carbonyl group. Examples include formyl, acetyl, propanoyl, benzoyl, and acryl. An acyl may be substituted or unsubstituted.

As used herein, "hydroxyalkyl" refers to an alkyl group in which one or more of the hydrogen atoms are replaced by a hydroxy group. Exemplary hydroxyalkyl groups include but are not limited to, 2-hydroxyethyl, 3-hydroxypropyl, 2-hydroxypropyl and 2,2-dihydroxyethyl. A hydroxyalkyl may be substituted or unsubstituted.

As used herein, "alkoxyalkyl" refers to an alkyl group in which one or more of the hydrogen atoms are replaced by a alkoxy group. Exemplary alkoxyalkyl groups include but are not limited to, methoxymethyl, ethoxymethyl, methoxyethyl and ethoxyethyl. An alkoxyalkyl may be substituted or unsubstituted.

As used herein, "haloalkyl" refers to an alkyl group in which one or more of the hydrogen atoms are replaced by a halogen (e.g., mono-haloalkyl, di-haloalkyl and tri-haloalkyl). Such groups include but are not limited to, chloromethyl, fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, 1-chloro-2-fluoromethyl and 2-fluoroisobutyl. A haloalkyl may be substituted or unsubstituted.

As used herein, "haloalkoxy" refers to a O-alkyl group in which one or more of the hydrogen atoms are replaced by a halogen (e.g., mono-haloalkoxy, di-haloalkoxy and tri-haloalkoxy). Such groups include but are not limited to, chloromethoxy, fluoromethoxy, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, 1-chloro-2-fluoromethoxy and 2-fluoroisobutoxy. A haloalkoxy may be substituted or unsubstituted.

A "sulfenyl" group refers to an "—SR" group in which R can be hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, aryl, heteroaryl, heterocyclyl, aryl(alkyl), heteroaryl(alkyl) or heterocyclyl(alkyl). A sulfenyl may be substituted or unsubstituted.

A "sulfinyl" group refers to an "—S(=O)—R" group in which R can be the same as defined with respect to sulfenyl. A sulfinyl may be substituted or unsubstituted.

A "sulfonyl" group refers to an "SO_2R" group in which R can be the same as defined with respect to sulfenyl. A sulfonyl may be substituted or unsubstituted.

An "O-carboxy" group refers to a "RC(=O)O—" group in which R can be hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, aryl, heteroaryl, heterocyclyl, aryl(alkyl), heteroaryl(alkyl) or heterocyclyl(alkyl), as defined herein. An O-carboxy may be substituted or unsubstituted.

The terms "ester" and "C-carboxy" refer to a "—C(=O)OR" group in which R can be the same as defined with respect to O-carboxy. An ester and C-carboxy may be substituted or unsubstituted.

A "thiocarbonyl" group refers to a "—C(=S)R" group in which R can be the same as defined with respect to O-carboxy. A thiocarbonyl may be substituted or unsubstituted.

A "trihalomethanesulfonyl" group refers to an "X_3CSO_2—" group wherein each X is a halogen.

A "trihalomethanesulfonamido" group refers to an "$X_3CS(O)_2N(R_A)$—" group wherein each X is a halogen, and R_A is hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, aryl, heteroaryl, heterocyclyl, aryl(alkyl), heteroaryl(alkyl) or heterocyclyl(alkyl).

The term "amino" as used herein refers to a —NH_2 group.

As used herein, the term "hydroxy" refers to a —OH group.

A "cyano" group refers to a "—CN" group.

The term "azido" as used herein refers to a —N_3 group.

An "isocyanato" group refers to a "—NCO" group.

A "thiocyanato" group refers to a "—CNS" group.

An "isothiocyanato" group refers to an "—NCS" group.

A "mercapto" group refers to an "—SH" group.

A "carbonyl" group refers to a C=O group.

An "S-sulfonamido" group refers to a "—$SO_2N(R_AR_B)$" group in which R_A and R_B can be independently hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, aryl, heteroaryl, heterocyclyl, aryl(alkyl), heteroaryl(alkyl) or heterocyclyl(alkyl). An S-sulfonamido may be substituted or unsubstituted.

An "N-sulfonamido" group refers to a "$RSO_2N(R_A)$—" group in which R and R_A can be independently hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, aryl, heteroaryl, heterocyclyl, aryl(alkyl), heteroaryl(alkyl) or heterocyclyl(alkyl). An N-sulfonamido may be substituted or unsubstituted.

An "O-carbamyl" group refers to a "—$OC(=O)N(R_AR_B)$" group in which R_A and R_B can be independently hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, aryl, heteroaryl, heterocyclyl, aryl(alkyl), heteroaryl(alkyl) or heterocyclyl(alkyl). An O-carbamyl may be substituted or unsubstituted.

An "N-carbamyl" group refers to an "$ROC(=O)N(R_A)$—" group in which R and R_A can be independently hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, aryl, heteroaryl, heterocyclyl, aryl(alkyl), heteroaryl(alkyl) or heterocyclyl(alkyl). An N-carbamyl may be substituted or unsubstituted.

An "O-thiocarbamyl" group refers to a "—$OC(=S)—N(R_AR_B)$" group in which R_A and R_B can be independently hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, aryl, heteroaryl, heterocyclyl, aryl(alkyl), heteroaryl(alkyl) or heterocyclyl(alkyl). An O-thiocarbamyl may be substituted or unsubstituted.

An "N-thiocarbamyl" group refers to an "$ROC(=S)N(R_A)$—" group in which R and R_A can be independently hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, aryl, heteroaryl, heterocyclyl, aryl(alkyl), heteroaryl(alkyl) or heterocyclyl(alkyl). An N-thiocarbamyl may be substituted or unsubstituted.

A "C-amido" group refers to a "—$C(=O)N(R_AR_B)$" group in which R_A and R_B can be independently hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, aryl, heteroaryl, heterocyclyl, aryl(alkyl), heteroaryl(alkyl) or heterocyclyl(alkyl). A C-amido may be substituted or unsubstituted.

An "N-amido" group refers to a "$RC(=O)N(R_A)$—" group in which R and R_A can be independently hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, aryl, heteroaryl, heterocyclyl, aryl(alkyl), heteroaryl(alkyl) or heterocyclyl(alkyl). An N-amido may be substituted or unsubstituted.

The term "halogen atom" or "halogen" as used herein, means any one of the radio-stable atoms of column 7 of the Periodic Table of the Elements, such as, fluorine, chlorine, bromine and iodine.

Where the numbers of substituents is not specified (e.g. haloalkyl), there may be one or more substituents present. For example "haloalkyl" may include one or more of the same or different halogens. As another example, "C_1-C_3 alkoxyphenyl" may include one or more of the same or different alkoxy groups containing one, two or three atoms.

As used herein, the abbreviations for any protective groups, amino acids and other compounds, are, unless indicated otherwise, in accord with their common usage, recognized abbreviations, or the IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature (See, Biochem. 11:942-944 (1972)).

The term "pharmaceutically acceptable salt" refers to a salt of a compound that does not cause significant irritation to an organism to which it is administered and does not abrogate the biological activity and properties of the compound. In some embodiments, the salt is an acid addition salt of the compound. Pharmaceutical salts can be obtained by reacting a compound with inorganic acids such as hydrohalic acid (e.g., hydrochloric acid or hydrobromic acid), sulfuric acid, nitric acid and phosphoric acid. Pharmaceutical salts can also be obtained by reacting a compound with an organic acid such as aliphatic or aromatic carboxylic or sulfonic acids, for example formic, acetic, succinic, lactic, malic, tartaric, citric, ascorbic, nicotinic, methanesulfonic, ethanesulfonic, p-toluenesulfonic, salicylic or naphthalenesulfonic acid. Pharmaceutical salts can also be obtained by reacting a compound with a base to form a salt such as an ammonium salt, an alkali metal salt, such as a sodium or a potassium salt, an alkaline earth metal salt, such as a calcium or a magnesium salt, a salt of organic bases such as dicyclohexylamine, N-methyl-D-glucamine, tris(hydroxymethyl)methylamine, C_1-C_7 alkylamine, cyclohexylamine, triethanolamine, ethylenediamine, and salts with amino acids such as arginine and lysine.

Terms and phrases used in this application, and variations thereof, especially in the appended claims, unless otherwise expressly stated, should be construed as open ended as opposed to limiting. As examples of the foregoing, the term 'including' should be read to mean 'including, without limitation,' 'including but not limited to,' or the like; the term 'comprising' as used herein is synonymous with 'including,' 'containing,' or 'characterized by,' and is inclusive or open-ended and does not exclude additional, unrecited elements or method steps; the term 'having' should be interpreted as 'having at least;' the term 'includes' should be interpreted as 'includes but is not limited to;' the term 'example' is used to provide exemplary instances of the item in discussion, not an exhaustive or limiting list thereof. In addition, the term "comprising" is to be interpreted synonymously with the phrases "having at least" or "including at least". When used in the context of a compound or composition, the term "comprising" means that the compound or composition includes at least the recited features or components, but may also include additional features or components.

With respect to the use of substantially any plural and/or singular terms herein, those having skill in the art can translate from the plural to the singular and/or from the singular to the plural as is appropriate to the context and/or application. The various singular/plural permutations may be expressly set forth herein for sake of clarity. The indefinite article "a" or "an" does not exclude a plurality.

It is understood that, in any compound described herein having one or more chiral centers, if an absolute stereochemistry is not expressly indicated, then each center may independently be of (R)-configuration or (S)-configuration or a mixture thereof. Thus, the compounds provided herein may be enantiomerically pure, enantiomerically enriched, racemic mixture, diastereomerically pure, diastereomerically enriched, or a stereoisomeric mixture. In addition it is understood that, in any compound described herein having one or more double bond(s) generating geometrical isomers that can be defined as E or Z, each double bond may independently be E or Z a mixture thereof. Likewise, it is understood that, in any compound described, all tautomeric forms are also intended to be included.

It is to be understood that where compounds disclosed herein have unfilled valencies, then the valencies are to be filled with hydrogens or isotopes thereof, e.g., hydrogen-1 (protium) and hydrogen-2 (deuterium).

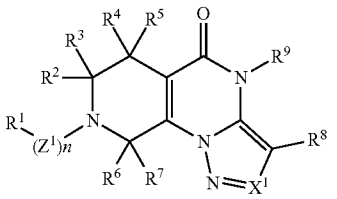
It is understood that the compounds described herein can be labeled isotopically. Substitution with isotopes such as deuterium may afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability, such as, for example, increased in vivo half-life or reduced dosage requirements. Each chemical element as represented in a compound structure may include any isotope of said element. For example, in a compound structure a hydrogen atom may be explicitly disclosed or understood to be present in the compound. At any position of the compound that a hydrogen atom may be present, the hydrogen atom can be any isotope of hydrogen, including but not limited to hydrogen-1(protium) and hydrogen-2 (deuterium). Thus, reference herein to a compound encompasses all potential isotopic forms unless the context clearly dictates otherwise.

Where a range of values is provided, it is understood that the upper and lower limit, and each intervening value between the upper and lower limit of the range is encompassed within the embodiments.

Compounds

Some embodiments disclosed herein relate to a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof:

(I)

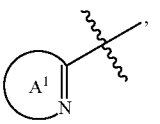


wherein: n can be 0 or 1; Z^1 can be —C(═O)—, —NH—C(═O)— or —O—C(═O)—; R^1 can be selected from an optionally substituted aryl, an optionally substituted heteroaryl, an optionally substituted heterocyclyl, an optionally substituted aryl(C_{1-4} alkyl), an optionally substituted heteroaryl(C_{1-4} alkyl) and an optionally substituted heterocyclyl(C_{1-4} alkyl); R^2 and R^3 can be independently selected from hydrogen, an unsubstituted C_{1-4} alkyl, an unsubstituted C_{1-4} haloalkyl, an optionally substituted aryl, an optionally substituted heteroaryl, an optionally substituted heterocyclyl, an optionally substituted aryl(C_{1-4} alkyl), an optionally substituted heteroaryl(C_{1-4} alkyl) and an optionally substituted heterocyclyl(C_{1-4} alkyl); R^4 and R^5 can be independently selected from hydrogen, an unsubstituted C_{1-4} alkyl, an unsubstituted C_{1-4} haloalkyl, an optionally substituted aryl, an optionally substituted heteroaryl, an optionally substituted heterocyclyl, an optionally substituted aryl(C_{1-4} alkyl), an optionally substituted heteroaryl(C_{1-4} alkyl) and an optionally substituted heterocyclyl(C_{1-4} alkyl); R^6 and R^7 can be independently selected from hydrogen, an unsubstituted C_{1-4} alkyl and an unsubstituted C_{1-4} haloalkyl; R^8 can be selected from hydrogen, an unsubstituted C_{1-4} alkyl, an unsubstituted C_{2-4} alkenyl, an unsubstituted C_{2-4} alkynyl, an unsubstituted C_{1-4} haloalkyl, an optionally substituted cycloalkyl, an optionally substituted cycloalkenyl, an optionally substituted aryl, an optionally substituted heteroaryl, an optionally substituted heterocyclyl, an optionally substituted cycloalkyl(C_{1-4} alkyl), an optionally substituted cycloalkenyl(C_{1-4} alkyl), an optionally substituted aryl(C_{1-4} alkyl), an optionally substituted heteroaryl(C_{1-4} alkyl), an optionally substituted heterocyclyl(C_{1-4} alkyl), an optionally substituted N-amido, an optionally substituted N-sulfonamido, —$NR^{10}R^{11}$ and —$C(═O)NR^{12}R^{13}$; R^9 can be selected from hydrogen, an unsubstituted C_{1-4} alkyl, an optionally substituted monocyclic C_{4-6} cycloalkyl, an optionally substituted aryl, an optionally substituted heteroaryl, an optionally substituted heterocyclyl, an optionally substituted aryl(C_{1-4} alkyl), an optionally substituted heteroaryl(C_{1-4} alkyl) and an optionally substituted heterocyclyl(C_{1-4} alkyl); R^{10} and R^{12} can be independently hydrogen or an unsubstituted C_{1-4} alkyl; R^{11} and R^{13} can be independently selected from hydrogen, an unsubstituted C_{1-4} alkyl, an unsubstituted C_{1-4} haloalkyl, an optionally substituted cycloalkyl, an optionally substituted cycloalkenyl, an optionally substituted aryl, an optionally substituted heteroaryl, an optionally substituted heterocyclyl, an optionally substituted cycloalkyl(C_{1-4} alkyl), an optionally substituted cycloalkenyl(C_{1-4} alkyl), an optionally substituted aryl(C_{1-4} alkyl), an optionally substituted heteroaryl(C_{1-4} alkyl) and an optionally substituted heterocyclyl(C_{1-4} alkyl); or R^{10} and R^{11} can be taken together along with the nitrogen to which R^{10} and R^{11} are attached to form an optionally substituted 4- to 8-membered monocyclic heterocyclyl, an optionally substituted 8- to 13-membered fused-bicyclic heterocyclyl or an optionally substituted 7- to 13-membered spiro-bicyclic heterocyclyl; R^{12} and R^{13} can be taken together along with the nitrogen to which R^{12} and R^{13} are attached to form an optionally substituted 4- to 8-membered monocyclic heterocyclyl, an optionally substituted 8- to 13-membered fused-bicyclic heterocyclyl or an optionally substituted 7- to 13-membered spiro-bicyclic heterocyclyl; R^2 and R^3 can be taken together along with the carbon to which R^2 and R^3 are attached to form an optionally substituted monocyclic C_{3-6} cycloalkyl or an optionally substituted 3 to 6 member monocyclic heterocyclyl; or R^4 and R^5 can be taken together along with the carbon to which R^4 and R^5 are attached to form an optionally substituted monocyclic C_{3-6} cycloalkyl or an optionally substituted 3 to 6 member monocyclic heterocyclyl; or R^2 and R^4 can be taken together along with the carbons to which R^2 and R^4 are each attached to form an optionally monocyclic C_{5-7} cycloalkyl or an optionally substituted 5 to 7 member monocyclic heterocyclyl; or R^3 and R^5 can be taken together along with the carbons to which R^3 and R^5 are each attached to form an optionally monocyclic C_{5-7} cycloalkyl or an optionally substituted 5 to 7 member

monocyclic heterocyclyl; or R^6 and R^7 can be taken together along with the carbon to which R^6 and R^7 are attached to form an optionally substituted monocyclic C_{3-4} cycloalkyl, an optionally substituted oxetane or an optionally substituted thietane; and X^1 can be N or CR^{14}, wherein R^{14} can be hydrogen, cyano, an unsubstituted C_{1-4} alkyl, a substituted C_{1-4} alkyl or an optionally substituted aryl(C_{1-4} alkyl), wherein the substituted C_{1-4} alkyl is substituted one or more times with a substituents selected from cyano, halogen, hydroxy and an unsubstituted C_{1-4} alkoxy.

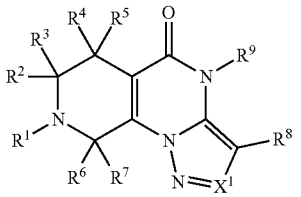
Some embodiments disclosed herein relate to a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein: n can be 0 or 1; Z^1 can be —C(=O)—, —NH—C(=O)— or —O—C(=O)—; R^1 can be selected from an optionally substituted aryl, an optionally substituted heteroaryl, an optionally substituted heterocyclyl, an optionally substituted aryl(C_{1-4} alkyl), an optionally substituted heteroaryl(C_{1-4} alkyl) and an optionally substituted heterocyclyl(C_{1-4} alkyl); R^2 and R^3 can be independently selected from hydrogen, an unsubstituted C_{1-4} alkyl, an unsubstituted C_{1-4} haloalkyl, an optionally substituted aryl, an optionally substituted heteroaryl, an optionally substituted heterocyclyl, an optionally substituted aryl(C_{1-4} alkyl), an optionally substituted heteroaryl(C_{1-4} alkyl) and an optionally substituted heterocyclyl(C_{1-4} alkyl); R^4 and R^5 can be independently selected from hydrogen, an unsubstituted C_{1-4} alkyl, an unsubstituted C_{1-4} haloalkyl, an optionally substituted aryl, an optionally substituted heteroaryl, an optionally substituted heterocyclyl, an optionally substituted aryl(C_{1-4} alkyl), an optionally substituted heteroaryl(C_{1-4} alkyl) and an optionally substituted heterocyclyl(C_{1-4} alkyl); R^6 and R^7 can be independently selected from hydrogen, an unsubstituted C_{1-4} alkyl and an unsubstituted C_{1-4} haloalkyl; R^8 can be selected from hydrogen, an unsubstituted C_{1-4} alkyl, an unsubstituted C_{1-4} haloalkyl, an optionally substituted cycloalkyl, an optionally substituted cycloalkenyl, an optionally substituted aryl, an optionally substituted heteroaryl, an optionally substituted heterocyclyl, an optionally substituted cycloalkyl(C_{1-4} alkyl), an optionally substituted cycloalkenyl(C_{1-4} alkyl), an optionally substituted aryl(C_{1-4} alkyl), an optionally substituted heteroaryl(C_{1-4} alkyl), an optionally substituted heterocyclyl(C_{1-4} alkyl), —$NR^{10}R^{11}$ and —C(=O)$NR^{12}R^{13}$; R^9 can be selected from hydrogen, an unsubstituted C_{1-4} alkyl, an optionally substituted aryl, an optionally substituted heteroaryl, an optionally substituted heterocyclyl, an optionally substituted aryl(C_{1-4} alkyl), an optionally substituted heteroaryl(C_{1-4} alkyl) and an optionally substituted heterocyclyl(C_{1-4} alkyl); R^{10} and R^{12} can be independently hydrogen or an unsubstituted C_{1-4} alkyl; R^{11} and R^{13} can be independently selected from hydrogen, an unsubstituted C_{1-4} alkyl, an unsubstituted C_{1-4} haloalkyl, an optionally substituted cycloalkyl, an optionally substituted cycloalkenyl, an optionally substituted aryl, an optionally substituted heteroaryl, an optionally substituted heterocyclyl, an optionally substituted cycloalkyl(C_{1-4} alkyl), an optionally substituted cycloalkenyl(C_{1-4} alkyl), an optionally substituted aryl(C_{1-4} alkyl), an optionally substituted heteroaryl(C_{1-4} alkyl) and an optionally substituted heterocyclyl(C_{1-4} alkyl); or R^{10} and R^{11} can be taken together along with the nitrogen to which R^{10} and R^{11} are attached to form an optionally substituted 4- to 8-membered monocyclic heterocyclyl, an optionally substituted 8- to 13-membered fused-bicyclic heterocyclyl or an optionally substituted 7- to 13-membered spiro-bicyclic heterocyclyl; R^{12} and R^{13} can be taken together along with the nitrogen to which R^{12} and R^{13} are attached to form an optionally substituted 4- to 8-membered monocyclic heterocyclyl, an optionally substituted 8- to 13-membered fused-bicyclic heterocyclyl or an optionally substituted 7- to 13-membered spiro-bicyclic heterocyclyl; R^2 and R^3 can be taken together along with the carbon to which R^2 and R^3 are attached to form an optionally substituted monocyclic C_{3-6} cycloalkyl or an optionally substituted 3 to 6 member monocyclic heterocyclyl; or R^4 and R^5 can be taken together along with the carbon to which R^4 and R^5 are attached to form an optionally substituted monocyclic C_{3-6} cycloalkyl or an optionally substituted 3 to 6 member monocyclic heterocyclyl; or R^2 and R^4 can be taken together along with the carbons to which R^2 and R^4 are each attached to form an optionally monocyclic C_{5-7} cycloalkyl or an optionally substituted 5 to 7 member monocyclic heterocyclyl; or R^3 and R^5 can be taken together along with the carbons to which R^3 and R^5 are each attached to form an optionally monocyclic C_{5-7} cycloalkyl or an optionally substituted 5 to 7 member monocyclic heterocyclyl; or R^6 and R^7 can be taken together along with the carbon to which R^6 and R^7 are attached to form an optionally substituted monocyclic C_{3-4} cycloalkyl, an optionally substituted oxetane or an optionally substituted thietane; and X^1 can be N or CR^{14}, wherein R^{14} can be hydrogen, cyano, an unsubstituted C_{1-4} alkyl, a substituted C_{1-4} alkyl or an optionally substituted aryl(C_{1-4} alkyl), wherein the substituted C_{1-4} alkyl can be substituted one or more times with a substituents selected from cyano, halogen, hydroxy and an unsubstituted C_{1-4} alkoxy.

A variety of moieties can be present for Z^1 and R^1. In some embodiments, n can be 0; and R^1 can be selected from an optionally substituted aryl, an optionally substituted heteroaryl, an optionally substituted heterocyclyl, an optionally substituted aryl(C_{1-4} alkyl), an optionally substituted heteroaryl(C_{1-4} alkyl) and an optionally substituted heterocyclyl(C_{1-4} alkyl) such that Formula (I), and pharmaceutically acceptable salts thereof can be Formula (Ia), or a pharmaceutically acceptable salt thereof. In other embodiments, n can be 1; Z^1 can be —C(=O)—, —NH—C(=O)— or —O—C(=O)—; and R^1 can be selected from an optionally substituted aryl, an optionally substituted heteroaryl, an optionally substituted heterocyclyl, an optionally substituted aryl(C_{1-4} alkyl), an optionally substituted heteroaryl(C_{1-4} alkyl) and an optionally substituted heterocyclyl(C_{1-4} alkyl). As shown below, when Z^1 is —C(=O)—, —NH—C(=O)— or —O—C(=O)—, Formula (I) can be Formula (Ib), (Ic) or (Id), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, respectively. As described herein, n can be 0 and R^1 can be an optionally substituted heteroaryl or an optionally substituted heterocyclyl. An example of n being 0; and R^1 being an optionally substituted heteroaryl or an optionally substituted heterocyclyl is

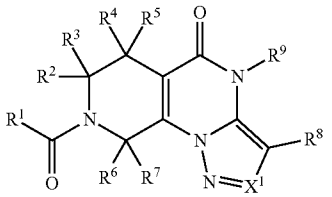


wherein Ring A^1 can be an optionally substituted bicyclic heteroaryl or an optionally substituted bicyclic heterocyclyl such that Formula (I), and pharmaceutically acceptable salts thereof can be Formula (Ie), or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

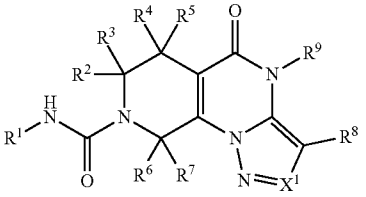
(Ia)



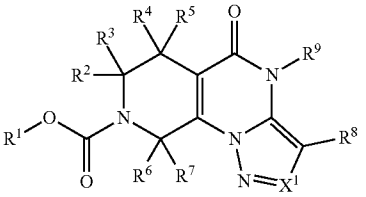
(Ib)



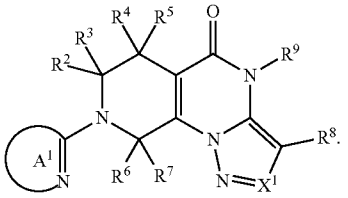
(Ic)



(Id)



(Ie)



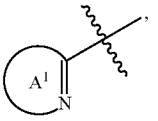
In some embodiments, X^1 can be N (nitrogen). In other embodiments, X^1 can be CH. In still other embodiments, X^1 can be CR^{14}, wherein R^{14} can be cyano, an unsubstituted C_{1-4} alkyl or a substituted C_{1-4} alkyl, wherein the substituted C_{1-4} alkyl is substituted one or more times with a substituents selected from cyano, halogen, hydroxy and an unsubstituted C_{1-4} alkoxy. In still other embodiments, X^1 can be CR^{14}, wherein R^{14} can be an optionally substituted aryl(C_{1-4} alkyl).

Various cyclic moieties can be present for R^1. In some embodiments, R^1 can be an optionally substituted aromatic carbocyclic moiety, for example an optionally substituted aryl. For example, R^1 can be an optionally substituted phenyl. In some embodiments, R^1 can be an unsubstituted phenyl. In other embodiments, R^1 can be a substituted phenyl. When R^1 is a substituted phenyl, the phenyl can be mono-substituted. The mono-substituted phenyl can be a para-substituted phenyl, a meta-substituted phenyl or an ortho-substituted phenyl. The substituted phenyl can be substituted by multiple moieties, such as 2, 3 or 4 or more times. In some embodiments, R^1 can be a di-substituted phenyl. When more than one moiety is present, the moieties can be the same or different moieties can be different. In some embodiments, R^1 can be an unsubstituted or substituted naphthyl.

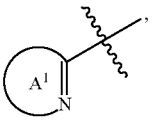
As described herein, R^1 can be a monocyclic or multicyclic (for example, a bicyclic) moiety that includes one or more heteroatoms in the ring(s). In some embodiments, R^1 can be an optionally substituted heteroaryl. In some embodiments, R^1 can be an unsubstituted or a substituted monocyclic heteroaryl. For example, R^1 can be a 5-membered or 6-membered monocyclic heteroaryl, wherein the heteroaryl ring can be unsubstituted or substituted. In other embodiments, R^1 can be an unsubstituted or a substituted bicyclic heteroaryl. The bicyclic heteroaryl can be an unsubstituted or a substituted 9-membered or an unsubstituted or a substituted 10-membered heteroaryl. The heteroaryl can include one or more heteroatoms, such as N (nitrogen), O (oxygen) and/or S (sulfur).

In some embodiments, R^1 can be an optionally substituted heterocyclyl. The heterocyclyl can be a monocyclic heterocyclyl or a bicyclic heterocyclyl. In some embodiments, R^1 can be an unsubstituted or a substituted monocyclic heterocyclyl, such as an unsubstituted or a substituted 5-membered or an unsubstituted or a substituted 6-membered monocyclic heterocyclyl. In other embodiments, R^1 can be an unsubstituted or a substituted bicyclic heterocyclyl, including an unsubstituted or a substituted 9-membered or an unsubstituted or a substituted 10-membered heterocyclyl. The number and types of heteroatoms that can be present in a heterocyclyl for R^1 can vary. For example, 1, 2, 3 or more than 3 heteroatoms, such as N (nitrogen), O (oxygen) and/or S (sulfur), can be present in a heterocyclyl of R^1.

In some embodiments, n can be 0; and R^1 can be



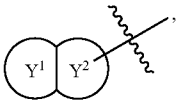
wherein Ring A^1 can be an optionally substituted bicyclic heteroaryl. In other embodiments, R^1 can be



wherein Ring A^1 can be an optionally substituted bicyclic heterocyclyl. In some embodiments, Ring A^1 can be an optionally substituted nitrogen-containing, 9-membered bicyclic heteroaryl. In other embodiments, Ring A^1 can be an optionally substituted nitrogen-containing, 10-membered bicyclic heteroaryl. In still other embodiments, Ring A^1 can be an optionally substituted nitrogen-containing, 9-membered bicyclic heterocyclyl. In yet still other embodiments, Ring A^1 can be an optionally substituted nitrogen-containing, 10-membered bicyclic heterocyclyl.

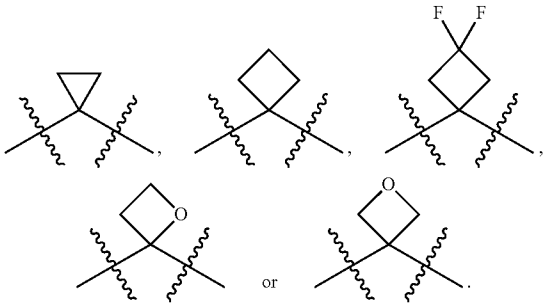
In some embodiments, R^1 can be a nitrogen-containing, bicyclic heteroaryl or a nitrogen-containing, bicyclic heterocyclyl. In some embodiments, R^1 can be selected from an unsubstituted or a substituted [5,5] bicyclic heteroaryl, an unsubstituted or a substituted [5,6] bicyclic heteroaryl, an unsubstituted or a substituted [6,5] bicyclic heteroaryl, an unsubstituted or a substituted [6,6] bicyclic heteroaryl, an

unsubstituted or a substituted [5,5] bicyclic heterocyclyl, an unsubstituted or a substituted [5,6] bicyclic heterocyclyl, an unsubstituted or a substituted [6,5] bicyclic heterocyclyl and an unsubstituted or a substituted [6,6] bicyclic heterocyclyl. In some embodiments, R^1 can have the general structure



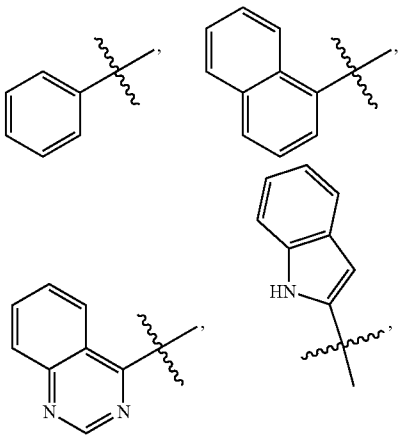
wherein Ring Y^2 indicates the point of attachment to the remaining portion of Formula (I); and wherein Ring Y^1 and Ring Y^2 can be independently selected from phenyl, furan, furazan, thiophene, phthalazine, pyrrole, oxazole, 1,2,3-oxadiazole, 1,2,4-oxadiazole, thiazole, 1,2,3-thiadiazole, 1,2,4-thiadiazole, imidazole, pyrazole, isoxazole, isothiazole, triazole, thiadiazole, tetrazole, pyridine, pyridazine, pyrimidine, pyrazine, 1,2,3-triazine, 1,2,4-triazine, 1,2,3,4-tetrazine, 2H-1,2-oxazine, hexahydro-1,3,5-triazine, imidazoline, imidazolidine, isoxazoline, isoxazolidine, oxazoline, oxazolidine, thiazoline, thiazolidine, morpholine, piperidine, piperazine, pyrrolidine, pyrazoline, pyrazolidine and thiamorpholine, wherein Ring Y^1 and Ring Y^2 can be each optionally substituted. In some embodiments, Ring Y^1 can be selected from an optionally substituted phenyl, an optionally substituted pyridine, an optionally substituted pyridazine, an optionally substituted pyrimidine, an optionally substituted pyrazine, an optionally substituted 1,2,3-triazine, an optionally substituted 1,2,4-triazine and an optionally substituted 1,2,3,4-tetrazine. In some embodiments, Ring Y^2 can be selected from an optionally substituted phenyl, an optionally substituted pyridine, an optionally substituted pyridazine, an optionally substituted pyrimidine, an optionally substituted pyrazine, an optionally substituted 1,2,3-triazine, an optionally substituted 1,2,4-triazine and an optionally substituted 1,2,3,4-tetrazine. In other embodiments, Ring Y^2 can be selected from an optionally substituted furan, an optionally substituted thiophene, an optionally substituted pyrrole, an optionally substituted oxazole, an optionally substituted thiazole, an optionally substituted imidazole, an optionally substituted pyrazole, an optionally substituted isoxazole and an optionally substituted isothiazole.

A variety of cyclic groups described herein for R^1 can be attached via a C_{1-4} alkyl linker. In some embodiments, R^1 can be an optionally substituted aryl(C_{1-4} alkyl), for example, an optionally substituted benzyl. In other embodiments, R^1 can be an optionally substituted heteroaryl(C_{1-4} alkyl). In still other embodiments, R^1 can be an optionally substituted heterocyclyl(C_{1-4} alkyl). Examples of heteroaryls and heterocyclyls are described herein, and include those of the previous paragraph. As described herein, the linker can include 1 to 4 carbons. The aryl, heteroaryl, heterocyclyl and C_{1-4} alkyl of aryl(C_{1-4} alkyl), heteroaryl(C_{1-4} alkyl) and heterocyclyl(C_{1-4} alkyl) can be each unsubstituted or unsubstituted. When the C_{1-4} alkyl linker is substituted, one or more hydrogens can be replaced with a moiety, such as those provided in the definition of "optionally substituted," and/or two or more hydrogens can be taken together along with the carbon to which the hydrogens are attached to form an optionally substituted C_{3-4} cycloalkyl or an optionally substituted 3-, 4- or 5-membered heterocyclyl. In some embodiments, the C_{1-4} alkyl linker of aryl(C_{1-4} alkyl), heteroaryl(C_{1-4} alkyl) and heterocyclyl(C_{1-4} alkyl) can be substituted with one or more moieties selected from halogen (such as F), cyano, C_{1-2} haloalkyl (for example, CF_3), OH, an unsubstituted C_{1-4} alkoxy and an unsubstituted C-amido (such as —C(═O)NH_2, —C(═O)NH(C_{1-4} alkyl) and —C(═O)N(C_{1-4} alkyl)$_2$). In some embodiments, the C_{1-4} alkyl linker for R^1 can be —CH_2—, —CH_2CH_2—, —$CH(CH_3)CH_2$—, —$CH_2CH_2CH_2$—, —$CH_2CH_2CH_2CH_2$—,

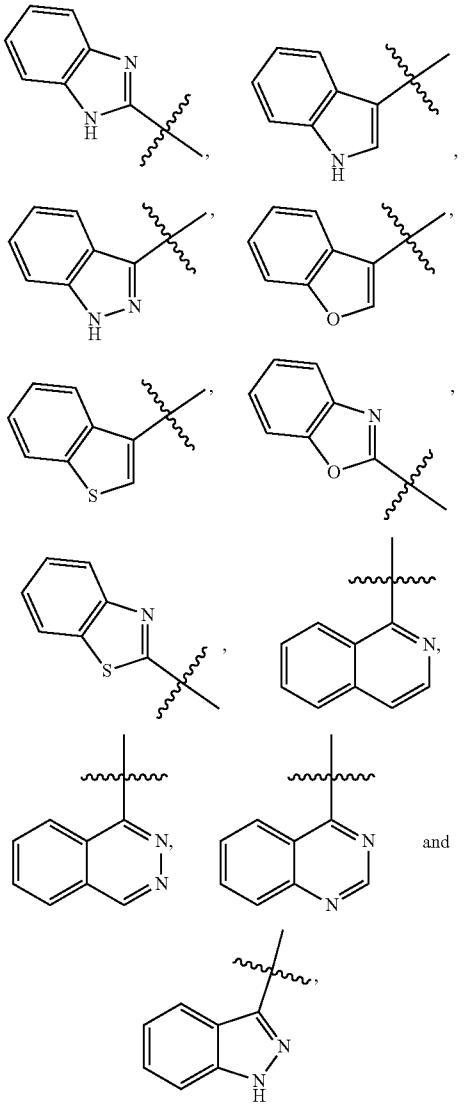


As described herein, the R^1 groups can be unsubstituted or substituted. When R^1 is substituted, a variety of substituents can be present on a R^1 group described herein. In some embodiments, R^1 can be substituted with one or more substituents selected from deuterium, halogen (such as F, Cl and/or Br), cyano, an unsubstituted C_{1-6} alkyl (for example, methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, iso-butyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl (straight-changed or branched) and hexyl (straight-chained or branched)), an unsubstituted C_{2-4} alkenyl, an unsubstituted C_{2-4} alkynyl, an unsubstituted monocyclic C_{3-6} cycloalkyl, a halo-substituted monocyclic C_{3-6} cycloalkyl, an unsubstituted C_{1-6} haloalkyl (such as —CHF_2, —CH_2F, —CF_3, —CHClF, —CH_2Cl, —$CHCl_2$ and —CCl_3), an unsubstituted C_{1-6} alkoxy (for example, methoxy, ethoxy, isopropoxy, n-butoxy, sec-butoxy, isobutoxy and tert-butoxy), an unsubstituted C_{1-6} haloalkoxy (for example, (such as —$OCHF_2$, —OCH_2F and —OCF_3), an unsubstituted acyl (for example, —C(═O)—C_{1-4} alkyl), an unsubstituted C-amido (such as —C(═O)NH_2, —C(═O)NH(C_{1-4} alkyl) and —C(═O)N(C_{1-4} alkyl)$_2$), an unsubstituted sulfonyl (such as —S(═O)$_2$—C_{1-4} alkyl), an unsubstituted amino, a mono-substituted amine (for example, an mono-alkyl substituted amine) and a di-substituted amine (such as a di-alkyl substituted amine).

Exemplary R^1 groups include, but are not limited to, the following:

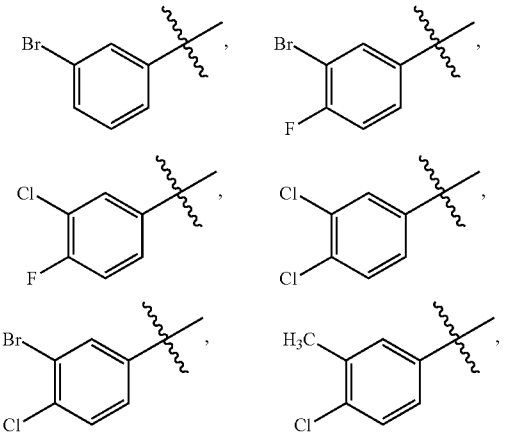


-continued

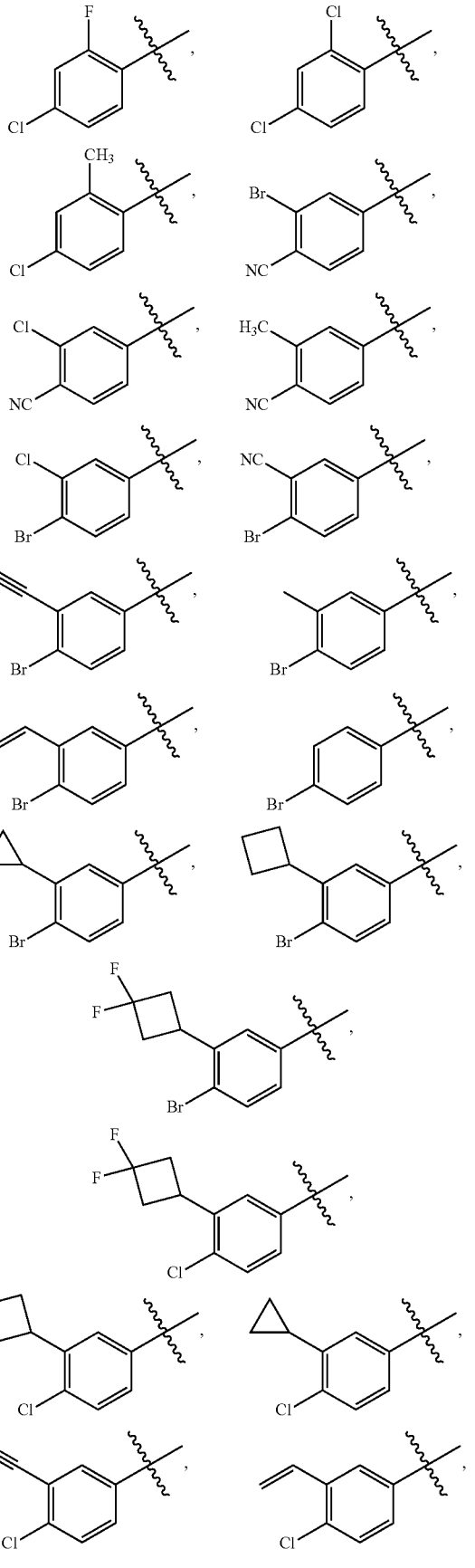


and

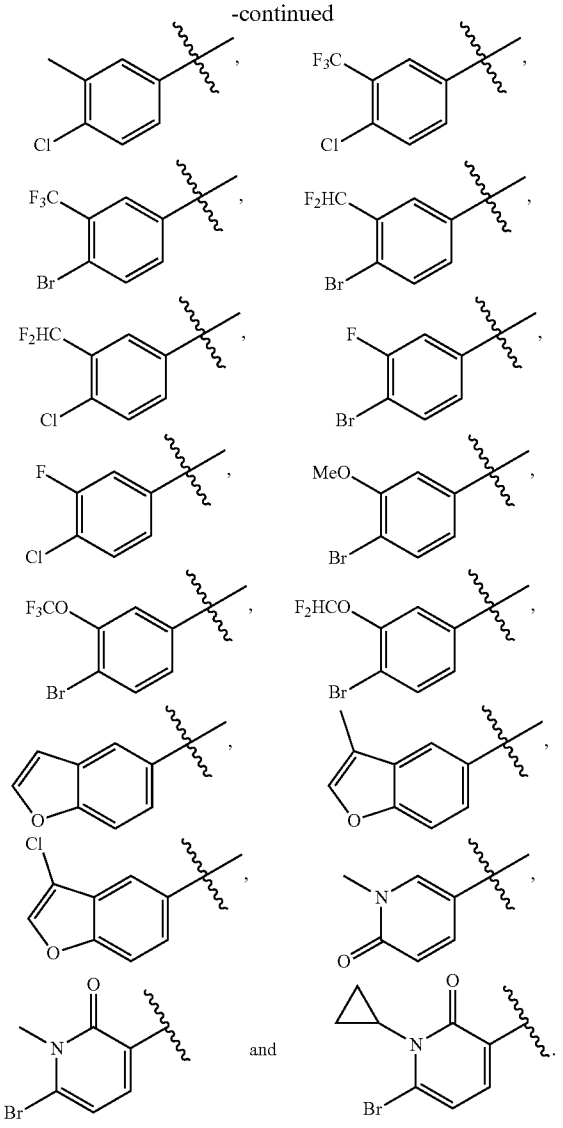
wherein each of these moieties can be unsubstituted or substituted. Examples of substituted R^1 groups include



-continued



-continued



As provided herein, R^8 can be selected from hydrogen, an unsubstituted C_{1-4} alkyl, an unsubstituted C_{2-4} alkenyl, an unsubstituted C_{2-4} alkynyl, an unsubstituted C_{1-4} haloalkyl, an optionally substituted cycloalkyl, an optionally substituted cycloalkenyl, an optionally substituted aryl, an optionally substituted heteroaryl, an optionally substituted heterocyclyl, an optionally substituted cycloalkyl(C_{1-4} alkyl), an optionally substituted cycloalkenyl(C_{1-4} alkyl), an optionally substituted aryl(C_{1-4} alkyl), an optionally substituted heteroaryl(C_{1-4} alkyl), an optionally substituted heterocyclyl (C_{1-4} alkyl), an optionally substituted N-amido, an optionally substituted N-sulfonamido, $—NR^{10}R^{11}$ and $—C(=O)NR^{12}R^{13}$. In some embodiments, R^8 can be hydrogen. In other embodiments, R^8 can be an unsubstituted C_{1-4} alkyl, such as methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl and tert-butyl. In still other embodiments, R^8 can be an unsubstituted C_{1-4} haloalkyl. Exemplary unsubstituted C_{1-4} haloalkyls include $—CF_3$, —CHF, —CHClF, $—CCl_3$ and $—CHCl_2$.

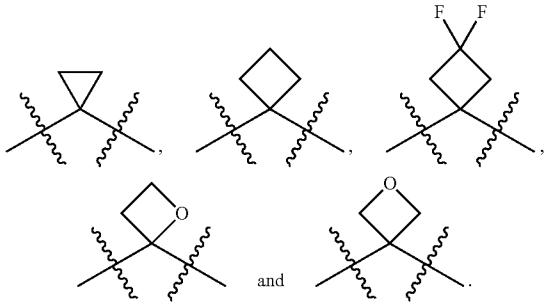
As provided herein, R^8 can be an unsaturated hydrocarbon. In some embodiments, R^8 can be an unsubstituted C_{2-4} alkenyl. For example, R^8 can be $—CH=CH_2$, $—CH_2CH=CH_2$, $—CH_2CH_2CH=CH_2$ or $—CH_2CH(CH_3)CH=CH_2$. In other embodiments, R^8 can be an unsubstituted C_{2-4} alkenyl, such as ethynyl and propynyl.

Several cyclic moieties can be present at R^8. For example, in some embodiments, R^8 can be an optionally substituted cycloalkyl or an optionally substituted cycloalkenyl. The optionally substituted cycloalkyl and the optionally substituted cycloalkenyl can be monocyclic, such as an optionally substituted C_{3-6} cycloalkyl or an optionally substituted C_{3-6} cycloalkenyl. Alternatively, the optionally substituted cycloalkyl and/or the optionally substituted cycloalkenyl can be multicyclic, for example, an optionally substituted fused-bicyclic cycloalkyl, an optionally substituted fused-bicyclic cycloalkenyl, an optionally substituted spiro-bicyclic cycloalkyl and an optionally substituted spiro-bicyclic cycloalkenyl. In other embodiments, R^8 can be an optionally substituted aryl, an optionally substituted heteroaryl or an optionally substituted heterocyclyl. Exemplary R^8 aryls, heteroaryls and heterocyclyls include, but are not limited to, phenyl, 5-membered monocyclic heteroaryls, 6-membered monocyclic heteroaryls, 5-membered monocyclic heterocyclyls and 6-membered monocyclic heterocyclyls, wherein each of the aforementioned moieties can be unsubstituted or substituted. The heteroatom(s) that can be present in an optionally substituted heteroaryl and an optionally substituted heterocyclyl for R^8 include N (nitrogen), O (oxygen) and/or S (sulfur).

The cyclic moieties described herein for R^8 can be attached via a C_{1-4} alkyl linker, such as those described herein. In some embodiments, R^8 can be an optionally substituted cycloalkyl(C_{1-4} alkyl). In other embodiments, R^8 can be an optionally substituted cycloalkenyl(C_{1-4} alkyl). In still other embodiments, R^8 can be an optionally substituted aryl(C_{1-4} alkyl). In yet still other embodiments, R^8 can be an optionally substituted heteroaryl(C_{1-4} alkyl). In some embodiments, R^8 can be an optionally substituted heterocyclyl(C_{1-4} alkyl). The cycloalkyls, cycloalkenyls, aryls, heteroaryls and heterocyclyls can be monocyclic or bicyclic (for example, fused bicyclic). For example, R^8 can be an optionally substituted monocyclic C_{3-6} cycloalkyl(C_{1-4} alkyl), an optionally substituted monocyclic C_{3-6} cycloalkenyl(C_{1-4} alkyl), an optionally substituted benzyl, an optionally substituted monocyclic heteroaryl(C_{1-4} alkyl) (such as a 5-membered monocyclic heteroaryl(C_{1-4} alkyl) or 6-membered monocyclic heteroaryl(C_{1-4} alkyl)) or an optionally substituted monocyclic heterocyclyl(C_{1-4} alkyl) (such as a 5-membered monocyclic heterocyclyl(C_{1-4} alkyl) or 6-membered monocyclic heterocyclyl(C_{1-4} alkyl)).

The C_{1-4} alkyls of cycloalkyl(C_{1-4} alkyl), cycloalkenyl (C_{1-4} alkyl), aryl(C_{1-4} alkyl), heteroaryl(C_{1-4} alkyl) and heterocyclyl(C_{1-4} alkyl) can be unsubstituted or substituted. When the C_{1-4} alkyl is substituted, one or more hydrogens can be replaced with a moiety, such as those provided in the definition of "optionally substituted," and/or two or more hydrogens can be taken together along with the carbon to which the hydrogens are attached to form an optionally substituted C_{3-4} cycloalkyl or an optionally substituted 3-, 4- or 5-membered heterocyclyl. In some embodiments, the C_{1-4} alkyl linker of cycloalkyl(C_{1-4} alkyl), cycloalkenyl(C_{1-4} alkyl), aryl(C_{1-4} alkyl), heteroaryl(C_{1-4} alkyl) and heterocyclyl(C_{1-4} alkyl) can be substituted with one or more moieties selected from halogen (such as F), cyano, C_{1-2} haloalkyl (for example, CF_3), OH, an unsubstituted C_{1-4} alkoxy and an unsubstituted C-amido (such as $—C(=O)NH_2$, $—C(=O)NH(C_{1-4}$ alkyl) and $—C(=O)N(C_{1-4}$ alkyl)$_2$). Exemplary linkers that can attached the cyclic moieties for R^8 include,

but are not limited to, —CH_2—, —CH_2CH_2—, —$CH(CH_3)CH_2$—, —$CH_2CH_2CH_2$—, —$CH_2CH_2CH_2CH_2$—,



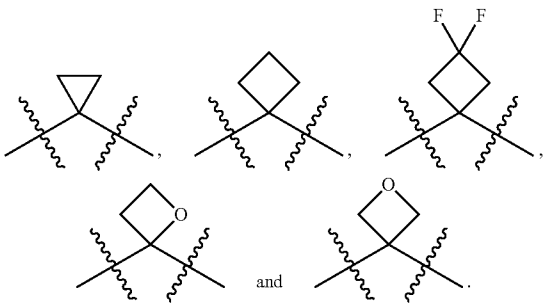
In some embodiments, R^8 can be an optionally substituted N-amido. In other embodiments, R^8 can be an optionally substituted N-sulfonamido. An N-amido can have the structure RC(=O)N(R_A)— in which R and R_A can be independently hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, aryl, heteroaryl, heterocyclyl, aryl(alkyl), heteroaryl(alkyl) or heterocyclyl(alkyl). In some embodiments, R^8 can be an unsubstituted or a substituted —NHC(=O)R^{A1}, wherein R^{A1} can be C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{3-8} cycloalkyl, C_{3-8} cycloalkenyl, aryl, heteroaryl, heterocyclyl, aryl(alkyl), heteroaryl(alkyl) or heterocyclyl (alkyl). An N-sulfonamido can have the structure $RSO_2N(R_A)$— in which R and R_A can be independently hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, aryl, heteroaryl, heterocyclyl, aryl(C_{1-4} alkyl), heteroaryl(C_{1-4} alkyl) or heterocyclyl(C_{1-4} alkyl). In some embodiments, R^8 can be an unsubstituted or a substituted —$NHS(=O)_2R^{B1}$, wherein R^{B1} can be C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{3-8} cycloalkyl, C_{3-8} cycloalkenyl, aryl, heteroaryl, heterocyclyl, aryl(C_{1-4} alkyl), heteroaryl(C_{1-4} alkyl) or heterocyclyl(C_{1-4} alkyl).

For R^{A1} and R^{B1}, the C_{1-4} alkyl can be an unsubstituted or a substituted C_{1-4} alkyl, the C_{2-4} alkenyl can be an unsubstituted or a substituted C_{2-4} alkenyl, the C_{2-4} alkynyl can be an unsubstituted or a substituted C_{2-4} alkynyl, the C_{3-8} cycloalkyl can be a monocyclic or a bicyclic cycloalkyl that can be unsubstituted or substituted, the C_{3-8} cycloalkenyl can be a monocyclic or a bicyclic cycloalkenyl that can be unsubstituted or substituted, the aryl can be a monocyclic or a bicyclic aryl that can be unsubstituted or substituted, the heteroaryl can be a monocyclic or a bicyclic heteroaryl that can be unsubstituted or substituted, the heterocyclyl can be a monocyclic or a bicyclic heterocyclyl that can be unsubstituted or substituted, the aryl(C_{1-4} alkyl) can be a monocyclic or a bicyclic aryl(C_{1-4} alkyl) that can be unsubstituted or substituted, the heteroaryl(C_{1-4} alkyl) can be a monocyclic or a bicyclic heteroaryl(C_{1-4} alkyl) that can be unsubstituted or substituted, and the heterocyclyl(C_{1-4} alkyl) can be a monocyclic or a bicyclic heterocyclyl (C_{1-4} alkyl) that can be unsubstituted or substituted. Examples of suitable R^{A1} and R^{B1} ring moieties include, but are not limited to, an unsubstituted or a substituted phenyl, an unsubstituted or a substituted naphthyl, an unsubstituted or a substituted heteroaryl (such as a 5- or 6-membered monocyclic heteroaryl or a 9- or 10-membered bicyclic heteroaryl that includes 1, 2 or 3 heteroatoms independently selected from O, S and N), an unsubstituted or a substituted heterocyclyl (for example, a 5- or 6-membered monocyclic heterocyclyl or a 9- or 10-membered bicyclic heterocyclyl that includes 1, 2 or 3 heteroatoms independently selected from O, S and N), an unsubstituted or a substituted benzyl, an unsubstituted or a substituted monocyclic or bicyclic heteroaryl(C_{1-4} alkyl) and an unsubstituted or a substituted monocyclic or bicyclic heterocyclyl(C_{1-4} alkyl). In some embodiments, the unsubstituted or a substituted monocyclic heteroaryl(C_{1-4} alkyl) for R^{A1} and/or R^{B1} can be a 5- or 6-membered monocyclic heteroaryl or a 9- or 10-membered bicyclic heteroaryl that includes 1, 2 or 3 heteroatoms independently selected from O, S and N; and the C_{1-4} alkyl linker can be —CH_2— or —$CH(CH_3)$—. In some embodiments, the unsubstituted or a substituted monocyclic heterocyclyl (C_{1-4} alkyl) for R^{A1} and/or R^{B1} can be a 5- or 6-membered monocyclic heterocyclyl or a 9- or 10-membered bicyclic heterocyclyl that includes 1, 2 or 3 heteroatoms independently selected from O, S and N; and the C_{1-4} alkyl linker can be —CH_2— or —$CH(CH_3)$—. In some embodiments, R^{A1} and/or R^{B1} can be independently methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl or tert-butyl.

In some embodiments, R^8 can be —$NR^{10}R^{11}$. In other embodiments, R^8 can be —$C(=O)NR^{12}R^{13}$. In some embodiments, R^{10} can be hydrogen. In other embodiments, R^{10} can be optionally substituted C_{1-4} alkyl. In some embodiments, R^{12} can be hydrogen. In other embodiments, R^{12} can be optionally substituted C_{1-4} alkyl. For example, R^{10} and/or R^{12} can be methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, sec-butyl or tert-butyl.

In some embodiments, R^{11} can be hydrogen. In other embodiments, R^{11} can be an unsubstituted C_{1-4} alkyl. In still other embodiments, R^{11} can be an unsubstituted C_{1-4} haloalkyl. As described herein, R^{11} can be various carbocyclic, heteroaryl or heterocyclic groups. In some embodiments, R^{11} can be an optionally substituted cycloalkyl, for example, an optionally substituted C_{3-8} cycloalkyl. In other embodiments, R^{11} can be an optionally substituted cycloalkenyl, such as an optionally substituted C_{3-8} cycloalkenyl. In some embodiments, R^{11} can be an optionally substituted aryl. For example, R^{11} can be an unsubstituted or a substituted phenyl. In still other embodiments, R^{11} can be an optionally substituted heteroaryl. The heteroaryl for R^{11} can be an optionally substituted monocyclic heteroaryl (such as an optionally substituted 5- or 6-membered monocyclic heteroaryl) or an optionally substituted bicyclic heteroaryl (for example, an optionally substituted 9- or 10-membered bicyclic heteroaryl). In some embodiments, R^{11} can be an optionally substituted heterocyclyl.

A variety cyclic groups can be attached via a C_{1-4} alkyl linker for R^{11}. Examples of C_{1-4} alkyl linkers are described herein and include —CH_2—, —CH_2CH_2—, —$CH(CH_3)CH_2$—, —$CH_2CH_2CH_2$—, —$CH_2CH_2CH_2CH_2$—,



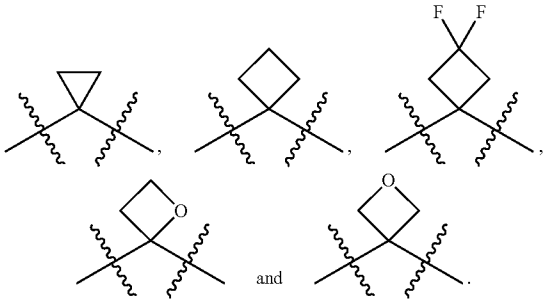
As shown and described herein, the C_{1-4} alkyl linkers for R^{11} can be unsubstituted or substituted. When the C_{1-4} alkyls for R^{11} are substituted, one or more hydrogens can be replaced

with a moiety, such as those provided in the definition of "optionally substituted," and/or two or more hydrogens can be taken together along with the carbon to which the hydrogens are attached to form an optionally substituted C_{3-4} cycloalkyl or an optionally substituted 3-, 4- or 5-membered heterocyclyl. In some embodiments, the C_{1-4} alkyl linker for the R^{11} groups can be substituted with one or more moieties selected from halogen (such as F), cyano, C_{1-2} haloalkyl (for example, CF_3), OH, an unsubstituted C_{1-4} alkoxy and an unsubstituted C-amido (such as —C(=O)NH_2, —C(=O)NH(C_{1-4} alkyl) and —C(=O)N(C_{1-4} alkyl)$_2$). In some embodiments, R^{11} can be an optionally substituted cycloalkyl(C_{1-4} alkyl), such as an optionally substituted monocyclic C_{3-8} cycloalkyl(C_{1-4} alkyl). In other embodiments, R^{11} can be an optionally substituted cycloalkenyl(C_{1-4} alkyl), such as an optionally substituted monocyclic C_{3-8} cycloalkenyl(C_{1-4} alkyl). In still other embodiments, R^{11} can be an optionally substituted aryl(C_{1-4} alkyl). As an example, R^{11} can be an optionally substituted benzyl. In yet still other embodiments, R^{11} can be an optionally substituted heteroaryl(C_{1-4} alkyl). In some embodiments, R^{11} can be an optionally substituted heterocyclyl(C_{1-4} alkyl). The heteroaryl of the optionally substituted heteroaryl(C_{1-4} alkyl) can be an optionally substituted monocyclic heteroaryl (such as a 5- or 6-membered monocyclic heteroaryl) or an optionally substituted bicyclic heteroaryl (such as a 9- or 10-membered bicyclic heteroaryl).

In some embodiments, R^{10} and R^{11} can be taken together along with the nitrogen to which R^{10} and R^{11} are attached to form an optionally substituted 4 to 8 member monocyclic heterocyclyl. In other embodiments, R^{10} and R^{11} can be taken together along with the nitrogen to which R^{10} and R^{11} are attached to form an optionally substituted 8 to 13 membered fused-bicyclic heterocyclyl. In still other embodiments, R^{10} and R^{11} can be taken together along with the nitrogen to which R^{10} and R^{11} are attached to form an optionally substituted 7 to 13 membered spiro-bicyclic heterocyclyl. The 4 to 8 member monocyclic heterocyclyl, 8 to 13 membered fused-bicyclic heterocyclyl and/or 7 to 13 membered spiro-bicyclic heterocyclyl can include one or more ring nitrogens.

As described herein, R^{13} can be cyclic and non-cyclic moieties. In some embodiments, R^{13} can be hydrogen. In other embodiments, R^{13} can be an unsubstituted C_{1-4} alkyl. In still other embodiments, R^{13} can be an unsubstituted C_{1-4} haloalkyl. Various carbocyclic, heteroaryl or heterocyclic groups are suitable for R^{13}. In some embodiments, R^{13} can be an optionally substituted cycloalkyl, for example, an optionally substituted C_{3-8} cycloalkyl. In other embodiments, R^{13} can be an optionally substituted cycloalkenyl, such as an optionally substituted C_{3-8} cycloalkenyl. In some embodiments, R^{13} can be an optionally substituted aryl. For example, R^{13} can be an unsubstituted or a substituted phenyl. In still other embodiments, R^{13} can be an optionally substituted heteroaryl. The heteroaryl for R^{13} can be an optionally substituted monocyclic heteroaryl (such as an optionally substituted 5- or 6-membered monocyclic heteroaryl) or an optionally substituted bicyclic heteroaryl (for example, an optionally substituted 9- or 10-membered bicyclic heteroaryl). In some embodiments, R^{13} can be an optionally substituted heterocyclyl.

As described herein, R^{13} can be an optionally substituted cycloalkyl(C_{1-4} alkyl), an optionally substituted cycloalkenyl(C_{1-4} alkyl), an optionally substituted aryl(C_{1-4} alkyl), an optionally substituted heteroaryl(C_{1-4} alkyl) or an optionally substituted heterocyclyl(C_{1-4} alkyl). Various C_{1-4} alkyls are described herein for an optionally substituted cycloalkyl(C_{1-4} alkyl), an optionally substituted cycloalkenyl(C_{1-4} alkyl), an optionally substituted aryl(C_{1-4} alkyl), an optionally substituted heteroaryl(C_{1-4} alkyl) and/or an optionally substituted heterocyclyl(C_{1-4} alkyl) are described herein. For example, the C_{1-4} alkyl of an optionally substituted cycloalkyl(C_{1-4} alkyl), an optionally substituted cycloalkenyl(C_{1-4} alkyl), an optionally substituted aryl(C_{1-4} alkyl), an optionally substituted heteroaryl(C_{1-4} alkyl) and/or an optionally substituted heterocyclyl(C_{1-4} alkyl) can be selected from —CH_2—, —CH_2CH_2—, —$CH(CH_3)CH_2$—, —$CH_2CH_2CH_2$—, —$CH_2CH_2CH_2CH_2$—,



As shown and described herein, the C_{1-4} alkyl linkers for R^{13} can be unsubstituted or substituted. When the C_{1-4} alkyls for R^{13} are substituted, one or more hydrogens can be replaced with a moiety, such as those provided in the definition of "optionally substituted," and/or two or more hydrogens can be taken together along with the carbon to which the hydrogens are attached to form an optionally substituted C_{3-4} cycloalkyl or an optionally substituted 3-, 4- or 5-membered heterocyclyl. In some embodiments, the C_{1-4} alkyl linker for the R^{13} groups can be substituted with one or more moieties selected from halogen (such as F), cyano, C_{1-2} haloalkyl (for example, CF_3), OH, an unsubstituted C_{1-4} alkoxy and an unsubstituted C-amido (such as —C(=O)NH_2, —C(=O)NH(C_{1-4} alkyl) and —C(=O)N(C_{1-4} alkyl)$_2$).

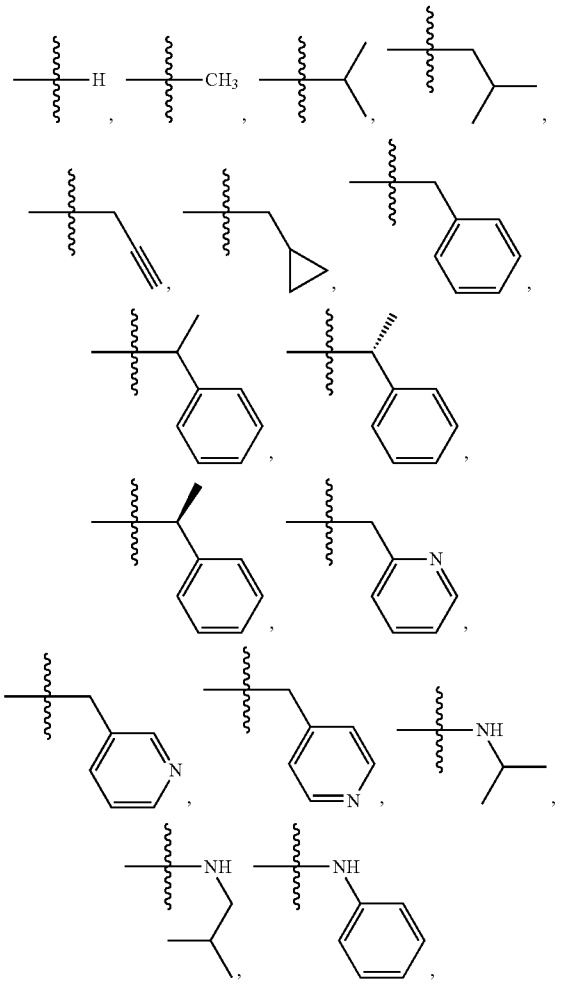
In some embodiments, R^{13} can be an optionally substituted cycloalkyl(C_{1-4} alkyl), such as an optionally substituted monocyclic C_{3-8} cycloalkyl(C_{1-4} alkyl). In other embodiments, R^{13} can be an optionally substituted cycloalkenyl(C_{1-4} alkyl), such as an optionally substituted monocyclic C_{3-8} cycloalkenyl(C_{1-4} alkyl). In some embodiments, R^{13} can be an optionally substituted aryl(C_{1-4} alkyl). As an example, R^{13} can be an optionally substituted benzyl. In other embodiments, R^{13} can be an optionally substituted heteroaryl(C_{1-4} alkyl). In still other embodiments, R^{13} can be an optionally substituted heterocyclyl(C_{1-4} alkyl). The heteroaryl of the optionally substituted heteroaryl(C_{1-4} alkyl) can be an optionally substituted monocyclic heteroaryl (such as a 5- or 6-membered monocyclic heteroaryl) or an optionally substituted bicyclic heteroaryl (such as a 9- or 10-membered bicyclic heteroaryl).

In some embodiments, R^{12} and R^{13} can be taken together along with the nitrogen to which R^{12} and R^{13} are attached to form an optionally substituted 4 to 8 member monocyclic heterocyclyl. In other embodiments, R^{12} and R^{13} can be taken together along with the nitrogen to which R^{10} and R^{11} are attached to form an optionally substituted 8 to 13 membered fused-bicyclic heterocyclyl. In still other embodiments, R^{12} and R^{13} can be taken together along with the nitrogen to which R^{10} and R^{11} are attached to form an optionally substituted 7 to 13 membered spiro-bicyclic het-

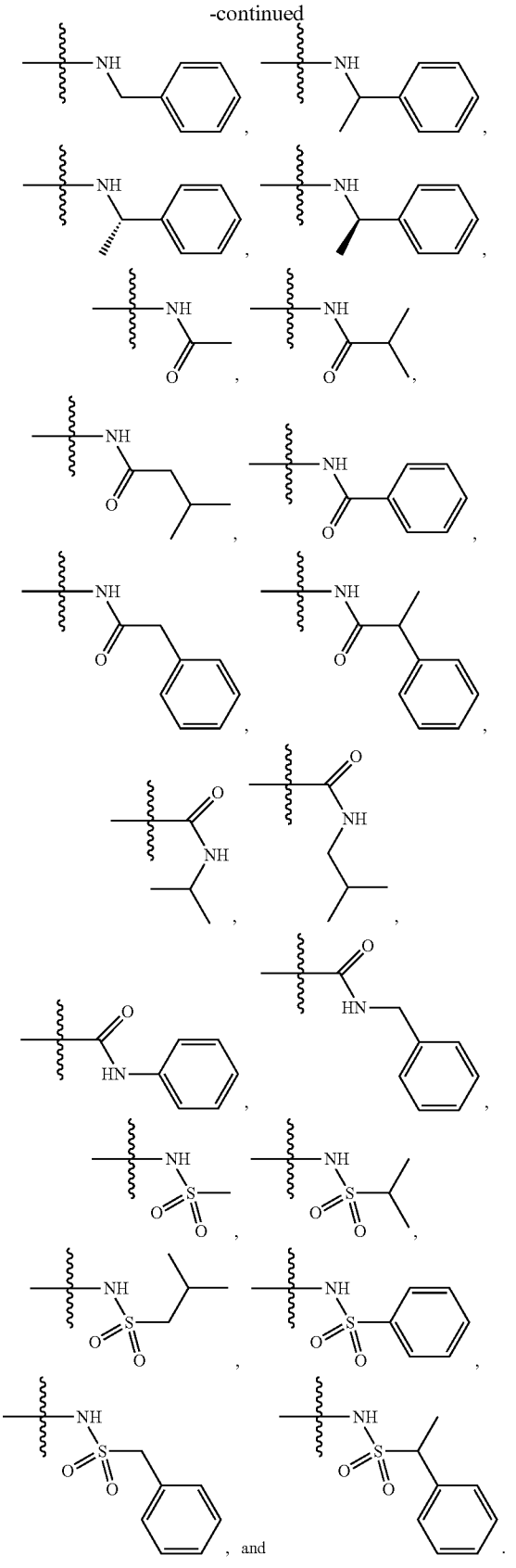
erocyclyl. The 4 to 8 member monocyclic heterocyclyl, 8 to 13 membered fused-bicyclic heterocyclyl and/or 7 to 13 membered spiro-bicyclic heterocyclyl can include one or more ring nitrogens.

In some embodiments, R^{10} can be hydrogen; and R^{11} can be a non-hydrogen moiety described herein. For example, R^8 can be —NH (an unsubstituted C_{1-4} alkyl) or —NH (an optionally substituted phenyl). In some embodiments, when X^1 is CR^{14}, then R^8 can be —$NR^{10}R^{11}$. In other embodiments, when X^1 is CR^{14}, then R^8 can be —$C(=O)NR^{12}R^{13}$. As an example, X^1 can be CR^{14}, wherein R^8 can be —$C(=O)NHR^{13}$ and R^{13} can be a group described herein. In still other embodiments, when X^1 is N, then R^8 can be an unsubstituted C_{1-4} alkyl or an unsubstituted C_{1-4} haloalkyl. In yet still other embodiments, when X^1 is N, then R^8 can be an optionally substituted cycloalkyl, an optionally substituted cycloalkenyl, an optionally substituted aryl, an optionally substituted heteroaryl, an optionally substituted heterocyclyl, an optionally substituted cycloalkyl(C_{1-4} alkyl), an optionally substituted cycloalkenyl(C_{1-4} alkyl), an optionally substituted aryl(C_{1-4} alkyl), an optionally substituted heteroaryl(C_{1-4} alkyl) or an optionally substituted heterocyclyl(C_{1-4} alkyl).

Non-limiting examples of R^8, R^{11} and R^{13} groups include the following:



-continued



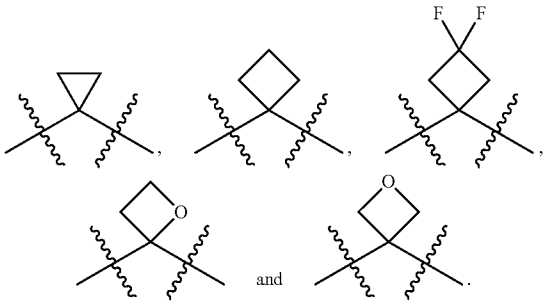
Each of the rings shown above (for example, phenyl, pyridinyl and cyclopropyl) can be unsubstituted or substituted. In

some embodiments, when substituted, one or more of the following groups can be present: halogen, cyano, an unsubstituted C_{1-4} alkyl, an unsubstituted C_{2-4} alkenyl, an unsubstituted C_{2-4} alkynyl, an unsubstituted C_{1-4} alkoxy, an unsubstituted C_{1-4} haloalkyl, an unsubstituted C_{1-4} haloalkoxy, an optionally substituted C_{3-6} cycloalkyl, an optionally substituted heteroaryl (for example, an optionally substituted monocyclic heteroaryl including 5- and 6-membered monocyclic heteroaryls that have one or more heteroatoms independently selected from O, S and N), an optionally substituted heterocyclyl (such as an optionally substituted monocyclic heterocyclyl including 5- and 6-membered monocyclic heterocyclyls that have one or more heteroatoms independently selected from O, S and N), —O—CH_2—C(=O)NH_2, —O—CH_2—C(=O)NH (an unsubstituted C_{1-4} alkyl) and —O—CH_2—C(=O)N (an unsubstituted C_{1-4} alkyl)$_2$.

Various groups can be present for R^9, including hydrogen, an unsubstituted C_{1-4} alkyl, an optionally substituted monocyclic C_{4-6} cycloalkyl, an optionally substituted aryl, an optionally substituted heteroaryl, an optionally substituted heterocyclyl, an optionally substituted aryl(C_{1-4} alkyl), an optionally substituted heteroaryl(C_{1-4} alkyl) and an optionally substituted heterocyclyl(C_{1-4} alkyl). In some embodiment, R^9 can be hydrogen. In other embodiments, R^9 can be an unsubstituted C_{1-4} alkyl, including methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl and tert-butyl. In still other embodiments, R^9 can be an optionally substituted monocyclic C_{4-6} cycloalkyl, for example, an unsubstituted or a substituted cyclobutyl, an unsubstituted or a substituted cyclopentyl or an unsubstituted or a substituted cyclohexyl.

A variety of cyclic groups can be directly attached to the nitrogen to which R^9 is attached or the cyclic groups can be attached via a C_{1-4} linker. In some embodiment, R^9 can be an optionally substituted aryl, for example, an optionally substituted phenyl or an optionally substituted naphthyl. In some embodiment, R^9 can be an optionally substituted heteroaryl. In other embodiments, R^9 can be an optionally substituted heterocyclyl. The heteroaryl can be a monocyclic or bicyclic heteroaryl (such as a fused bicyclic heteroaryl). For example, R^9 can be an unsubstituted or a substituted monocyclic 5-membered heteroaryl, an unsubstituted or a substituted monocyclic 6-membered heteroaryl, an unsubstituted or a substituted bicyclic 9-membered heteroaryl or an unsubstituted or a substituted bicyclic 10-membered heteroaryl. As additional examples, R^9 can be an unsubstituted or a substituted monocyclic 5-membered heterocyclyl, an unsubstituted or a substituted monocyclic 6-membered heterocyclyl, an unsubstituted or a substituted bicyclic 9-membered heterocyclyl or an unsubstituted or a substituted bicyclic 10-membered heterocyclyl.

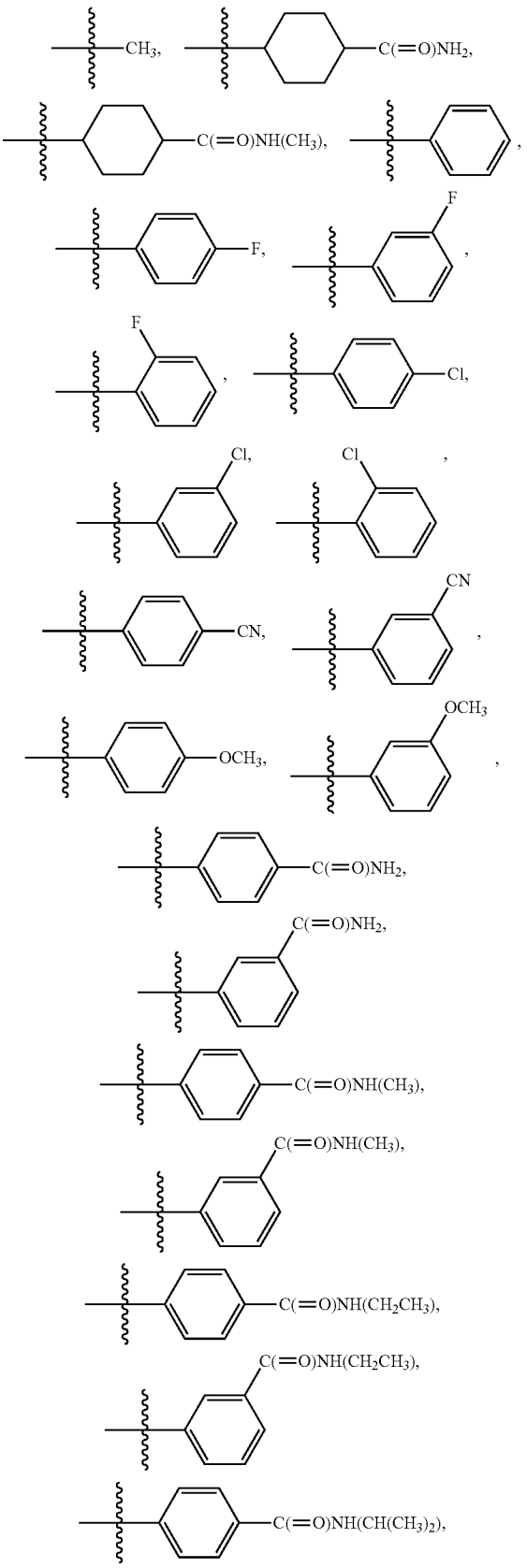
In some embodiments, R^9 can be an optionally substituted aryl(C_{1-4} alkyl). In other embodiments, R^9 can be an optionally substituted heteroaryl(C_{1-4} alkyl). In still other embodiments, R^9 can be an optionally substituted heterocyclyl(C_{1-4} alkyl). The C_{1-4} alkyl linkers for R^9 can be unsubstituted or substituted. When the C_{1-4} alkyl linkers are substituted, one or more hydrogens can be replaced with a moiety, such as those provided in the definition of "optionally substituted," and/or two or more hydrogens can be taken together along with the carbon to which the hydrogens are attached to form an optionally substituted C_{3-4} cycloalkyl or an optionally substituted 3-, 4- or 5-membered heterocyclyl. In some embodiments, the C_{1-4} alkyl linker for the R^9 groups can be substituted with one or more moieties selected from halogen (such as F), cyano, C_{1-2} haloalkyl (for example, CF_3), OH, an unsubstituted C_{1-4} alkoxy (for example, methoxy, ethoxy, n-propoxy, iso-propoxy, n-butoxy, iso-butoxy, sec-butoxy and tert-butoxy) and an unsubstituted C-amido (such as —C(=O)NH_2, —C(=O)NH(C_{1-4} alkyl) and —C(=O)N(C_{1-4} alkyl)$_2$). Exemplary C_{1-4} alkyl linkers include, but are not limited to, —CH_2—, —CH_2CH_2—, —$CH_2CH_2CH_2$—, —$CH_2CH_2CH_2CH_2$—, —$CH(CH_3)CH_2$—,



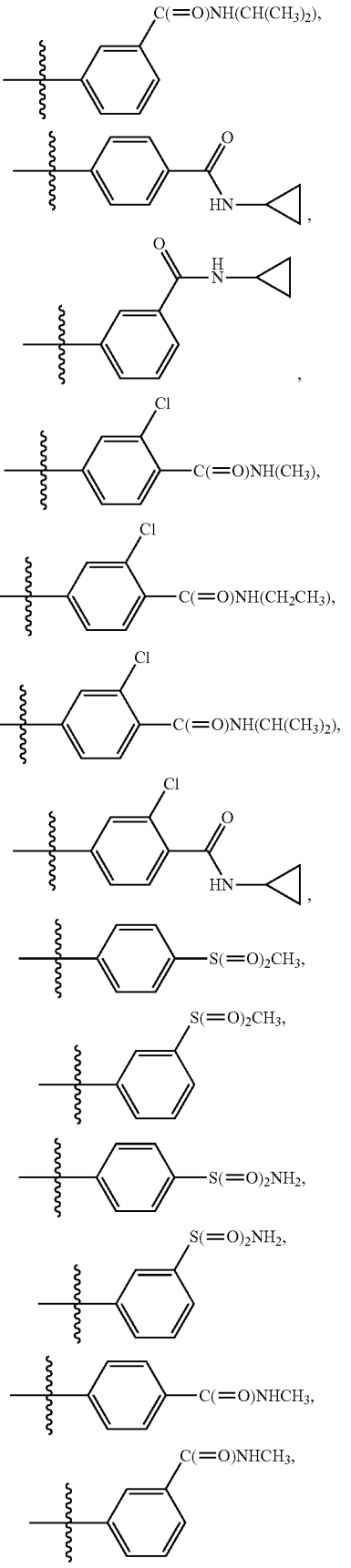
In some embodiments, R^9 can be an unsubstituted benzyl. In other embodiments, R^9 can be a substituted benzyl. The heteroaryls and heterocyclyls that can be present for R^9 and attached via a C_{1-4} alkyl linker include monocyclic and bicyclic heteroaryls and heterocyclyls. In some embodiments, R^9 can be an unsubstituted or a substituted monocyclic 5-membered heteroaryl or an unsubstituted or a substituted monocyclic 6-membered heteroaryl. In other embodiments, R^9 can be an unsubstituted or a substituted bicyclic 9-membered heteroaryl or an unsubstituted or a substituted bicyclic 10-membered heteroaryl. In still other embodiments, R^9 can be an unsubstituted or a substituted monocyclic 5-membered heterocyclyl or an unsubstituted or a substituted monocyclic 6-membered heterocyclyl. In yet still other embodiments, R^9 can be an unsubstituted or a substituted bicyclic 9-membered heterocyclyl or an unsubstituted or a substituted bicyclic 10-membered heterocyclyl, for example, an unsubstituted or a substituted fused-bicyclic 9-membered heterocyclyl or an unsubstituted or a substituted fused-bicyclic 10-membered heterocyclyl.

A variety of groups can substitute a R^9 group described herein. For example, R^9 can be substituted one or more times with a group selected from deuterium, halogen (such as F, Cl and/or Br), cyano, an unsubstituted C_{1-6} alkyl (for example, methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, iso-butyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl (straight-changed or branched) and hexyl (straight-chained or branched)), an unsubstituted C_{1-6} haloalkyl (such as —CHF_2, —CH_2F, —CF_3, —CHClF, —CH_2Cl, —$CHCl_2$ and —CCl_3), an unsubstituted C_{1-6} alkoxy (for example, methoxy, ethoxy, isopropoxy, n-butoxy, sec-butoxy, isobutoxy and tert-butoxy), an unsubstituted acyl (such as —C(=O)—C_{1-4} alkyl), an unsubstituted C-amido (such as —C(=O)NH_2, —C(=O)NH(C_{1-4} alkyl) and —C(=O)N(C_{1-4} alkyl)$_2$), an unsubstituted sulfonyl (such as —$S(=O)_2$—C_{1-4} alkyl), an unsubstituted S-sulfonamido (such as —$S(=O)_2NH_2$, —$S(=O)_2$NH(C_{1-4} alkyl) and —$S(=O)_2$N(C_{1-4} alkyl)$_2$), an unsubstituted amino, a mono-substituted amine (for example, an mono-alkyl substituted amine), a di-substituted amine (for example, a di-alkyl substituted amine) and an unsubstituted or a substituted monocyclic heteroaryl (such as an unsubstituted or a substituted monocyclic 5- or 6-membered heteroaryl, including an unsubstituted or a substituted monocyclic 5- or 6-membered heteroaryl containing 1 or 2 heteroatoms independently selected from O, S and N).

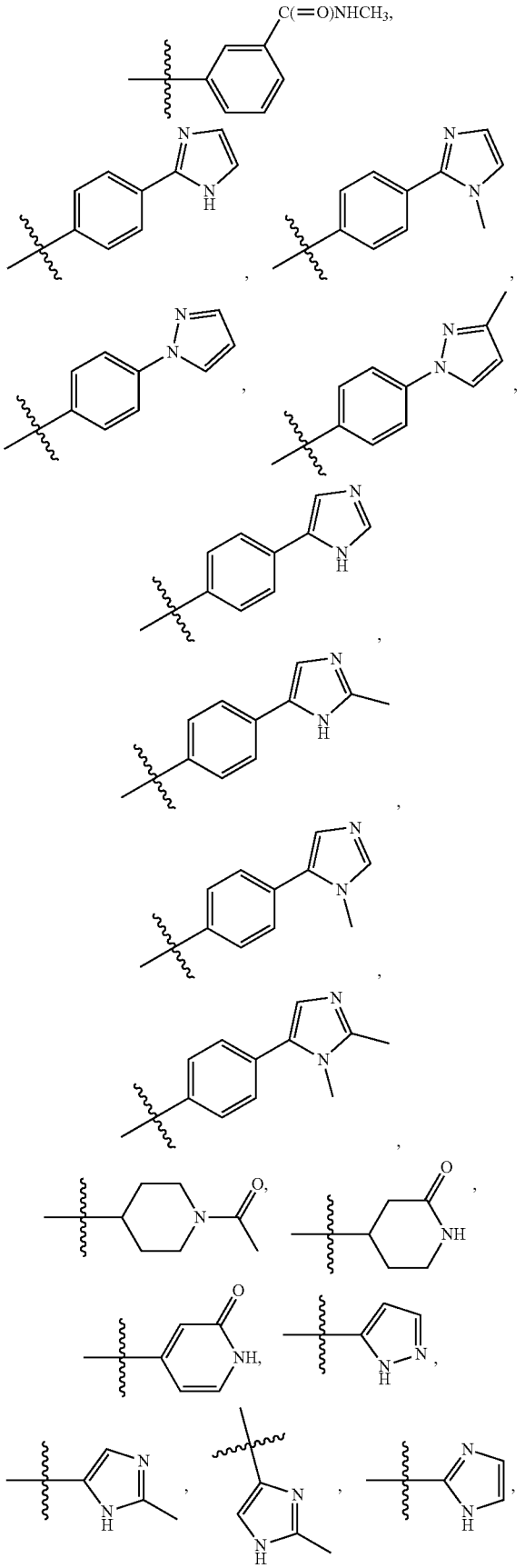
Examples of R^9 groups include the following:



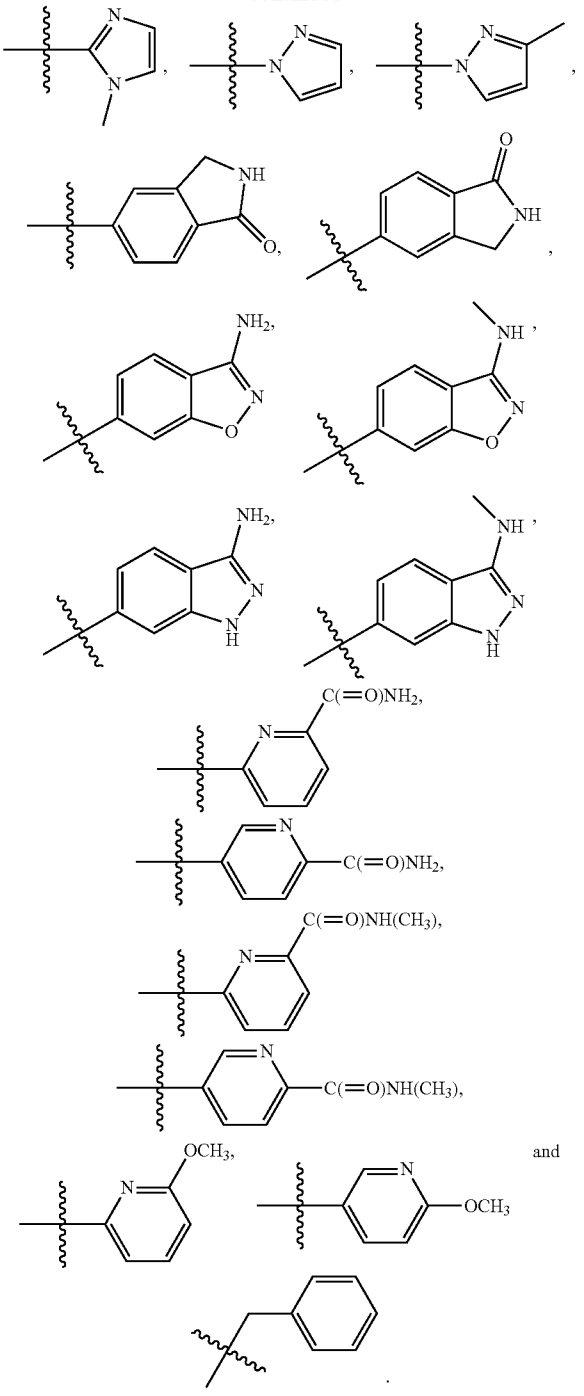
-continued



-continued



-continued



As provided herein, both hydrogen and non-hydrogen moieties can be present on the piperazine ring of a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof. In some embodiments, R^2 can be hydrogen. In other embodiments, R^2 can be an unsubstituted C_{1-4} alkyl. In still other embodiments, R^2 can be an unsubstituted C_{1-4} haloalkyl. For example, R^2 can be methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, iso-butyl, sec-butyl, tert-butyl, —CHF_2, —CH_2F, —CF_3, —CH_2Cl, —$CHCl_2$ and —CCl_3. In yet still other embodiments, R^2 can be an optionally substituted aryl, an optionally substituted heteroaryl or an optionally substituted heterocyclyl. In some embodiments, R^2 can be an

optionally substituted aryl(C_{1-4} alkyl), an optionally substituted heteroaryl(C_{1-4} alkyl) or an optionally substituted heterocyclyl(C_{1-4} alkyl). Exemplary R^2 groups include, but are not limited to, an optionally substituted phenyl, an optionally substituted benzyl, an optionally substituted monocyclic heteroaryl (an optionally substituted 5- or 6-membered monocyclic heteroaryl) or an optionally substituted monocyclic heterocyclyl (an optionally substituted 5- or 6-membered monocyclic heterocyclyl).

As with R^2, R^3 can be hydrogen or non-hydrogen moieties as described herein. In some embodiments, R^3 can be hydrogen. In other embodiments, R^3 can be an unsubstituted C_{1-4} alkyl, such as those described herein. In still other embodiments, R^3 can be an unsubstituted C_{1-4} haloalkyl, for example, —CHF_2, —CH_2F, —CF_3, —CH_2Cl, —$CHCl_2$ and —CCl_3. In yet still other embodiments, R^3 can be an optionally substituted aryl, an optionally substituted heteroaryl or an optionally substituted heterocyclyl. In some embodiments, R^3 can be an optionally substituted aryl(C_{1-4} alkyl), an optionally substituted heteroaryl(C_{1-4} alkyl) or an optionally substituted heterocyclyl(C_{1-4} alkyl). In other embodiments, R^3 can be an optionally substituted phenyl, an optionally substituted monocyclic heteroaryl or an optionally substituted monocyclic heterocyclyl. In other embodiments, R^2 and R^3 can be taken together along with the carbon to which R^2 and R^3 are attached to form an optionally substituted monocyclic C_{3-6} cycloalkyl or an optionally substituted 3 to 6 member monocyclic heterocyclyl. For example, R^2 and R^3 can be taken together along with the carbon to which R^2 and R^3 are attached to form an optionally substituted cyclopropyl, an optionally substituted cyclobutyl, an optionally substituted cyclopentyl, an optionally substituted cyclohexyl, an optionally substituted oxetane, an optionally substituted thietane, an optionally substituted thietane oxide or an optionally substituted thietane dioxide.

Each of R^4 and R^5 can be independently hydrogen or selected from the non-hydrogen moieties described herein. In some embodiments, R^4 can be hydrogen. In other embodiments, R^4 can be an unsubstituted C_{1-4} alkyl, such as methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, sec-butyl and tert-butyl. In still other embodiments, R^4 can be an unsubstituted C_{1-4} haloalkyl. Exemplary unsubstituted C_{1-4} haloalkyls are described herein, and include —CHF_2, —CH_2F, —CF_3, —CH_2Cl, —$CHCl_2$ and —CCl_3. In yet still other embodiments, R^4 can be an optionally substituted aryl, an optionally substituted heteroaryl or an optionally substituted heterocyclyl. In some embodiments, R^4 can be an optionally substituted aryl(C_{1-4} alkyl), an optionally substituted heteroaryl(C_{1-4} alkyl) or an optionally substituted heterocyclyl (C_{1-4} alkyl). For example, R^4 can be an optionally substituted phenyl, an optionally substituted benzyl, an optionally substituted monocyclic heteroaryl (an optionally substituted 5- or 6-membered monocyclic heteroaryl) or an optionally substituted monocyclic heterocyclyl (an optionally substituted 5- or 6-membered monocyclic heterocyclyl).

In some embodiments, R^5 can be hydrogen. In other embodiments, R^5 can be an unsubstituted C_{1-4} alkyl. In still other embodiments, R^5 can be an unsubstituted C_{1-4} haloalkyl. Exemplary unsubstituted C_{1-4} alkyls and unsubstituted C_{1-4} haloalkyls are described herein and include those described with respect to R^4. In yet still other embodiments, R^5 can be an optionally substituted aryl (such as an optionally phenyl), an optionally substituted heteroaryl (such as an optionally substituted monocyclic heteroaryl) or an optionally substituted heterocyclyl (for example, an optionally substituted monocyclic heterocyclyl). The heteroaryl and heterocyclyl can include 3, 4, 5 or 6 ring(s) atoms and include 1, 2 or 3 heteroatoms such as N (nitrogen), O (oxygen) and S (sulfur). In some embodiments, R^5 can be an optionally substituted aryl(C_{1-4} alkyl), an optionally substituted heteroaryl(C_{1-4} alkyl) or an optionally substituted heterocyclyl(C_{1-4} alkyl). For example, R^5 can be an unsubstituted or a substituted benzyl, an unsubstituted or a substituted 5-membered monocyclic heteroaryl, an unsubstituted or a substituted 6-membered monocyclic heteroaryl, an unsubstituted or a substituted 5-membered monocyclic heterocyclyl or an unsubstituted or a substituted 6-membered monocyclic heterocyclyl. In some embodiments, R^4 and R^5 can be taken together along with the carbon to which R^4 and R^5 are attached to form an optionally substituted monocyclic C_{3-6} cycloalkyl or an optionally substituted 3 to 6 member monocyclic heterocyclyl. Exemplary monocyclic C_{3-6} cycloalkyls and 3 to 6 member monocyclic heterocyclyls include, but are limited to, the following: cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, oxetane, thietane, thietane oxide and thietane dioxide, each of the aforementioned can be optionally substituted.

In some embodiments, R^3 and R^5 can be taken together along with the carbons to which R^3 and R^5 are each attached to form an optionally substituted monocyclic C_{5-7} cycloalkyl. In other embodiments, R^3 and R^5 can be taken together along with the carbons to which R^3 and R^5 are each attached to form an optionally substituted 5 to 7 member monocyclic heterocyclyl. In some embodiments, R^2 and R^4 can be taken together along with the carbons to which R^2 and R^4 are each attached to form an optionally monocyclic C_{5-7} cycloalkyl. In other embodiments, R^2 and R^4 can be taken together along with the carbons to which R^2 and R^4 are each attached to form an optionally substituted 5 to 7 member monocyclic heterocyclyl. Exemplary 5 to 7 member monocyclic heterocyclyls include, but are not limited to, tetrahydrofuran, pyrrolidine, piperidine and tetrahydro-2H-pyran.

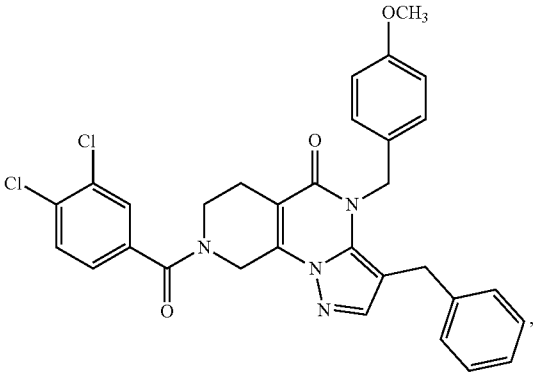
In some embodiments, R^6 can be hydrogen. In other embodiments, R^6 can be an unsubstituted C_{1-4} alkyl. In still other embodiments, R^6 can be an unsubstituted C_{1-4} haloalkyl. Suitable unsubstituted C_{1-4} alkyls and unsubstituted C_{1-4} haloalkyls include methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, sec-butyl, tert-butyl, —CHF_2, —CH_2F, —CF_3, —CH_2Cl, —$CHCl_2$ and —CCl_3.

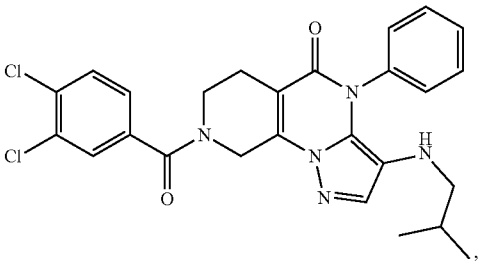
In some embodiments, R^7 can be hydrogen. In other embodiments, R^7 can be an unsubstituted C_{1-4} alkyl, such as methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, sec-butyl or tert-butyl. In still other embodiments, R^7 can be an unsubstituted C_{1-4} haloalkyl, for example, —CHF_2, —CH_2F, —CF_3, —CH_2Cl, —$CHCl_2$ and —CCl_3. In some embodiments, R^6 and R^7 are taken together along with the carbon to which R^6 and R^7 are attached to form an unsubstituted monocyclic C_{3-4} cycloalkyl. In other embodiments, R^6 and R^7 are taken together along with the carbon to which R^6 and R^7 are attached to form a substituted monocyclic C_{3-4} cycloalkyl. In still other embodiments, R^6 and R^7 are taken together along with the carbon to which R^6 and R^7 are attached to form an unsubstituted oxetane or an unsubstituted thietane. In yet still other embodiments, R^6 and R^7 are taken together along with the carbon to which R^6 and R^7 are attached to form a substituted oxetane or a substituted thietane.

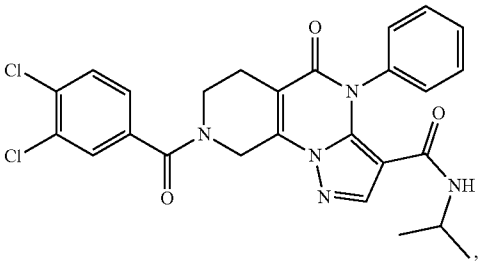
In some embodiments, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 and R^7 can be each hydrogen. In other embodiments, at least one of R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 and R^7 can be a non-hydrogen group, such as those described herein in the previous paragraphs. In some embodiments, R^2 can be a non-hydrogen moiety; and R^3, R^4 and R^5 can be each hydrogen. For example, R^2 can be an

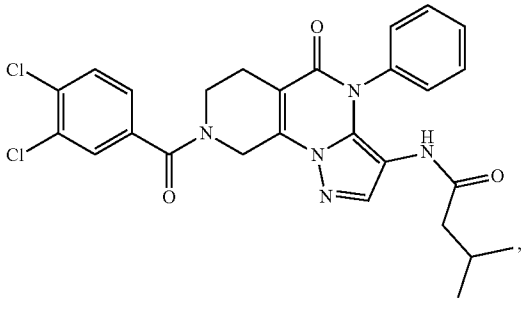
unsubstituted C_{1-4} alkyl; and R^3, R^4 and R^5 can be each hydrogen. In other embodiments, R^2, R^3, R^4 and R^5 can be each hydrogen, and R^6 and R^7 are taken together along with the carbon to which R^6 and R^7 are attached to form an optionally substituted monocyclic C_{3-4} cycloalkyl. In still other embodiments, R^2, R^3, R^4 and R^5 can be each hydrogen, and R^6 and R^7 are taken together along with the carbon to which R^6 and R^7 are attached to form an unsubstituted or a substituted oxetane or an unsubstituted or a substituted thietane. In some embodiments, a compounds of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, can be a compound of Formula (Ib), wherein R^2 can be hydrogen or an unsubstituted C_{1-4} alkyl; R^3, R^4 and R^5 can be each hydrogen; and R^1 can be a substituted phenyl; X^1 can be CH.

Examples of compounds of Formula (I) include the following:

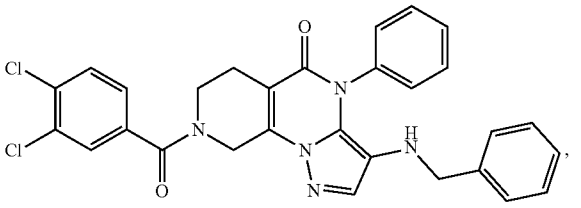


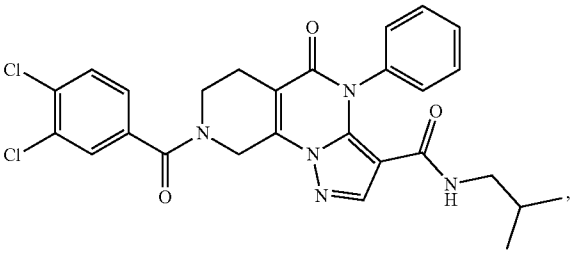


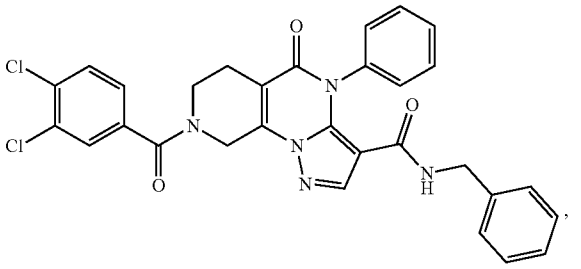


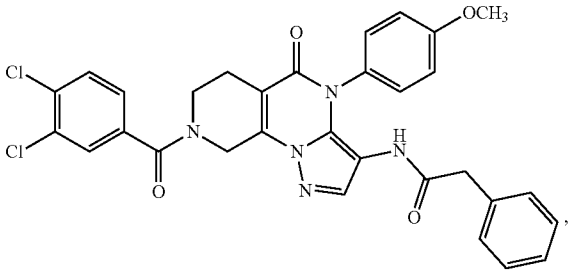


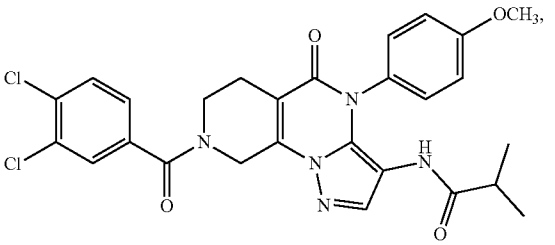
-continued

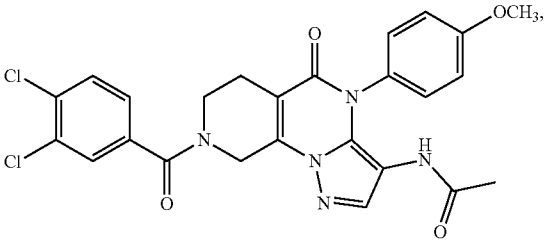




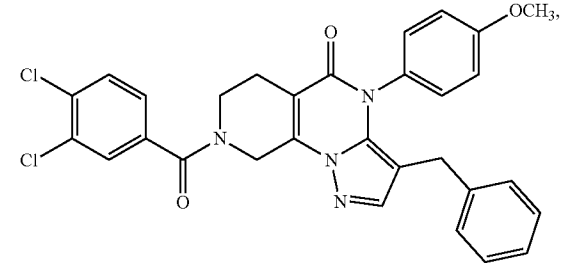


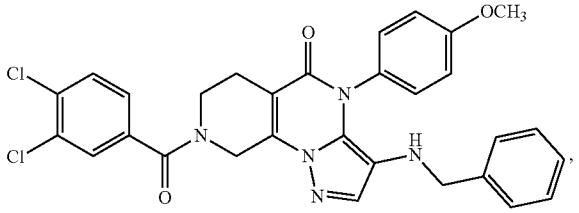


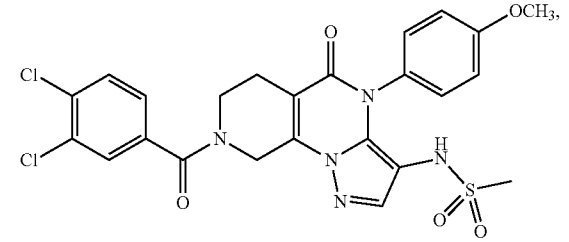


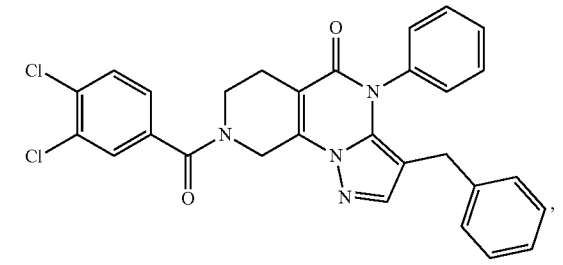


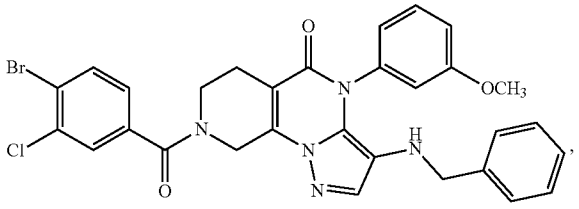
-continued

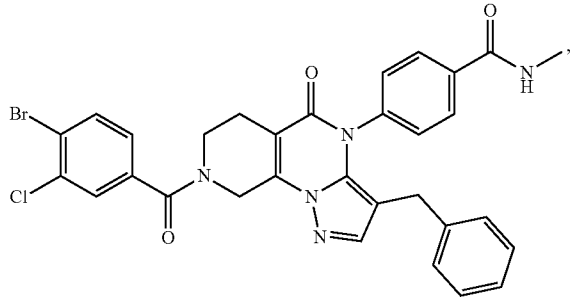


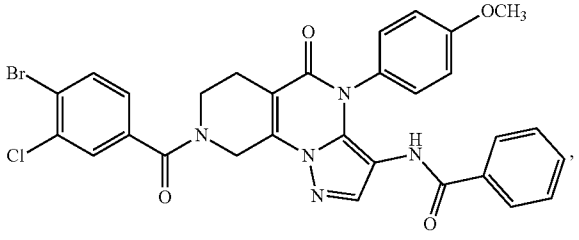




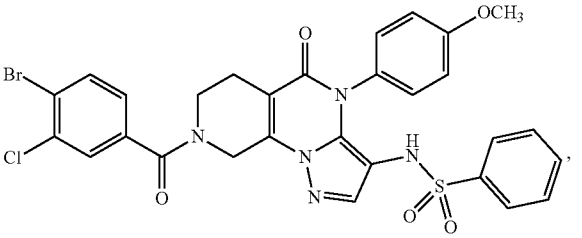


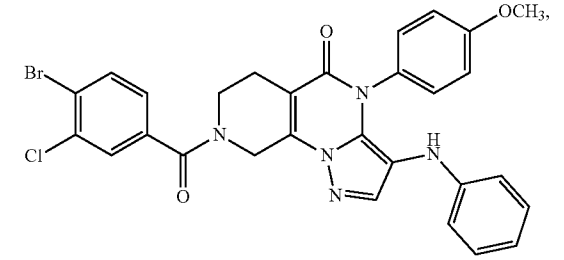


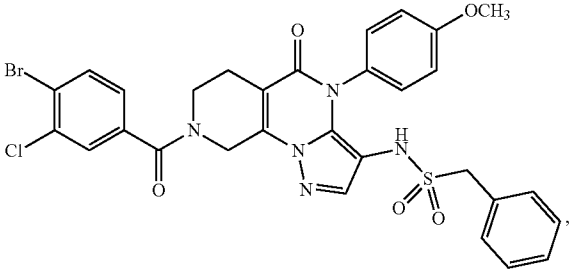


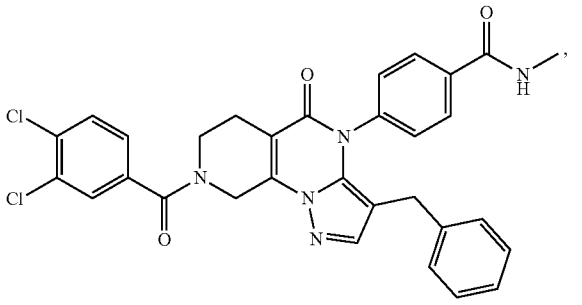


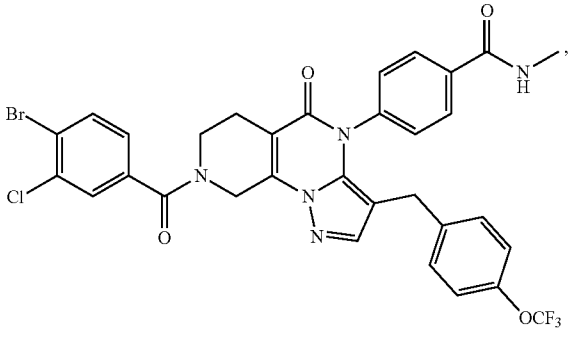
-continued



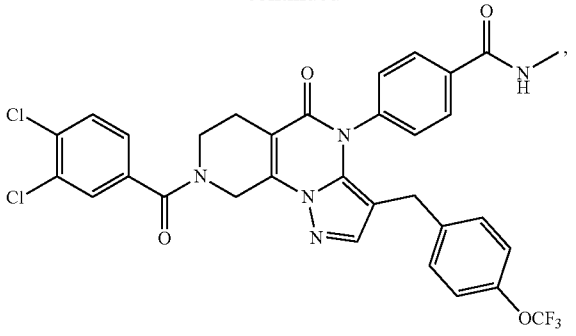


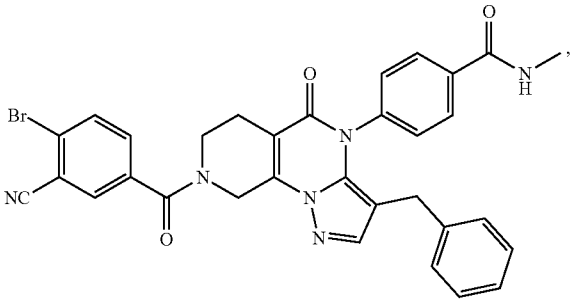


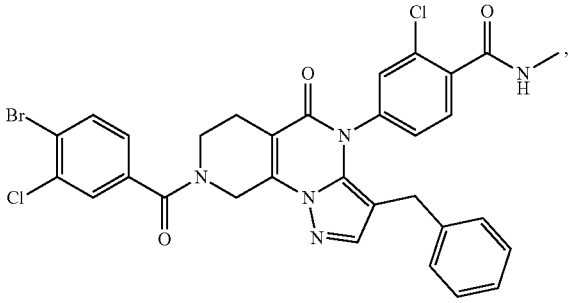


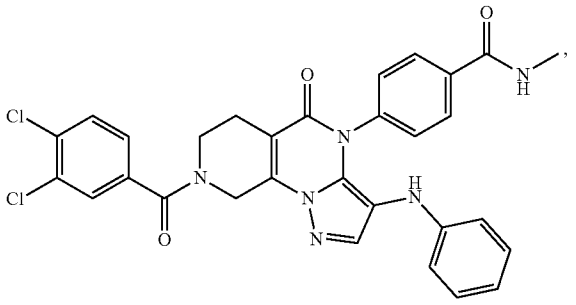


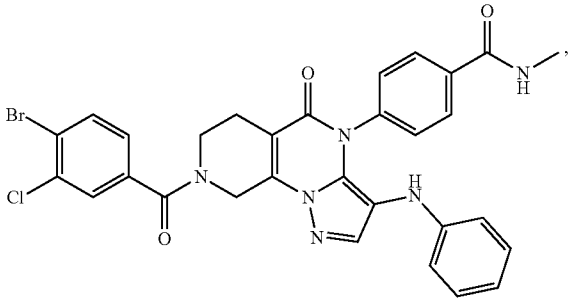
-continued



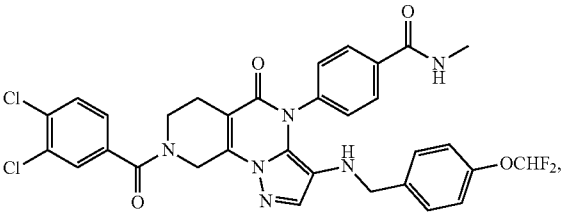


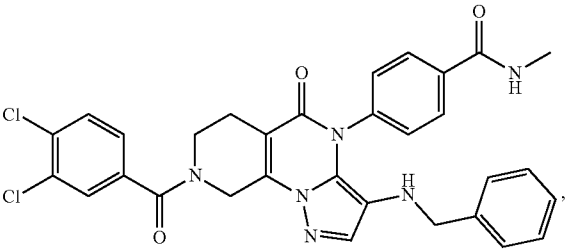


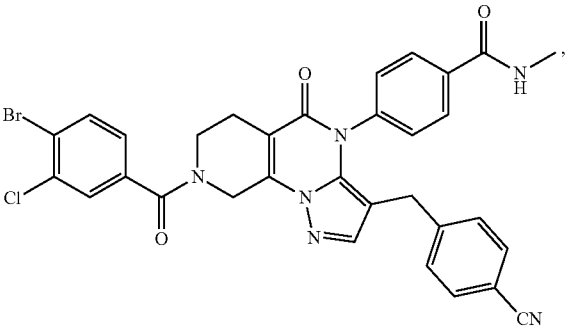


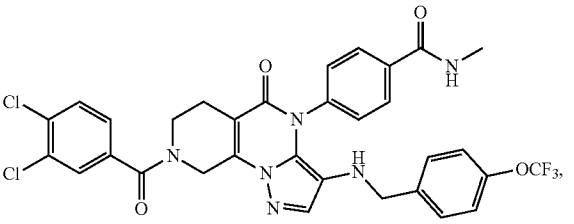


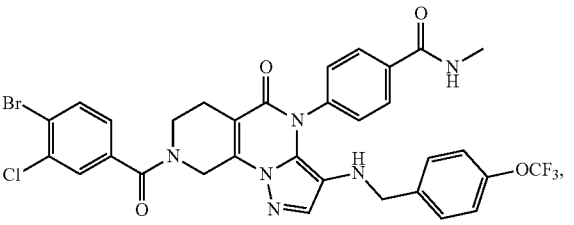
-continued

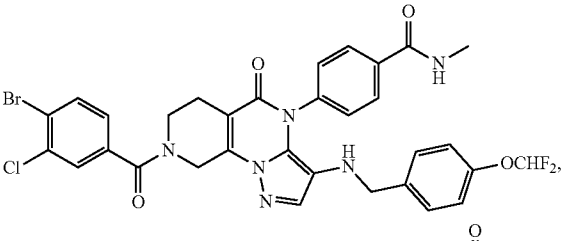


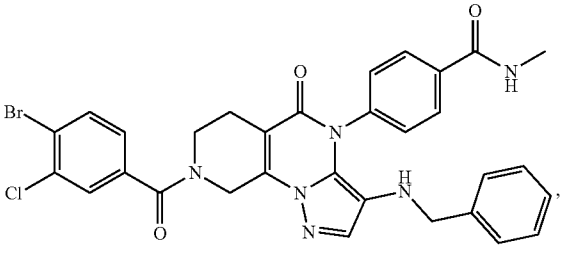




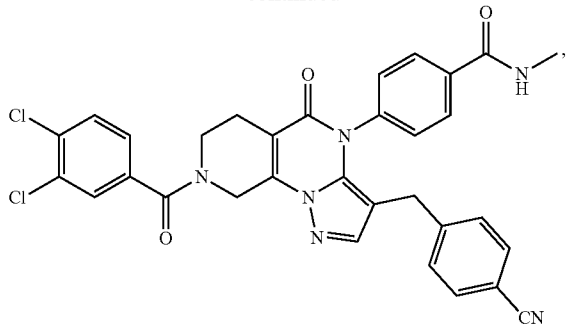


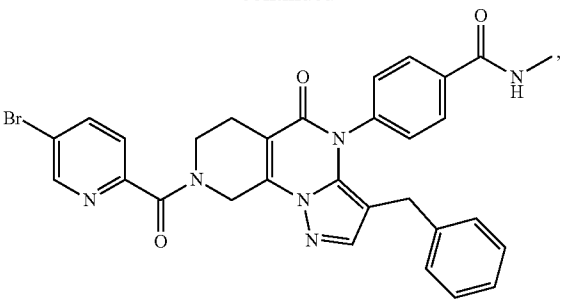


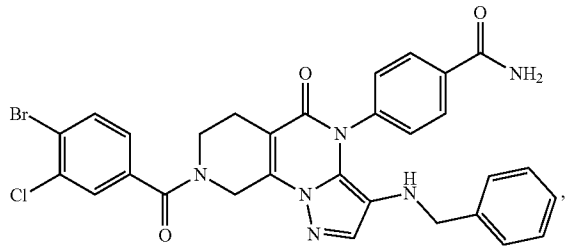


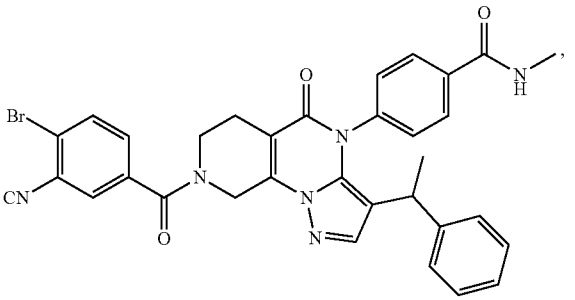


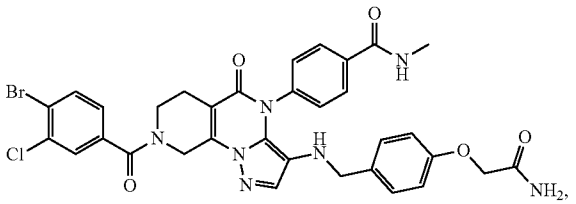
-continued

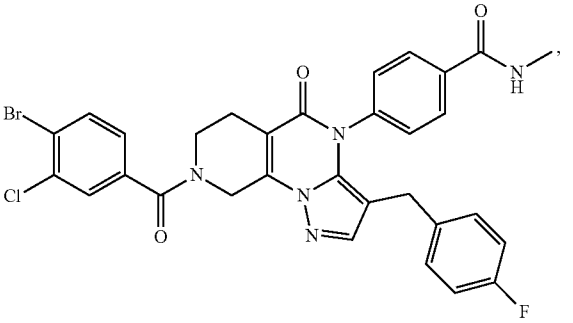


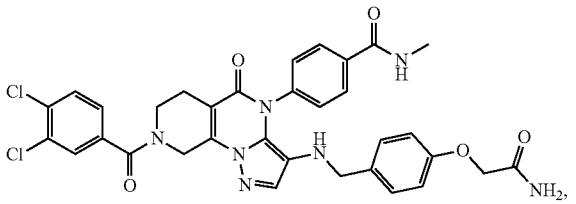


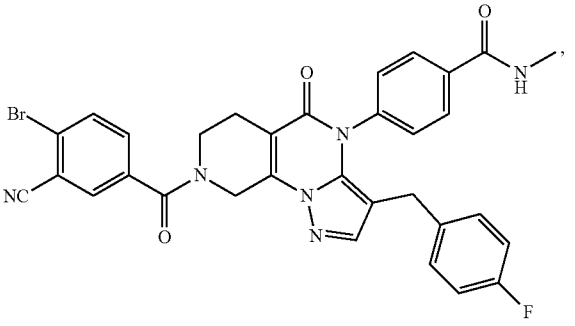


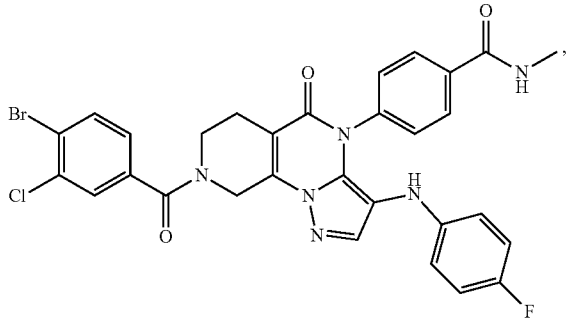


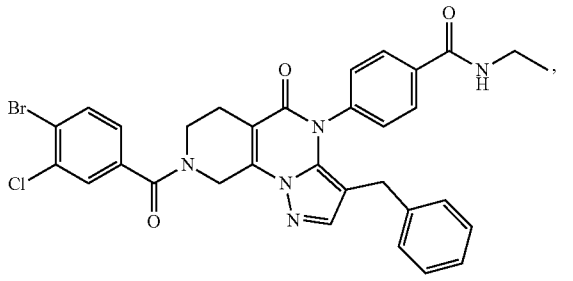


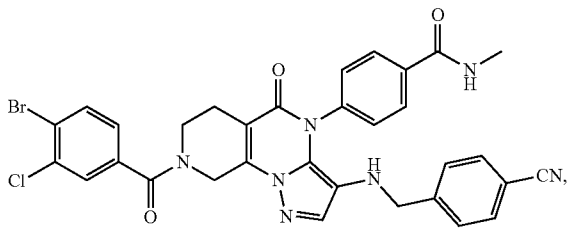




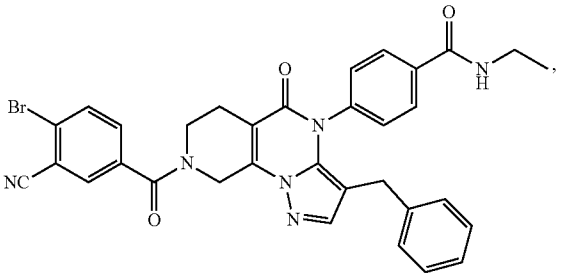


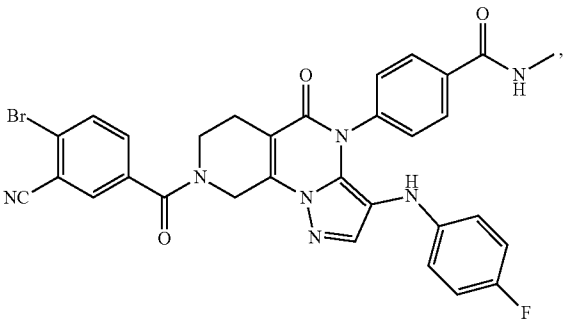


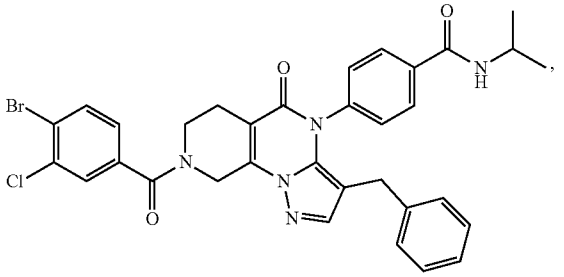


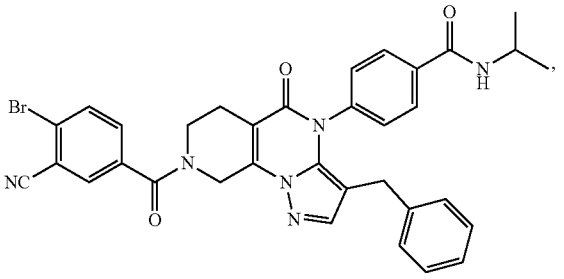


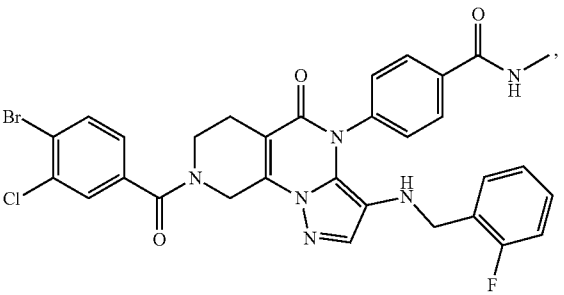
-continued

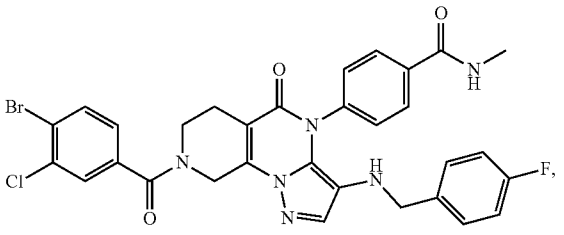




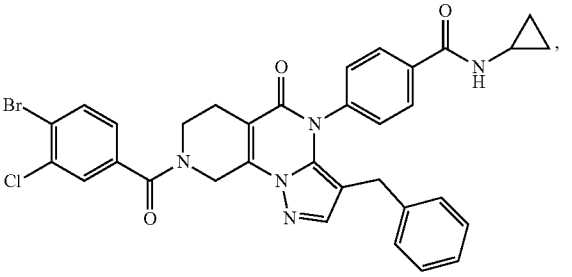


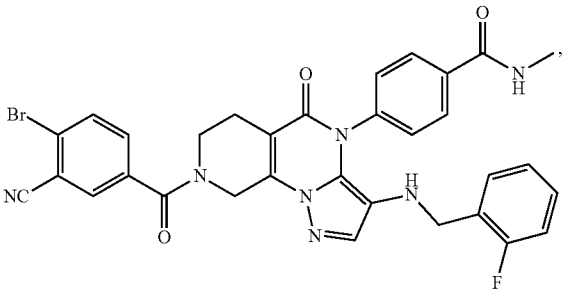


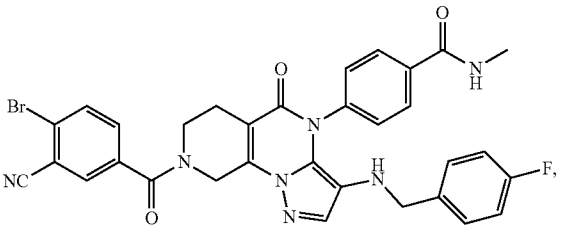


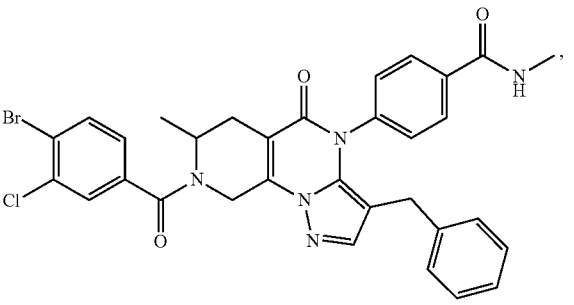


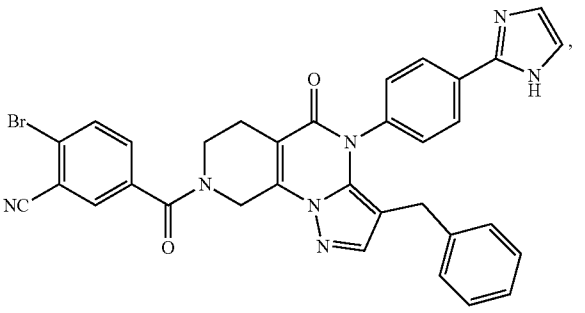
-continued



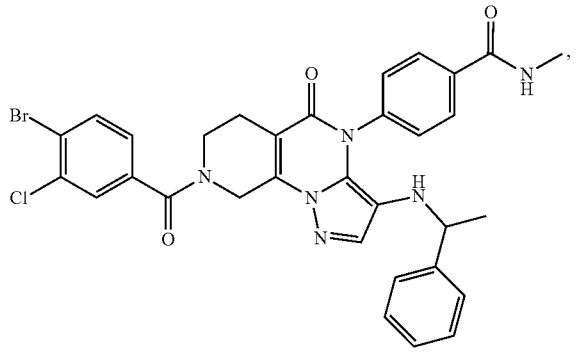


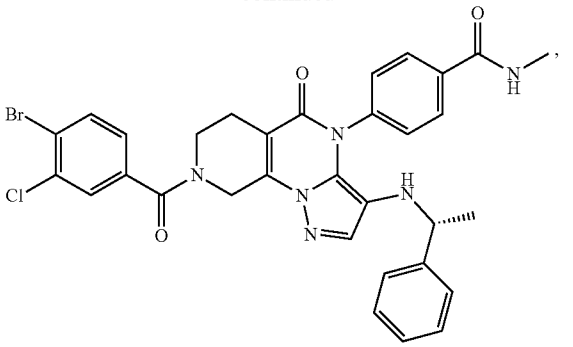


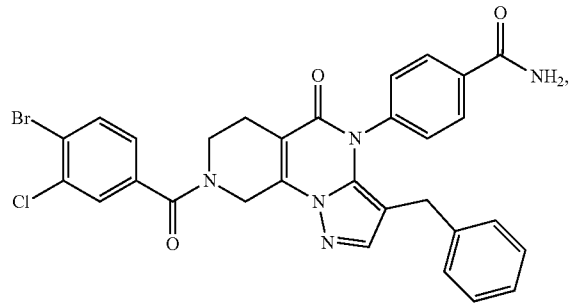


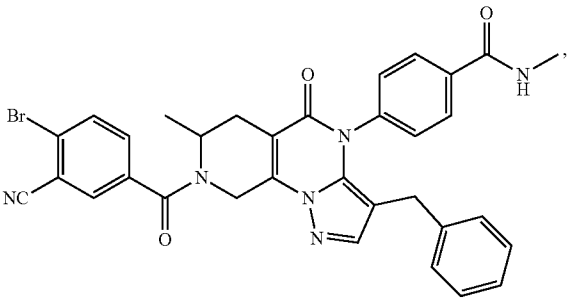


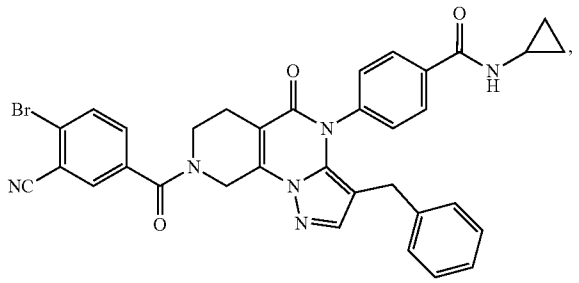
-continued

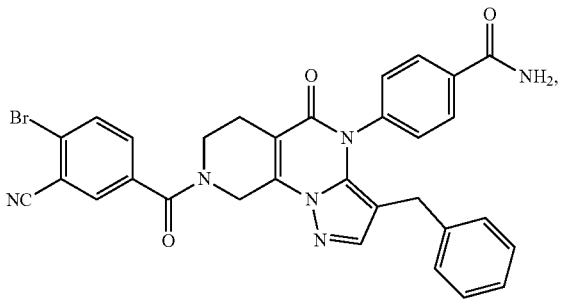


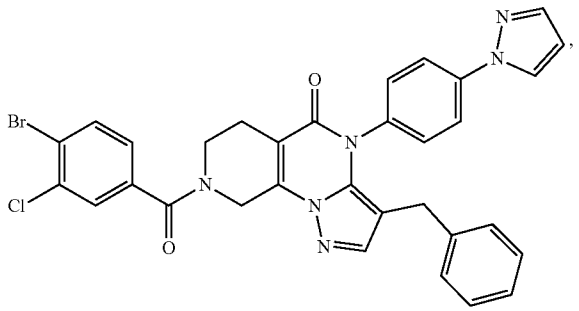


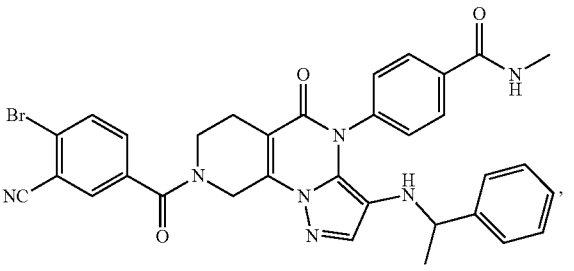


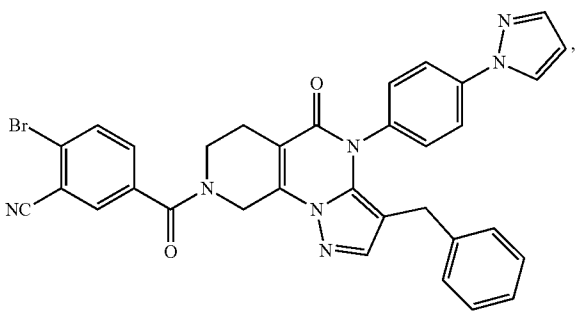


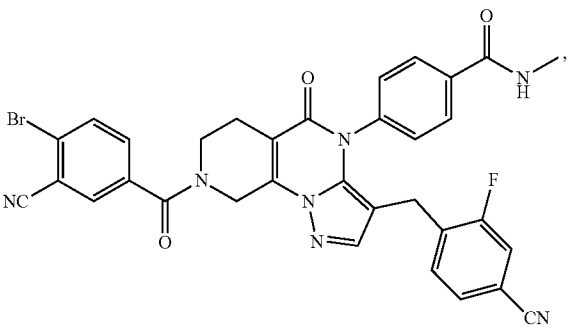




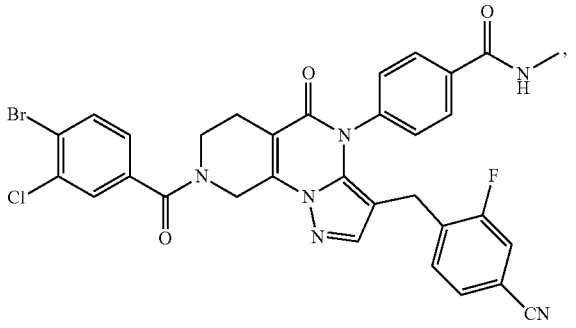


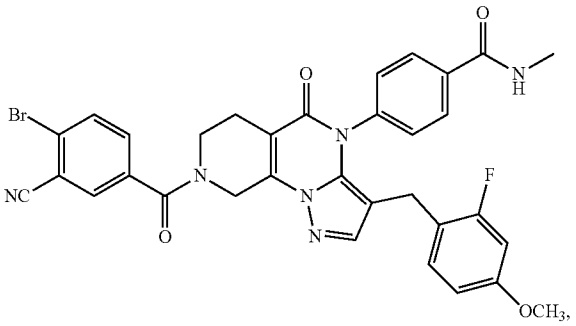


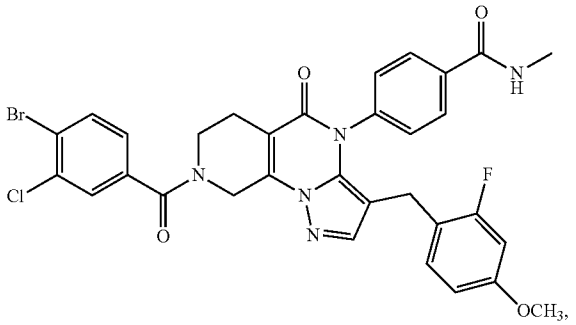


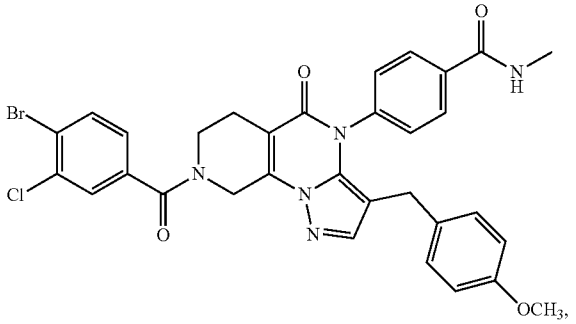


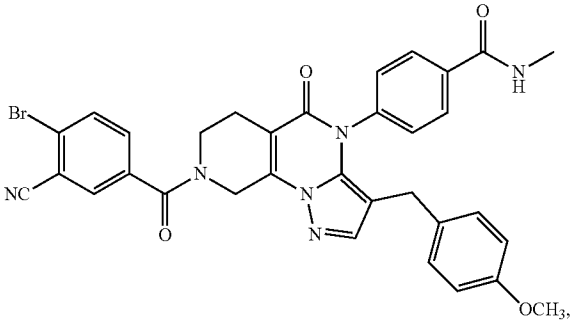
-continued



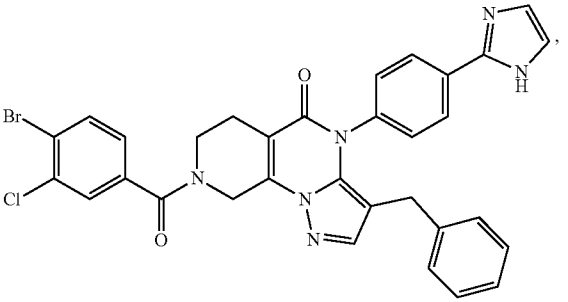


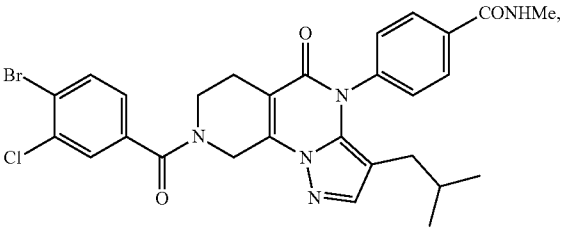


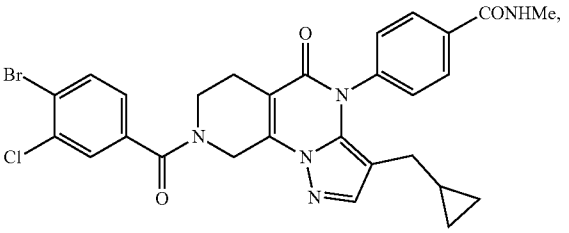


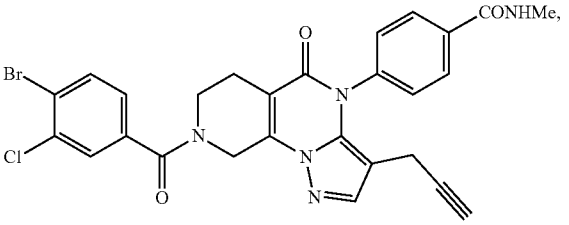


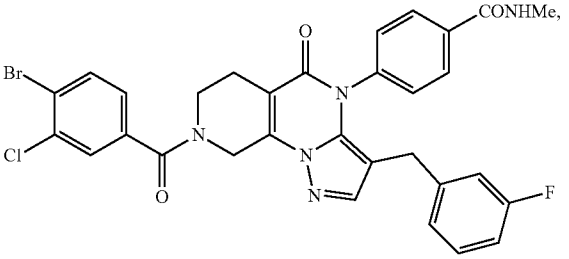
-continued

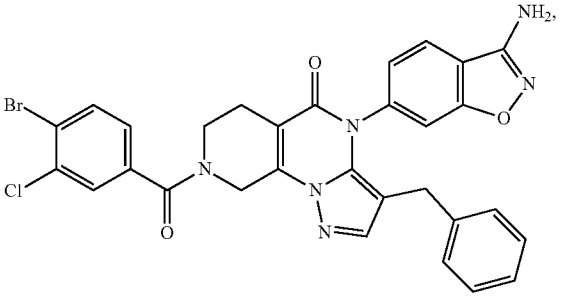




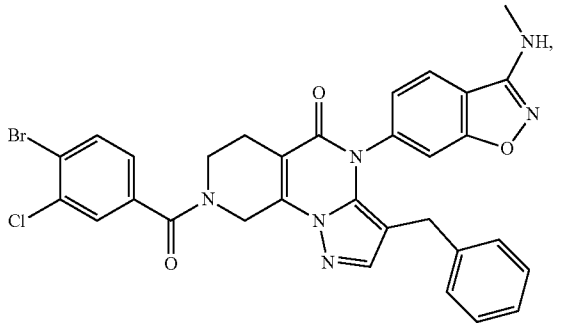


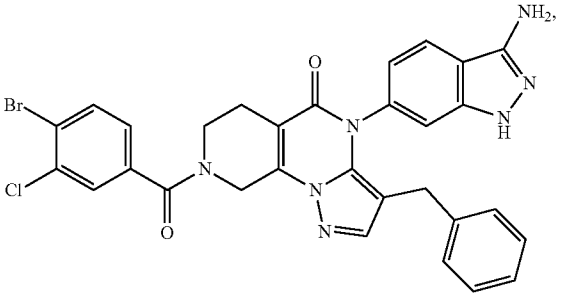


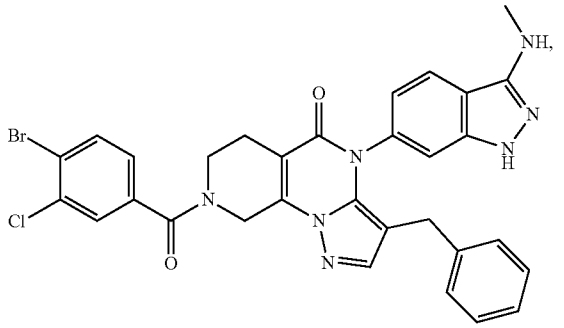


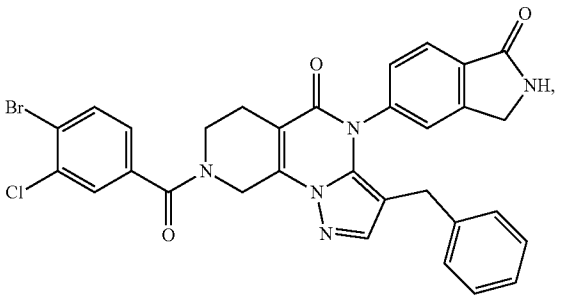


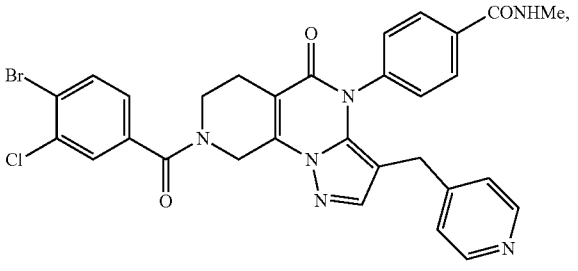
-continued



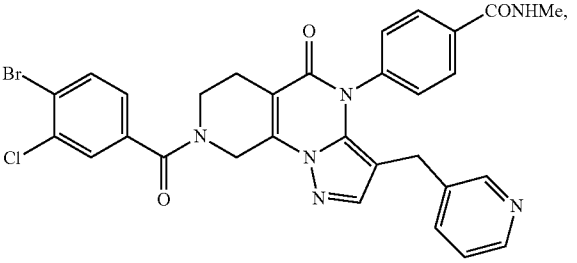


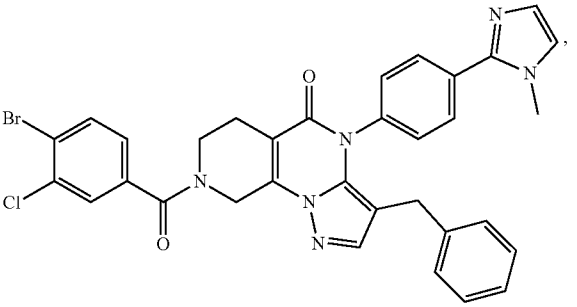


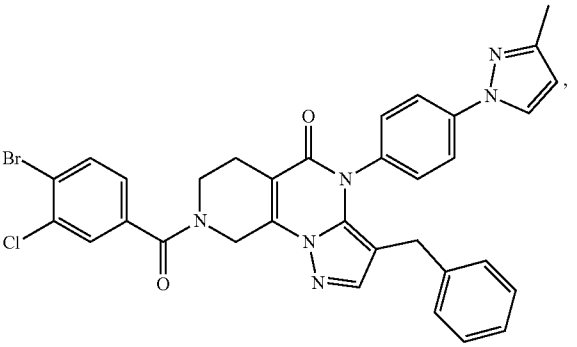


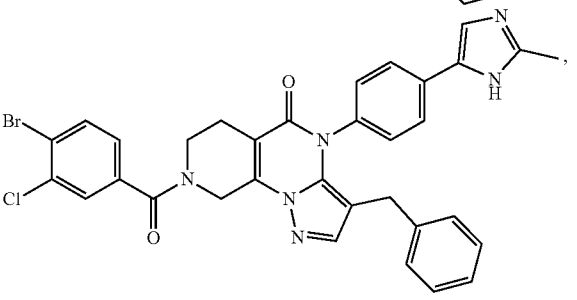


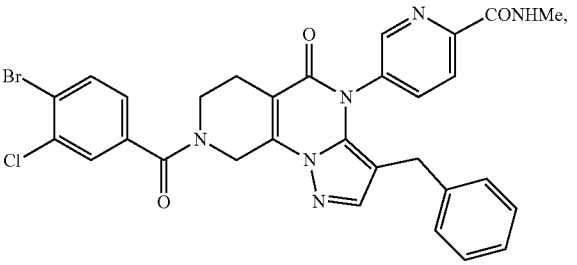
-continued

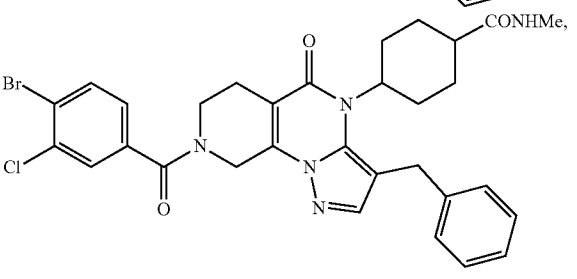




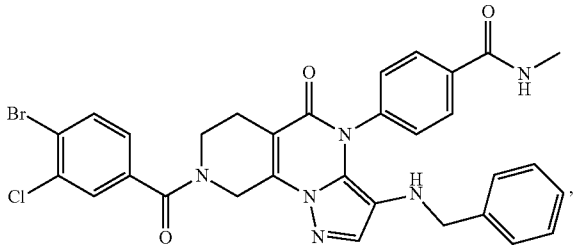


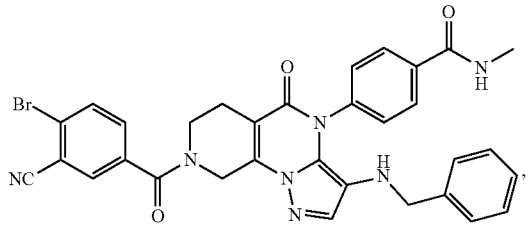




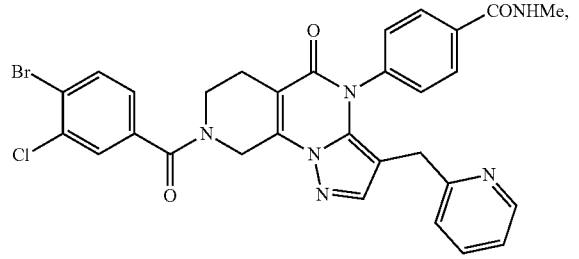


-continued



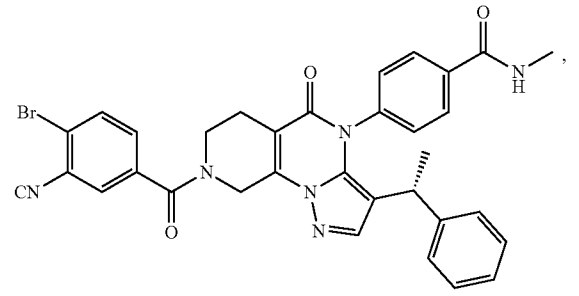


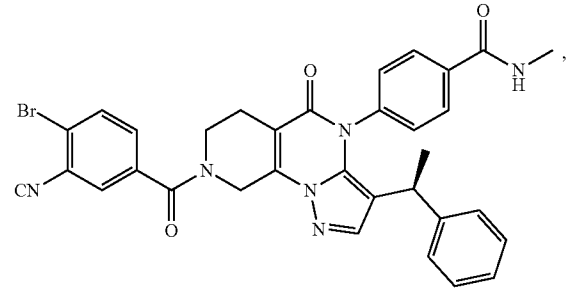
and



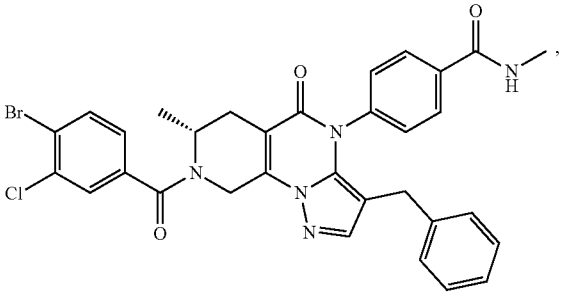
or a pharmaceutically acceptable salt of any of the foregoing.

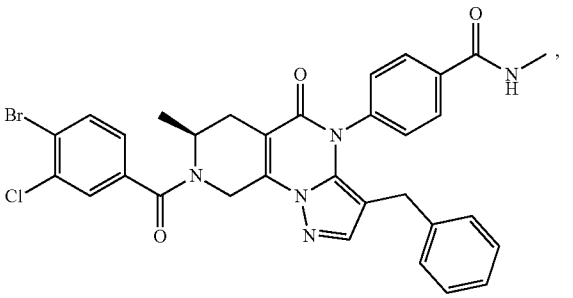
Additional examples of compounds of Formula (I) include the following:

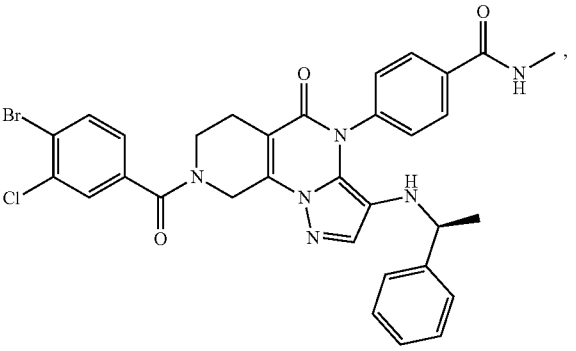


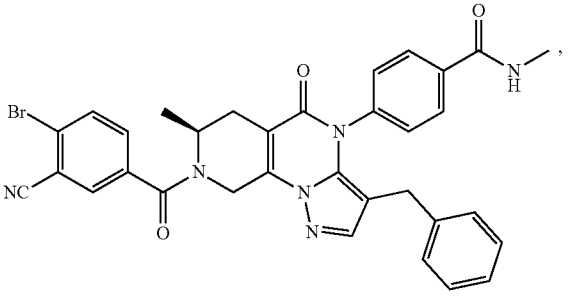


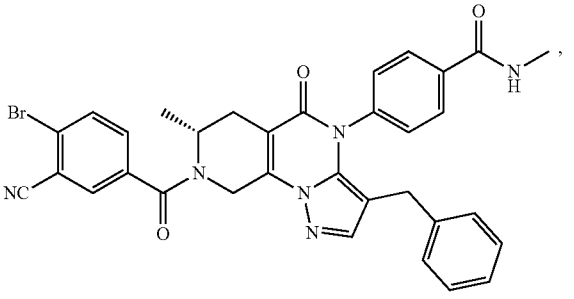
-continued



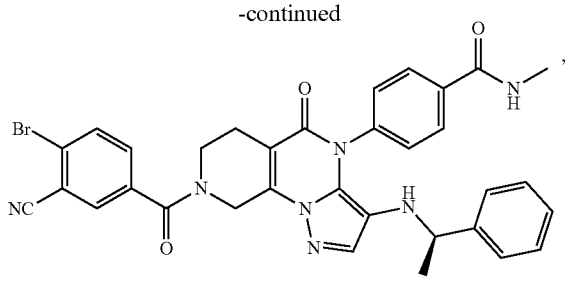


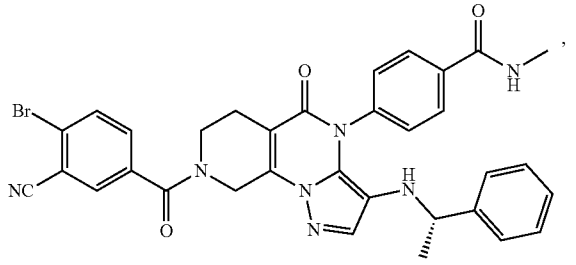


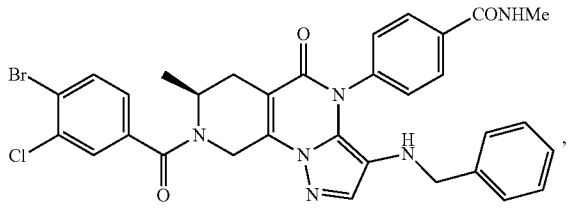


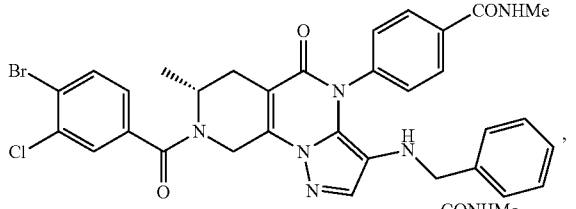


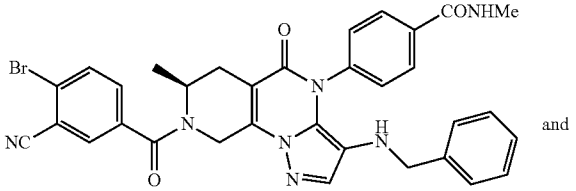
-continued



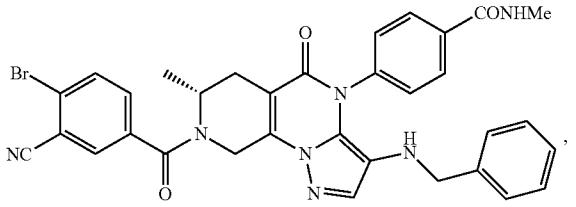








and

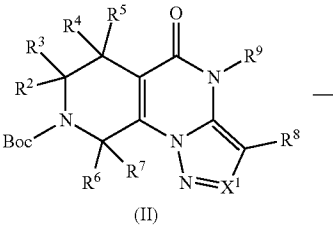


or a pharmaceutically acceptable salt of any of the foregoing.

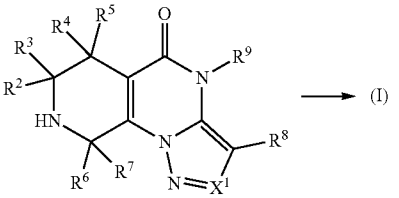
Synthesis

Compounds of Formula (I) along with those described herein may be prepared in various ways. General synthetic routes for preparing compounds of Formula (I) are shown and described herein along with some examples of starting materials used to synthesize compounds described herein. The routes shown and described herein are illustrative only and are not intended, nor are they to be construed, to limit the scope of the claims in any manner whatsoever. Those skilled in the art will be able to recognize modifications of the disclosed syntheses and to devise alternate routes based on the disclosures herein; all such modifications and alternate routes are within the scope of the claims.

Scheme 1



(II)



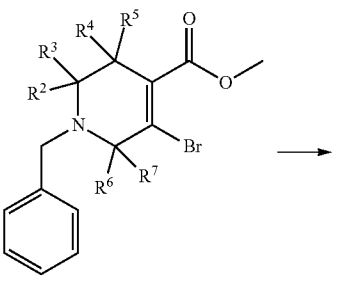
(I)

(III)

Compounds of Formula (I) can be prepared from a Boc intermediate of Formula (II). The Boc group can be cleaved using acidic conditions, for example, in presence of HCl in a suitable solvent (such as 1,4-dioxane) or in presence of cupper triflate. The coupling of the intermediate of Formula (III) with a suitable agent can afford a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof. As an example, compounds of Formula (I) along with pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein Z^1 represents —NH—C(=O)— and n=1, can be obtained by reacting a compound of Formula (III) with a phenyl carbamate of formula R^1—NH—C(=O)—O-phenyl or with an isocyanate of general formula R^1—N=C=O, in presence of a suitable base in a suitable solvent. An example of a suitable base is triethylamine and an example of suitable solvent is acetonitrile.

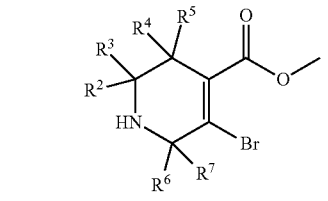
Other compounds of Formula (I) along with pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein Z^1 represents —C(=O)— and n=1, can be obtained by reacting a compound of Formula (III) with an acyl chloride of general formula R^1—C(=O)—Cl in presence of a base in a suitable solvent. Other compounds of Formula (I) and pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein Z^1 represents —C(=O)— and n=1, can be obtained by reacting compound of Formula (III) with an carboxylic acid of formula R^1—C(=O)—OH in presence of an amide coupling agent (such as HATU) in a suitable solvent. Other compounds of Formula (I) together with pharmaceutically acceptable salts thereof can be prepared from a compound of Formula (III) using methods known in the art.

Scheme 2

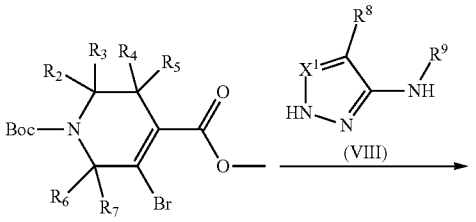


(V)

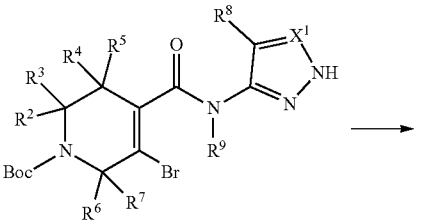
-continued



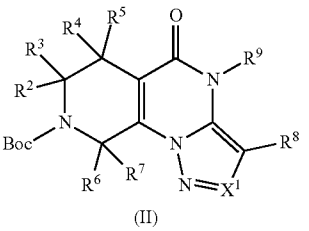
(VI)



(VII)

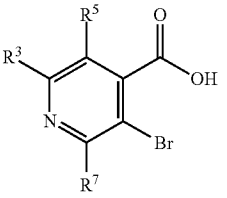


(IX)

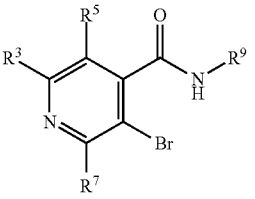


(II)

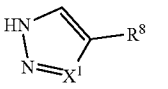
Scheme 3



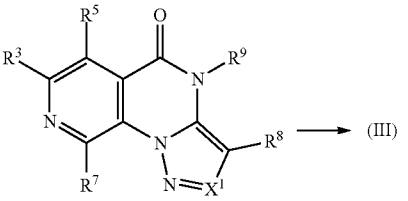
(X)



(XI)



(XII)



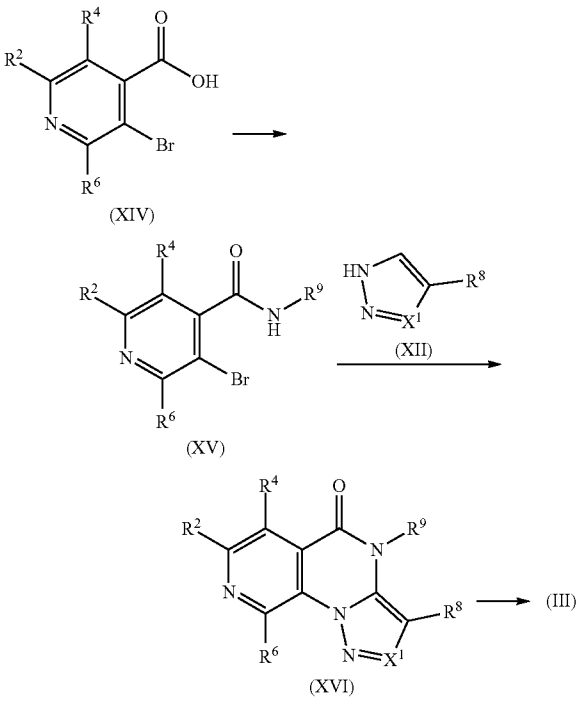
(XIII)

Compounds of Formula (II) can be prepared by various methods known in the art. As an example, a general synthesis of compounds of Formula (II) is depicted in Scheme 2. The benzyl derivative of Formula (V) can be debenzylated by methods known in the art, for example, using chloroethylchloroformate in a suitable solvent (such as dichloroethane) followed by treatment with methanol to give a compound of Formula (VI). A Boc group can be introduced on the nitrogen of a compound of Formula (VI) using $(Boc)_2O$ in the presence of a suitable base (such as trimethylamine) in a suitable solvent (such as dichloromethane) to afford a compound of Formula (VII). If desired, protecting groups can be introduced and cleaved appropriately during the synthetic steps of Scheme 2. The coupling of the ester of Formula (VII) with a heterocycle of Formula (VIII) can be achieved in presence of a base, for example, lithium hexamethyldisilazide in a suitable solvent (such as tetrahydrofurane) to obtain a compound of Formula (IX). In some embodiments, a compound of Formula (VIII) (wherein X^1 can be CR^{14}) can be an optionally substituted amino pyrazole. Cyclisation of a compound of Formula (IX) can be achieved by using methods known in the art. For example, a compound of Formula (IX) can be reacted with a base (such as potassium carbonate) in presence of cupper in a suitable solvent (such as DMF) to afford a compound of Formula (II).

A compound of Formula (III) in which R^2, R^4 and R^6 each represents H can be prepared from a pyridine-4-carboxylic acid derivative of Formula (X) as shown in Scheme 3. An amine of general formula R^9—NH_2, can be introduced on the acid of a compound of Formula (X) using amide coupling reactions known to those skilled in the art. For example, EDC/HOBt, in presence of a base (such as diisopropylethylamine) in a suitable solvent (for example, DMF) to afford a compound of Formula (XI). The coupling of a compound of Formula (XII) with a compound of Formula (XI) can be achieved by methods known in the art. As an example, a compound of Formula (XII) can be reacted with a compound of Formula (XI) to yield a compound of Formula (XIII) utilizing the following conditions: 1,10-phenanthroline, CuI and a base (such as sodium ethoxide) in a suitable solvent (such as DMF) in the presence of oxygen. A compound of Formula (XII), wherein X^1 can be CR^{14}, can be an optionally substituted pyrazole. The reduction of the pyridyl cycle in a compound of Formula (XIII) can be achieved by hydrogenation in presence of a suitable catalyst, such as platinum dioxide, in a suitable solvent, such as methanol, to afford a compound of Formula (III) in which R^2, R^4 and R^6 each represent H.

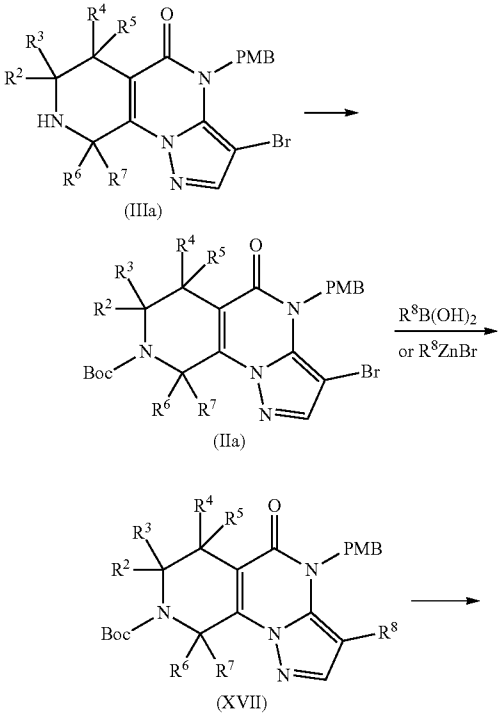
Alternatively, the reduction of the pyridyl moiety of a compound of Formula (XIII) can be achieved in several steps. For example, a compound of Formula (XIII) can be alkylated with 3,4-dimethoxy benzylbromide in a suitable solvent (such as acetonitrile) to afford a pyridinium intermediate that can be isolated, and then reduced with sodium triacetoxyborohydride in a suitable solvent (such as 1,2-dichloroethane). The dimethoxybenzyl group can be cleaved using procedures known to those skilled in the art. Exemplary procedures include using chloroethylchloroformate in a suitable solvent (such as 1,2-dichloroethane) followed by a treatment with methanol to obtain a compound of Formula (III) in which R^2, R^4 and R^6 each represent H.

Scheme 4

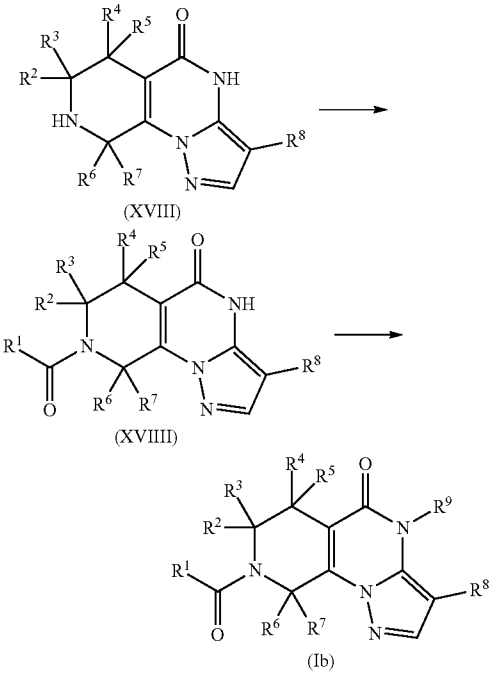


A compound of Formula (III), wherein R^3, R^5 and R^7 each represent H, can be prepared from a compound of Formula (XIV) as shown in Scheme 4 using methods known to those skilled in the art.

Scheme 5



-continued

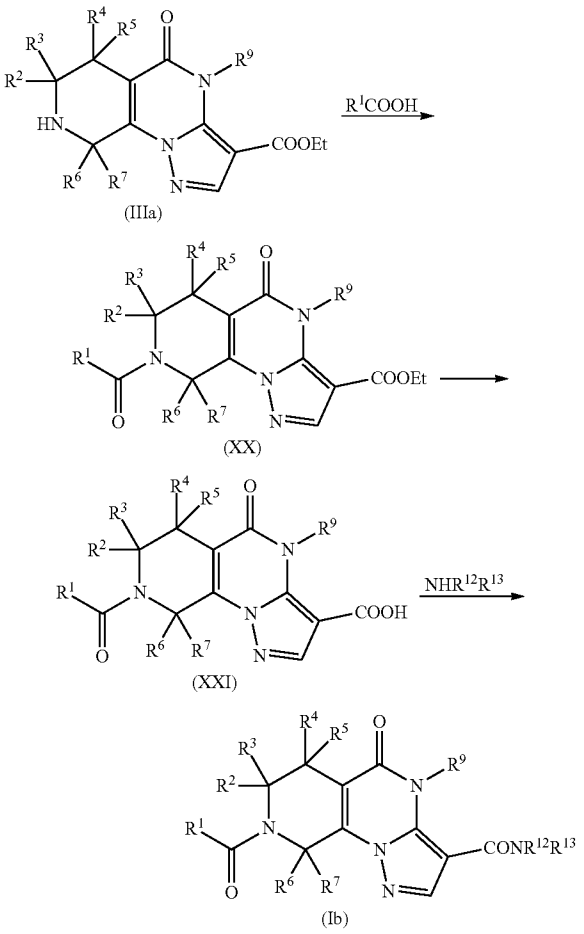


Alternatively a compound of Formula (Ib) in which R^8 can be an unsubstituted C_{1-4} alkyl, an unsubstituted C_{2-4} alkenyl, an unsubstituted C_{1-4} haloalkyl, an optionally substituted aryl, an optionally substituted heteroaryl, an optionally substituted cycloalkyl(C_{1-4} alkyl), an optionally substituted cycloalkenyl(C_{1-4} alkyl), an optionally substituted aryl (C_{1-4} alkyl), an optionally substituted heteroaryl(C_{1-4} alkyl), and an optionally substituted heterocyclyl(C_{1-4} alkyl), can be prepared as described in Scheme 5, from intermediate (IIIa). Intermediate (IIIa) can be synthesized as provided in Scheme 3, using 4-methoxybenzylamine as R^9NH_2 in step 1, and 4-bromo-1H-pyrazole as the compound of Formula (XII) in the second step. Subsequent introduction of the Boc protecting group using conditions known in the art (such as reaction with Boc_2O in presence of TEA in DCM), can provide a compound of Formula (IIa). Reaction of intermediate (IIa) with a compound of Formula $R^8B(OH)_2$, or the corresponding boronic ester, in presence of a palladium catalyst (such as $Pd(dppf)Cl_2$ or $Pd(PPh_3)_4$ or $Pd(OAc)_2$ with XPhos) and a base (for example, cesium carbonate or sodium carbonate) in a suitable solvent (such as dioxane) under heating conditions, can provide a compound of Formula (XVII).

Alternatively a compound of Formula R^8BF_3K can also be used to introduce R^8 on intermediate (IIa), in the presence of a catalyst, such as $Pd(dtbpf)Cl_2$, and a base (for example, potassium phosphate) in a solvent, such as dioxane/water. A compound of Formula R^8ZnBr can be also be used, in the presence of $Pd(OAc)_2$ and XPhos in THF to provide a compound of Formula (XVII). After removal of the Boc and PMB protecting groups under acidic conditions (such as TFA) the compound of Formula (XVIII) can be coupled to a compound of Formula R^1COOH, using coupling conditions known in the art (for example, EDCI, HOBt, DIEA in a suitable solvent such as DMF) to give a compound of Formula (XVIIII). Reaction of a compound of Formula (XVIIII) with a compound of Formula $R^9B(OH)_2$ in presence of a copper-based agent like $Cu(OTf)_2$ or $Cu(OAc)_2$ and a base (such as pyridine or trimethylamine) in a solvent

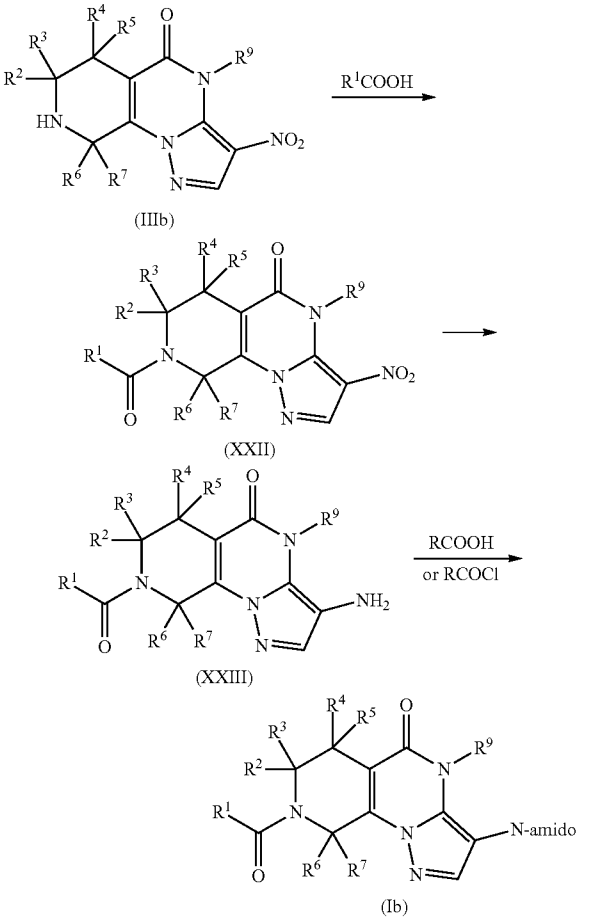
(for example, DMF or DCM) can provide a compound of Formula (Ib). Other conditions to substitute a lactam known in the art may also be used to introduce a R^9 moiety.

Scheme 6



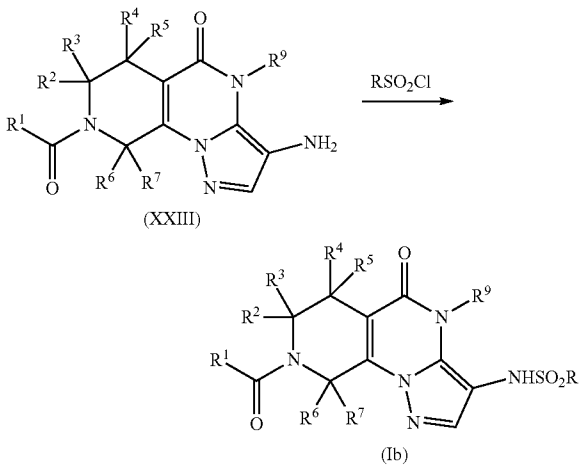
A compound of Formula (Ib) in which R^8 is an amide of general formula —$CONR^{12}R^{13}$ can be prepared from a compound of Formula (IIIa) as shown in Scheme 6. Synthesis of a compound of Formula (IIIa) can be carried out as depicted in scheme 3, using ethyl 1H-pyrazole-4-carboxylate as the compound of formula (XII) in the second step. Acylation of a compound of Formula (IIIa) to give a compound of Formula (XX) can be achieved with an acyl chloride of general formula R^1—C(=O)—Cl in presence of a base in a suitable solvent, or with a carboxylic acid of formula R^1—C(=O)—OH in presence of an amide coupling agent (such as HATU, or EDCI/HOBt) and a suitable base (such as DIEA) in a suitable solvent (such as DMF). Other compounds of Formula (XX) can be prepared from a compound of Formula (IIIa) using methods known in the art. Subsequently a carboxylic acid derivative of Formula (XXI) can be obtained from (XX) by reaction with BBr_3 in DCM. Compounds of Formula (Ib) can then be obtained by reacting a compound of Formula (XXI) with an amine of general formula $NHR^{12}R^{13}$, under acylation conditions known in the art, such as EDCI/HOBt in the presence of a suitable base (such as DIEA) in a suitable solvent (such as DMF).

Scheme 7



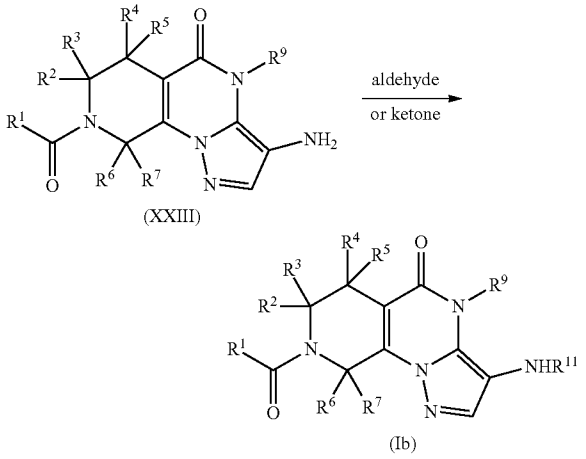
A compound of Formula (Ib) in which R^8 is an optionally substituted N-amido can be prepared from a compound of Formula (IIIb) as shown in Scheme 7. Synthesis of a compound of Formula (IIIb) can be carried out as depicted in Scheme 3, using 4-nitro-1H-pyrazole as the compound of formula (XII) in the second step. Acylation of a compound of Formula (IIIb) to give a compound of Formula (XXII) can be achieved with an acyl chloride of general formula R^1—C(=O)—Cl in presence of a base in a suitable solvent, or with a carboxylic acid of formula R^1—C(=O)—OH in presence of an amide coupling agent (such as HATU, or EDCI/HOBt) and a suitable base (such as DIEA) in a suitable solvent (such as DMF). Other compounds of Formula (XXII) can be prepared from a compound of Formula (Mb) using methods known in the art. Subsequently the nitro group of the derivative of Formula (XXII) can be reduced to obtain a compound of Formula (XXIII) using, for example, iron in presence of ammonium chloride, in a suitable solvent (such as ethanol). Compounds of Formula (Ib) can be obtained by reacting a compound of Formula (XXIII) with an acyl chloride of general formula R—C(=O)—Cl in presence of a base in a suitable solvent, or with a carboxylic acid of formula R—C(=O)—OH in presence of an amide coupling agent (such as HATU, or EDCI/HOBt) and a suitable base (such as DIEA) in a suitable solvent (such as DMF). Other compounds of Formula (Ib) can be prepared from a compound of Formula (XXIII) using methods known in the art.

Scheme 8



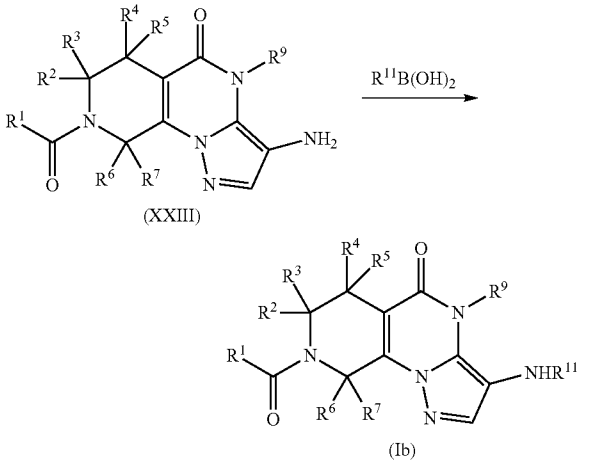
A compound of Formula (Ib) in which R^8 is an optionally substituted sulfonamido can be prepared from a compound of Formula (XXIII) and a sulfonyl chloride derivative of general formula RSO_2Cl, in the presence of a base (such as TEA) in a suitable solvent (such as DCM), as shown in Scheme 8.

Scheme 9



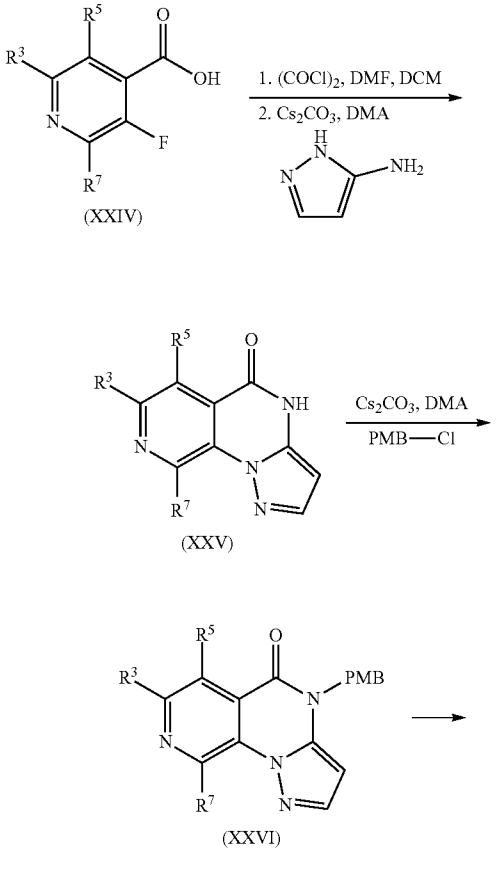
A compound of Formula (Ib) in which R^8 is a mono-substituted amine of general formula —NHR^{11} (in which R^{11} can be an unsubstituted C_{1-4} alkyl, an unsubstituted C_{1-4} haloalkyl, an optionally substituted cycloalkyl, an optionally substituted cycloalkenyl, an optionally substituted cycloalkyl(C_{1-4} alkyl), an optionally substituted cycloalkenyl(C_{1-4} alkyl), an optionally substituted aryl(C_{1-4} alkyl), an optionally substituted heteroaryl(C_{1-4} alkyl) and an optionally substituted heterocyclyl(C_{1-4} alkyl)) can be prepared from a compound of Formula (XXIII) using reductive amination conditions by reacting an aldehyde or ketone with a compound of Formula (XXIII), followed by the addition of a reducing agent (such as STAB) in a suitable solvent (such as DCE), as shown in Scheme 9.

Scheme 10

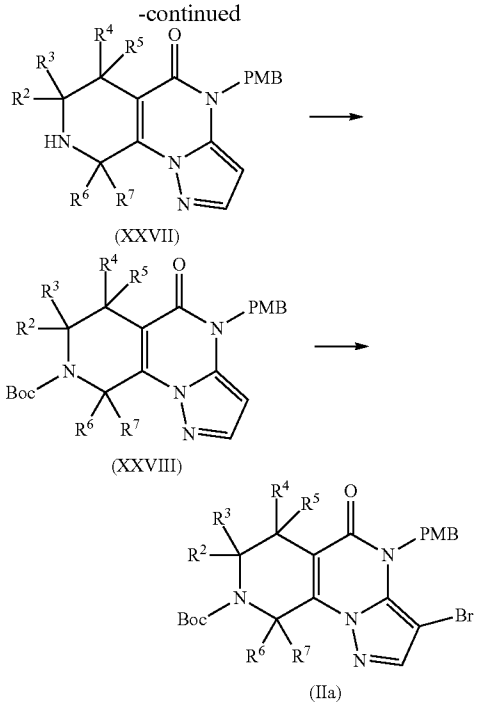


A compound of Formula (Ib) in which R^8 is a mono-substituted amine of general formula —NHR^{11} (in which R^{11} can be an optionally substituted aryl or an optionally substituted heteroaryl) can be prepared from a compound of Formula (XXIII) and a boronic acid derivative of general formula $R^{11}B(OH)_2$, in presence of a copper-based reagent (such as $Cu(OAc)_2$) and pyridine, in a suitable solvent (such as DCM) as shown in Scheme 10.

Scheme 11



-continued

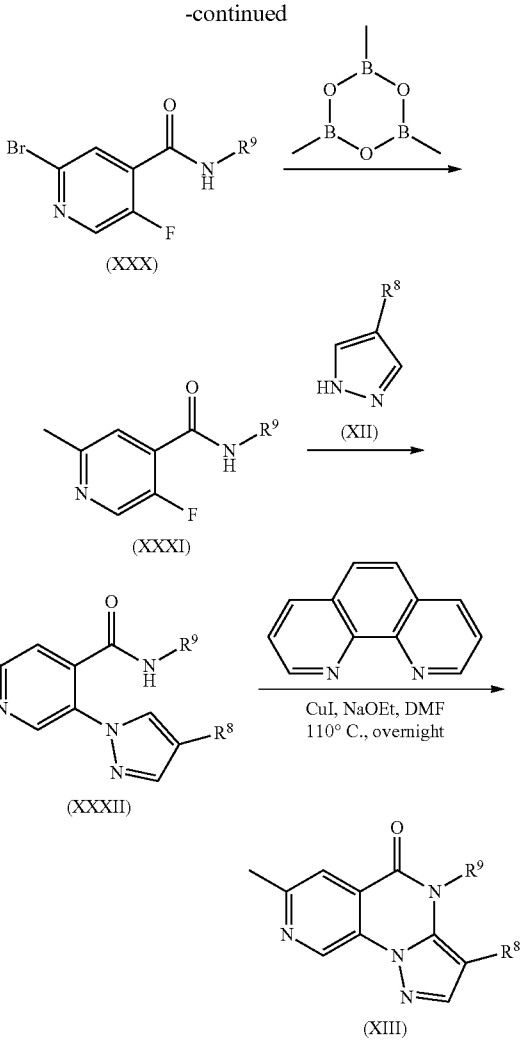


(XXVII)

(XXVIII)

(IIa)

-continued



(XXX)

(XXXI)

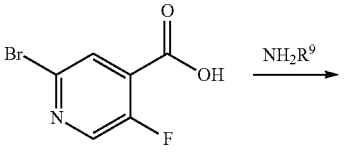
(XXXII)

(XIII)

A compound of Formula (IIa), in which R^2, R^4 and R^6 are hydrogen, can be alternatively be prepared according to Scheme 11. Coupling of a carboxylic acid derivative of Formula (XXIV) with 1H-pyrazol-5-amine, using coupling procedures known in the art for the formation of amide bond, such as activation of the carboxylic acid to the corresponding acyl chloride using oxalyl chloride in presence of DMF in DCM, followed by the addition of 1H-pyrazol-5-amine in presence of a base (such as cesium carbonate) in a suitable solvent (such as DMA), can provide an amide derivative which can be directly cyclized in situ under heating conditions to give a compound of Formula (XXV). Subsequently, alkylation of a compound of Formula (XXV) can be performed using a base (such as cesium carbonate) and an alkylating agent (such as PMB-Cl) in a suitable solvent (such as DMA) to give a compound of Formula (XXVI).

A compound of Formula (XXVIII) in which R^2, R^4 and R^6 are hydrogen, can be obtained by reduction of a compound of Formula (XXVI) using, for example, catalytic hydrogenation with $Pd(OH)_2$ in AcOH, followed by the introduction of a Boc protecting group, using conditions known in the art, such as reaction with Boc_2O in presence of TEA in DCM. Bromination of a compound of Formula (XXVIII) using, for example, NBS in DMF, can provide a compound of Formula (IIa) in which R^2, R^4 and R^6 are hydrogen.

Scheme 12



(XXIX)

An intermediate of Formula (XIII), in which R^3 is methyl, and R^5 and R^7 are each hydrogen, can alternatively be synthesized as depicted in Scheme 12. An amine of general Formula R^9—NH_2, can be introduced on the acid of a compound of Formula (XXIX) using amide coupling reactions known to those skilled in the art. For example, EDC/HOBt, in presence of a base (such as diisopropylethylamine) in a suitable solvent (for example, DMF) to afford a compound of Formula (XXX). This latter compound can then be reacted with 2,4,6-trimethyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinane, in presence of a palladium catalyst (such as $Pd(dppf)Cl_2$) and a base (such as potassium carbonate) in a suitable solvent (such as dioxane) to give a compound of Formula (XXXI). Further, reaction of a compound of Formula (XXXI) with an optionally substituted pyrazole (XII), in presence of a suitable base (such as potassium carbonate) in a solvent (for example, DMSO) can provide a compound of Formula (XXXII), which can be cyclized to afford a compound of Formula (XIII) in presence of 1,10-phenanthroline, CuI and a base (such as sodium ethoxide) in a suitable solvent (such as DMF) in the presence of oxygen.

Pharmaceutical Compositions

Some embodiments described herein relate to a pharmaceutical composition, that can include an effective amount of a compound described herein (e.g., a compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as described

herein) and a pharmaceutically acceptable carrier, excipient or combination thereof. A pharmaceutical composition described herein is suitable for human and/or veterinary applications.

As used herein, a "carrier" refers to a compound that facilitates the incorporation of a compound into cells or tissues. For example, without limitation, dimethyl sulfoxide (DMSO) is a commonly utilized carrier that facilitates the uptake of many organic compounds into cells or tissues of a subject.

As used herein, a "diluent" refers to an ingredient in a pharmaceutical composition that lacks pharmacological activity but may be pharmaceutically necessary or desirable. For example, a diluent may be used to increase the bulk of a potent drug whose mass is too small for manufacture and/or administration. It may also be a liquid for the dissolution of a drug to be administered by injection, ingestion or inhalation. A common form of diluent in the art is a buffered aqueous solution such as, without limitation, phosphate buffered saline that mimics the composition of human blood.

As used herein, an "excipient" refers to an inert substance that is added to a pharmaceutical composition to provide, without limitation, bulk, consistency, stability, binding ability, lubrication, disintegrating ability etc., to the composition. A "diluent" is a type of excipient.

Proper formulation is dependent upon the route of administration chosen. Techniques for formulation and administration of the compounds described herein are known to those skilled in the art. Multiple techniques of administering a compound exist in the art including, but not limited to, oral, rectal, topical, aerosol, injection and parenteral delivery, including intramuscular, subcutaneous, intravenous, intramedullary injections, intrathecal, direct intraventricular, intraperitoneal, intranasal and intraocular injections. Pharmaceutical compositions will generally be tailored to the specific intended route of administration.

One may also administer the compound in a local rather than systemic manner, for example, via injection of the compound directly into the infected area, often in a depot or sustained release formulation. Furthermore, one may administer the compound in a targeted drug delivery system, for example, in a liposome coated with a tissue-specific antibody. The liposomes may be targeted to and taken up selectively by the organ.

The pharmaceutical compositions disclosed herein may be manufactured in a manner that is itself known, e.g., by means of conventional mixing, dissolving, granulating, dragee-making, levigating, emulsifying, encapsulating, entrapping or tableting processes. As described herein, compounds used in a pharmaceutical composition may be provided as salts with pharmaceutically compatible counterions.

Methods of Use

Some embodiments described herein relate to a method of treating a HBV and/or HDV infection that can include administering to a subject identified as suffering from the HBV and/or HDV infection an effective amount of a compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as described herein, or a pharmaceutical composition that includes an effective amount of a compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as described herein. Other embodiments described herein relate to using a compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as described herein in the manufacture of a medicament for treating a HBV and/or HDV infection. Still other embodiments described herein relate to the use of a compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as described herein or a pharmaceutical composition that includes a compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as described herein for treating a HBV and/or HDV infection.

Some embodiments disclosed herein relate to a method of treating a HBV and/or HDV infection that can include contacting a cell infected with the HBV and/or HDV with an effective amount of a compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as described herein, or a pharmaceutical composition that includes an effective amount of a compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as described herein. Other embodiments described herein relate to using a compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as described herein in the manufacture of a medicament for treating a HBV and/or HDV infection. Still other embodiments described herein relate to the use of a compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as described herein described herein, or a pharmaceutical composition that includes an effective amount of a compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as described herein for treating a HBV and/or HDV infection.

Some embodiments disclosed herein relate to a method of inhibiting replication of HBV and/or HDV that can include contacting a cell infected with the HBV and/or HDV with an effective amount of a compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as described herein, or a pharmaceutical composition that includes an effective amount of a compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as described herein. Other embodiments described herein relate to using a compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as described herein in the manufacture of a medicament for inhibiting replication of HBV and/or HDV. Still other embodiments described herein relate to the use of a compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as described herein, or a pharmaceutical composition that includes an effective amount of a compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as described herein, for inhibiting replication of HBV and/or HDV.

In some embodiments, the HBV infection can be an acute HBV infection. In some embodiments, the HBV infection can be a chronic HBV infection.

Some embodiments disclosed herein relate to a method of treating liver cirrhosis that is developed because of a HBV and/or HDV infection that can include administering to a subject suffering from liver cirrhosis and/or contacting a cell infected with the HBV and/or HDV in a subject suffering from liver cirrhosis with an effective amount of a compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as described herein, or a pharmaceutical composition that includes an effective amount of a compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as described herein. Other embodiments described herein relate to using a compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as described herein in the manufacture of a medicament for treating liver cirrhosis with an effective amount of the compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof. Still other embodiments described herein relate to the use of a compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as described herein, or a pharmaceutical composition that includes an effective amount of a compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as described herein for treating liver cirrhosis.

Some embodiments disclosed herein relate to a method of treating liver cancer (such as hepatocellular carcinoma) that is developed because of a HBV and/or HDV infection that can include administering to a subject suffering from the liver cancer and/or contacting a cell infected with the HBV and/or HDV in a subject suffering from the liver cancer with

an effective amount of a compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as described herein, or a pharmaceutical composition that includes an effective amount of a compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as described herein. Other embodiments described herein relate to using a compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as described herein in the manufacture of a medicament for treating liver cancer (such as hepatocellular carcinoma). Still other embodiments described herein relate to the use of a compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as described herein, or a pharmaceutical composition that includes an effective amount of a compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as described herein for treating liver cancer (such as hepatocellular carcinoma).

Some embodiments disclosed herein relate to a method of treating liver failure that is developed because of a HBV and/or HDV infection that can include administering to a subject suffering from liver failure and/or contacting a cell infected with the HBV and/or HDV in a subject suffering from liver failure with an effective amount of a compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as described herein, or a pharmaceutical composition that includes an effective amount of a compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as described herein. Other embodiments described herein relate to using a compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as described herein in the manufacture of a medicament for treating liver failure. Still other embodiments described herein relate to the use of a compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as described herein, or a pharmaceutical composition that includes an effective amount of a compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as described herein for treating liver failure.

Various indicators for determining the effectiveness of a method for treating an HBV and/or HDV infection are also known to those skilled in the art. Examples of suitable indicators include, but are not limited to, a reduction in viral load indicated by reduction in HBV DNA (or load) (e.g., reduction $<10^5$ copies/mL in serum), HBV surface antigen (HBsAg) and HBV e-antigen (HBeAg), a reduction in plasma viral load, a reduction in viral replication, a reduction in time to seroconversion (virus undetectable in patient serum), an increase in the rate of sustained viral response to therapy, an improvement in hepatic function, and/or a reduction of morbidity or mortality in clinical outcomes.

As used herein, the terms "treat," "treating," "treatment," "therapeutic," and "therapy" do not necessarily mean total cure or abolition of the disease or condition. Any alleviation of any undesired signs or symptoms of a disease or condition, to any extent can be considered treatment and/or therapy. Furthermore, treatment may include acts that may worsen the subject's overall feeling of well-being or appearance.

As used herein, a "subject" refers to an animal that is the object of treatment, observation or experiment. "Animal" includes cold- and warm-blooded vertebrates and invertebrates such as fish, shellfish, reptiles and, in particular, mammals. "Mammal" includes, without limitation, mice, rats, rabbits, guinea pigs, dogs, cats, sheep, goats, cows, horses, primates, such as monkeys, chimpanzees, and apes, and, in particular, humans. In some embodiments, the subject is human.

The term "effective amount" is used to indicate an amount of an active compound, or pharmaceutical agent, that elicits the biological or medicinal response indicated. For example, an effective amount of compound can be the amount needed to alleviate or ameliorate symptoms of disease or prolong the survival of the subject being treated. This response may occur in a tissue, system, animal or human and includes alleviation of the signs or symptoms of the disease being treated. Determination of an effective amount is well within the capability of those skilled in the art, in view of the disclosure provided herein. The effective amount of the compounds disclosed herein required as a dose will depend on the route of administration, the type of animal, including human, being treated, and the physical characteristics of the specific animal under consideration. The dose can be tailored to achieve a desired effect, but will depend on such factors as weight, diet, concurrent medication and other factors which those skilled in the medical arts will recognize.

In some embodiments, an effective amount of a compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as described herein is an amount that is effective to achieve a sustained virologic response, for example, a sustained viral response 12 month after completion of treatment.

Subjects who are clinically diagnosed with a HBV and/or HDV infection include "naïve" subjects (e.g., subjects not previously treated for HBV and/or HDV) and subjects who have failed prior treatment for HBV and/or HDV ("treatment failure" subjects). Treatment failure subjects include "non-responders" (subjects who did not achieve sufficient reduction in ALT (alanine aminotransferase) levels, for example, subject who failed to achieve more than 1 log 10 decrease from base-line within 6 months of starting an anti-HBV and/or anti-HDV therapy) and "relapsers" (subjects who were previously treated for HBV and/or HDV whose ALT levels have increased, for example, ALT>twice the upper normal limit and detectable serum HBV DNA by hybridization assays). Further examples of subjects include subjects with a HBV and/or HDV infection who are asymptomatic.

In some embodiments, a compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as described herein can be provided to a treatment failure subject suffering from HBV and/or HDV. In some embodiments, a compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as described herein can be provided to a non-responder subject suffering from HBV and/or HDV. In some embodiments, a compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as described herein can be provided to a relapser subject suffering from HBV and/or HDV. In some embodiments, the subject can have HBeAg positive chronic hepatitis B. In some embodiments, the subject can have HBeAg negative chronic hepatitis B. In some embodiments, the subject can have liver cirrhosis. In some embodiments, the subject can be asymptomatic, for example, the subject can be infected with HBV and/or HDV but does not exhibit any symptoms of the viral infection. In some embodiments, the subject can be immunocompromised. In some embodiments, the subject can be undergoing chemotherapy.

Examples of agents that have been used to treat HBV and/or HDV include immunomodulating agents, and nucleosides/nucleotides. Examples of immunomodulating agents include interferons (such as IFN-α and pegylated interferons that include PEG-IFN-α-2a); and examples of nucleosides/nucleotides include lamivudine, telbivudine, adefovir dipivoxil, clevudine, entecavir, tenofovir alafenamide and tenofovir disoproxil. However, some of the drawbacks associated with interferon treatment are the adverse side effects, the need for subcutaneous administration and high cost. Potential advantages of a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt of any of the foregoing,

can be less adverse side effects, delay in the onset of an adverse side effect and/or reduction in the severity of an adverse side effect. A drawback with nucleoside/nucleotide treatment can be the development of resistance, including cross-resistance.

Resistance can be a cause for treatment failure. The term "resistance" as used herein refers to a viral strain displaying a delayed, lessened and/or null response to an anti-viral agent. In some embodiments, a compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as described herein can be provided to a subject infected with an HBV and/or HDV strain that is resistant to one or more anti-HBV and/or anti-HDV agents. Examples of anti-viral agents wherein resistance can develop include lamivudine, telbivudine, adefovir dipivoxil, clevudine, entecavir, tenofovir alafenamide and tenofovir disoproxil. In some embodiments, development of resistant HBV and/or HDV strains is delayed when a subject is treated with a compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as described herein compared to the development of HBV and/or HDV strains resistant to other HBV and/or HDV anti-viral agents, such as those described.

Previously known compounds, such as those provided in WO 2017/156255, were shown to form adducts with glutathione in in vitro assays. Formation of glutathione adducts can be a signal that a compound has the potential to induce liver injury. Thus, the formation of glutathione adducts can be used as a signal to predict safety. Unexpectedly, compounds described herein, such as many compounds of Formula (I), and pharmaceutically acceptable salts thereof, have been shown not to form adducts with glutathione in in vitro assays. Further, known compounds (for example, those described in WO 2017/156255), have demonstrated potency in a HepG2.2.15 cell based assay with an EC_{50} of >1000 pM. Many compounds described herein, such as compounds of Formula (I), and pharmaceutically acceptable salts thereof, unexpectedly show improved potency in a HepG2.2.15 cell based assay with an EC_{50}<1000 pM range. Thus, compounds described herein, including compounds of Formula (I), and pharmaceutically acceptable salts thereof, can be at least 16 times more potent than previously known compounds. In some embodiments, improved potency can lead to a significantly lower dose requirement and therefore improve daily dose burden as well as lead to improved safety margins.

Combination Therapies

In some embodiments, a compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as described herein can be used in combination with one or more additional agent(s) for treating and/or inhibiting replication HBV and/or HDV. Additional agents include, but are not limited to, an interferon, nucleoside/nucleotide analogs, a sequence specific oligonucleotide (such as anti-sense oligonucleotide and siRNA), nucleic acid polymers (NAPs, such as nucleic acid polymers that reduce HBsAg levels) an entry inhibitor and/or a small molecule immunomodulator. Examples of additional agents include recombinant interferon alpha 2b, IFN-α, PEG-IFN-α-2a, lamivudine, telbivudine, adefovir dipivoxil, clevudine, entecavir, tenofovir alafenamide and tenofovir disoproxil. Examples of NAPs include, but are not limited to, REP 2139, REP 2165 and those described in U.S. Application No. 62/757,632, filed Nov. 8, 2018, which is hereby incorporated by reference for the purpose of the NAPs described therein.

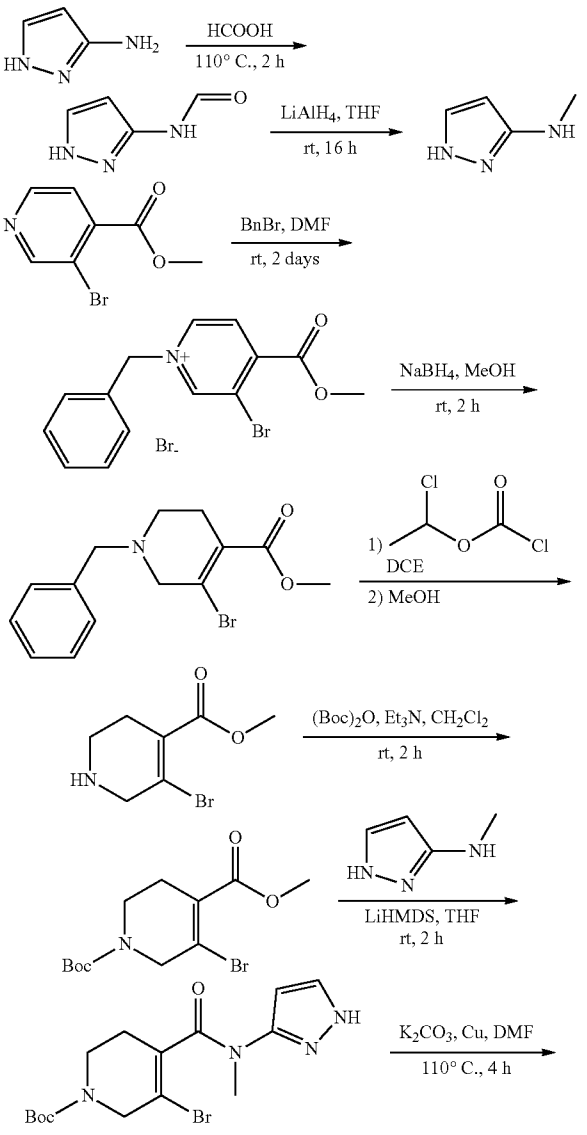
In some embodiments, a compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as described herein can be administered with one or more additional agent(s) together in a single pharmaceutical composition. In some embodiments, a compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, can be administered with one or more additional agent(s) as two or more separate pharmaceutical compositions. Further, the order of administration of a compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as described herein with one or more additional agent(s) can vary.

EXAMPLES

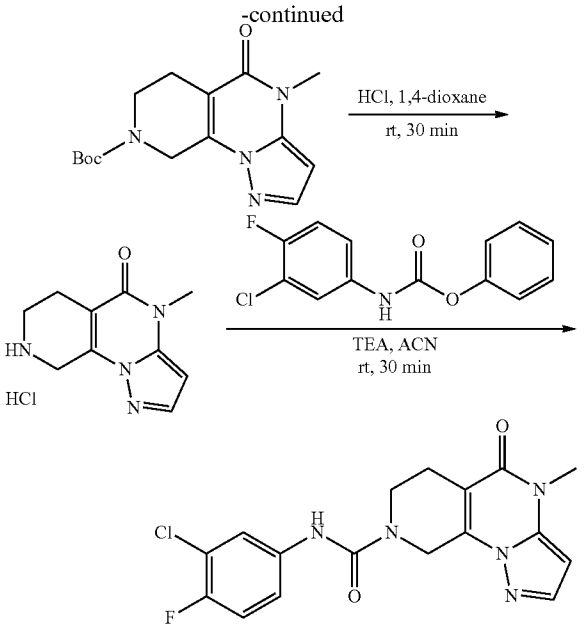
Additional embodiments are disclosed in further detail in the following examples, which are not in any way intended to limit the scope of the claims.

Example 1

N-(3-chloro-4-fluorophenyl)-4-methyl-5-oxo-5,6,7,9-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrido[4,3-e]pyrimidine-8(4H)-carboxamide (1)



-continued



A solution of 1H-pyrazol-3-amine (500 mg, 6.02 mmol, 1.00 eq.) in formic acid (3 mL) was stirred for 2 h at 110° C. and then concentrated under reduced pressure. The solution was triturated in cyclohexane (50 mL). The solids were collected by filtration to afford N-(1H-pyrazol-3-yl)formamide (700 mg, crude) as a white solid. LCMS (ESI, m/z): 112 $[M+H]^+$, RT: 0.384 min.

To a stirred solution of N-(1H-pyrazol-3-yl)formamide (1.40 g, 12.6 mmol, 1.00 eq.) in THF (50 mL) was added lithium aluminum hydride (1.43 g, 37.8 mmol, 3.00 eq.) in batches with stirring at 0° C. The solution was stirred for 16 h at room temperature (rt). The reaction was then quenched with sodium sulfate decahydrate and stirred for 30 min. The mixture was diluted with ethyl acetate (50 mL), and the solids were filtered off. The filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography with CH_2Cl_2:CH_3OH (10:1) to afford N-methyl-1H-pyrazol-3-amine (700 mg, 57% yield) as a light yellow oil. LCMS (ESI, m/z): 98 $[M+H]^+$, RT: 0.167 min.

To a stirred solution of methyl 3-bromopyridine-4-carboxylate (10.0 g, 46.3 mmol, 1.00 eq.) in N,N-dimethylformamide (100 mL) was added benzyl bromide (8.71 g, 50.9 mmol, 1.10 eq.). The solution was stirred for 2 days at rt. The solution was triturated in acetone (300 mL) and stirred at 0° C. for 0.5 h. The solids were collected by filtration to afford product 1-benzyl-3-bromo-4-(methoxycarbonyl) pyridin-1-ium bromide (12.0 g, 67% yield) as a white solid. LCMS (ESI, m/z): 306 $[M-Br]^+$, RT: 0.618 min.

To a stirred solution of 1-benzyl-3-bromo-4-(methoxycarbonyl)pyridin-1-ium bromide (5.00 g, 12.9 mmol, 1.00 eq.) in CH_3OH (50 mL) was added sodium borohydride (2.44 g, 64.6 mmol, 5.00 eq.) in batches with stirring at 0° C. The solution was stirred for 2 h at rt, and the reaction was quenched with water (30 mL). The mixture was extracted with ethyl acetate (2×50 mL). The combined organic layers were washed with brine (2×50 mL), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography with ethyl acetate (EA):petroleum ether (PE) (1:50) to afford methyl 1-benzyl-3-bromo-5,6-dihydro-2H-pyridine-4-carboxylate 2.50 g (62% yield) as a light yellow oil. LCMS (ESI, m/z): 310 $[M+H]^+$, RT: 0.754 min.

To a stirred solution of methyl 1-benzyl-3-bromo-5,6-dihydro-2H-pyridine-4-carboxylate (2.40 g, 7.74 mmol, 1.00 eq.) in 1,2-dichloroethane (50 mL) was added chloroethyl chloroformate (1.22 g, 8.53 mmol, 1.10 eq.) dropwise with stirring at 0° C. The solution was stirred for 1 h at 84° C. and then concentrated. Methanol (50 mL) was added to the mixture at rt. The solution was stirring for an additional 1 h at 65° C. and then concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography with CH_2Cl_2:CH_3OH (10:1) to afford methyl 3-bromo-1,2,5,6-tetrahydropyridine-4-carboxylate (1.20 g, 70% yield) as a yellow oil. LCMS (ESI, m/z): 220 $[M+H]^+$, RT: 0.613 min.

To a stirred solution of methyl 3-bromo-1,2,5,6-tetrahydropyridine-4-carboxylate (2.90 g, 13.2 mmol, 1.00 eq.) in CH_2Cl_2 (20 mL) was added triethylamine (4.00 g, 39.5 mmol, 3.00 eq.). A solution of di-tert-butyl dicarbonate (3.16 g, 14.5 mmol, 1.10 eq.) in dichloromethane (1 mL) was then added dropwise with stirring at 0° C. The solution was stirred for 2 h at rt and then concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography with EA:PE (1:9) to afford 1-tert-butyl 4-methyl 3-bromo-5,6-dihydro-2H-pyridine-1,4-dicarboxylate 3.00 g (71% yield) as a light yellow oil. LCMS (ESI, m/z): 320 $[M+H]^+$, RT: 1.228 min.

To a stirred solution of 1-tert-butyl 4-methyl 3-bromo-5,6-dihydro-2H-pyridine-1,4-dicarboxylate (500 mg, 1.56 mmol, 1.00 eq.) in tetrahydrofuran (10 mL) was added lithium hexamethyldisilazide (4.7 mL, 4.70 mmol, 3.00 eq., 1 mol/L in THF) and N-methyl-1H-pyrazol-3-amine (167 mg, 1.72 mmol, 1.10 eq.). The solution was stirred for 2 h at rt. The reaction was quenched with CH_3OH (15 mL), and then the mixture was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by reverse flash chromatography with the following gradient conditions: column C_{18}; mobile phase, ACN:H_2O=(40%:60%); detector, 254 nm to afford tert-butyl 3-bromo-4-[methyl(1H-pyrazol-3-yl)carbamoyl]-5,6-dihydro-2H-pyridine-1-carboxylate (240 mg, 40% yield) as a light yellow oil. LCMS (ESI, m/z): 385[M+H]$^+$, RT: 1.063 min.

To a solution of tert-butyl 3-bromo-4-[methyl(1H-pyrazol-3-yl)carbamoyl]-5,6-dihydro-2H-pyridine-1-carboxylate (380 mg, 0.986 mmol, 1.00 eq.) in N,N-dimethylformamide (5.00 mL) was added potassium carbonate (273 mg, 1.97 mmol, 2.00 eq.) and copper (125 mg, 1.97 mmol, 2.00 eq.). The solution was stirred for 4 h at 110° C. The solids were filtered off, and the filtration was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by reverse flash chromatography with the following gradient conditions: column C_{18}; mobile phase, ACN:H_2O=(40%:60%); detector, 254 nm to afford tert-butyl 7-methyl-8-oxo-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-triene-12-carboxylate (130 mg, 43% yield) as a light yellow oil. LCMS (ESI, m/z): 305 $[M+H]^+$, RT: 1.112 min.

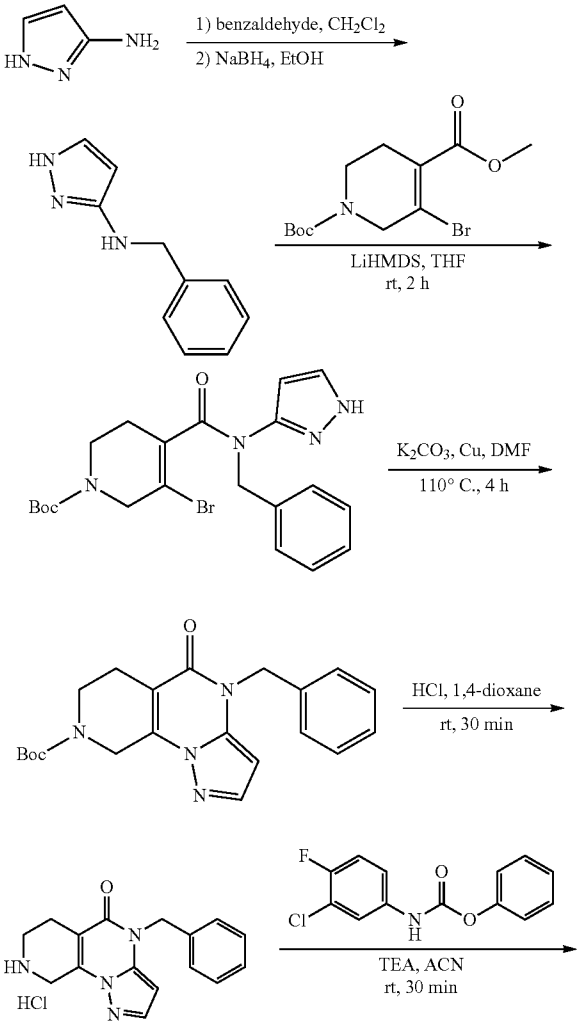
The mixture of tert-butyl 7-methyl-8-oxo-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-triene-12-carboxylate (130 mg, 0.427 mmol, 1.00 eq.) in HCl in 1,4-dioxane (2.00 mL, 4 mol/L) was stirred for 30 min at rt and then concentrated under reduced pressure to afford 7-methyl-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-one hydrochloride salt (120 mg, crude) as a light yellow solid. LCMS (ESI, m/z): 205 $[M+H—HCl]^+$, RT: 0.648 min.

To a stirred solution of 7-methyl-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-one hydrochloride salt (150 mg, 0.623 mmol, 1.00 eq.) in acetonitrile (8 mL) was added phenyl N-(3-chloro-4-fluorophenyl)carbamate

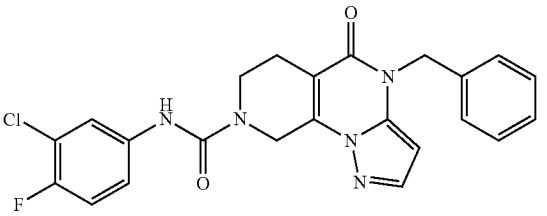
(215 mg, 0.808 mmol, 1.30 eq.) and triethylamine (743 mg, 7.345 mmol, 11.8 eq.). The solution was stirred for 30 min at rt and then concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by Prep-HPLC with the following conditions: Column: XBridge Prep OBD C_{18} Column, 30×150 mm 5 □m; Mobile Phase A: Water (10 mmol/L NH_4HCO_3), Mobile Phase B: ACN; Flow rate: 60 mL/min; Gradient: 28% B to 45% B in 10 min; 254&220 nm to afford N-(3-chloro-4-fluorophenyl)-7-methyl-8-oxo-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-triene-12-carboxamide (compound 1, 28.0 mg, 10% yield) as a white solid. LCMS (ESI, m/z): 376 $[M+H]^+$, RT: 1.608 min. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.04 (s, 1H), 7.87 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.75 (dd, J=6.8, 2.6 Hz, 1H), 7.48-7.40 (m, 1H), 7.31 (t, J=9.1 Hz, 1H), 6.23 (d, J=2.1 Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 3.75 (t, J=5.7 Hz, 2H), 3.47 (s, 3H), 2.53-2.50 (s, 2H).

Example 2

4-benzyl-N-(3-chloro-4-fluorophenyl)-5-oxo-5,6,7,9-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrido[4,3-e]pyrimidine-8(4H)-carboxamide (2)



-continued

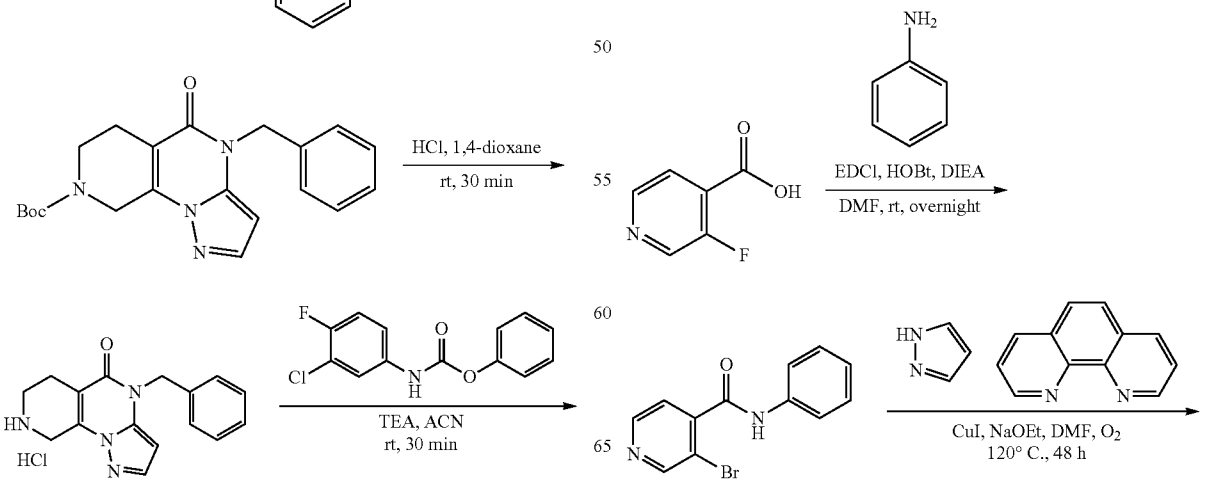


To a stirred solution of 1H-pyrazol-3-amine (1.50 g, 18.1 mmol, 1.00 eq.) in CH_2Cl_2 (20 mL) was added benzaldehyde (2.11 g, 19.9 mmol, 1.10 eq.), triethylamine (2.01 g, 19.9 mmol, 1.10 eq.). The solution was stirred overnight at rt and then concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in EtOH (30 mL), and sodium borohydride (1.02 g, 27.1 mmol, 1.50 eq.) was then added in batches at 0° C. The solution was allowed to react for 2 h at rt. The reaction was then quenched with water (30 mL), and the mixture was extracted with EA (2×50 mL). The combined organic layers were washed with brine (2×50 mL), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography with CH_2Cl_2:CH_3OH (40:1) to afford N-benzyl-1H-pyrazol-3-amine (1.70 g, 54% yield) as a white solid. LCMS (ESI, m/z): 174 $[M+H]^+$, RT: 0.649 min.

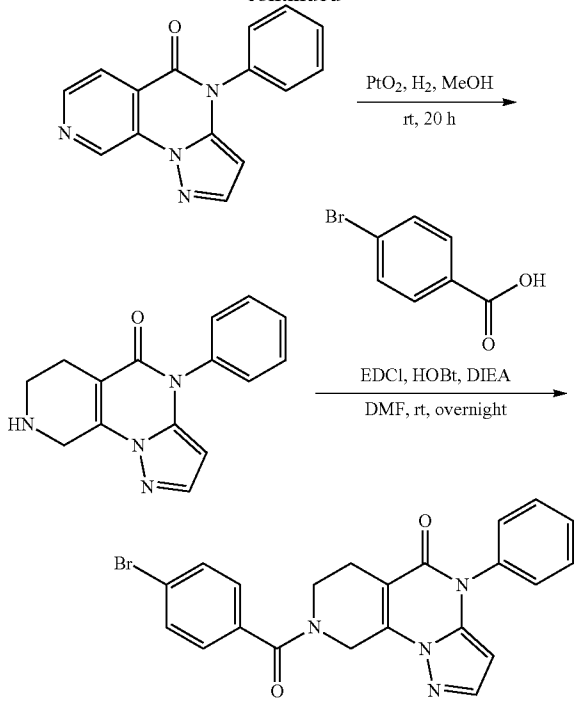
4-benzyl-N-(3-chloro-4-fluorophenyl)-5-oxo-5,6,7,9-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrido[4,3-e]pyrimidine-8(4H)-carboxamide, compound 2, was prepared as a white solid according to the procedures of Example 1 g) to j) by substituting N-benzyl-1H-pyrazol-3-amine for N-methyl-1H-pyrazol-3-amine. LCMS (ESI, m/z): 452 $[M+H]^+$, RT: 1.630 min. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.04 (s, 1H), 7.87-7.72 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.38-7.25 (m, 6H), 6.22 (d, J=2.2 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.85 (s, 2H), 3.77 (d, J=5.9 Hz, 2H), 2.59 (s, 2H).

Example 3

8-(4-bromobenzoyl)-4-phenyl-6,7,8,9-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrido[4,3-e]pyrimidin-5(4H)-one (3)



-continued



A solution of 3-bromopyridine-4-carboxylic acid (20.0 g, 99.0 mmol, 1.00 eq.), aniline (10.1 g, 108 mmol, 1.10 eq.), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (22.7 g, 118 mmol, 1.20 eq.), 1-hydroxybenzotriazole (16.0 g, 118 mmol, 1.20 eq.) and N,N-diisopropylethylamine (38.3 g, 297 mmol, 3.00 eq.) in N,N-dimethylformamide (200 mL) was stirred overnight at rt, and then the reaction was quenched with water (200 mL). The mixture was extracted with EA (3×500 mL). The combined organic layers were washed with brine (100 mL), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography with EA:PE (45:55) to afford 3-bromo-N-phenylpyridine-4-carboxamide (21.7 g, 79% yield) as an off-white solid. LCMS (ESI, m/z): 277 $[M+H]^+$, RT: 0.824 min.

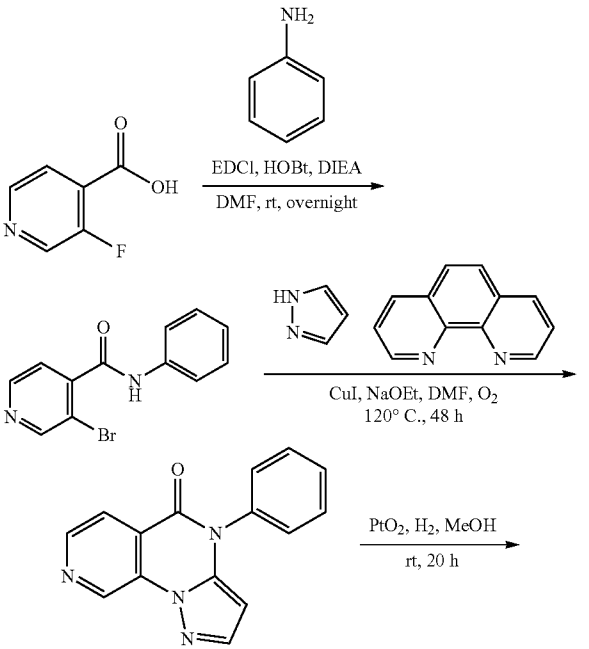
To a stirred mixture of 3-bromo-N-phenylpyridine-4-carboxamide (2.00 g, 7.21 mmol, 1.00 eq.), pyrazole (0.490 g, 7.217 mmol, 1.00 eq.), 1,10-phenanthroline (0.520 g, 2.88 mmol, 0.40 eq.) and sodium ethoxide (0.980 g, 14.4 mmol, 2.00 eq.) in N,N-dimethylformamide (20 mL) was added cuprous iodide (0.270 g, 1.44 mmol, 0.20 eq.). The mixture was stirred for 48 h at 120° C. under an oxygen atmosphere. The reaction was quenched with water (100 mL). The mixture was extracted with CH_2Cl_2 (3×100 mL). The combined organic layers were washed with brine (2×100 mL), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography with EA:PE (6:4) to afford 7-phenyl-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5,10,12-pentaen-8-one (1.10 g, 58% yield) as a yellow solid. LCMS (ESI, m/z): 263 $[M+H]^+$, RT: 0.845 min.

To a stirred mixture of 4-phenylpyrazolo[1,5-a]pyrido[4,3-e]pyrimidin-5(4H)-one (340 mg, 0.915 mmol, 1.00 eq.) in MeOH (60 mL) was added platinum dioxide (34.0 mg) under H_2 atmosphere (3 atm). The mixture was stirred overnight at rt. The solid was filtered off, and the filtrate was concentrated under reduced pressure to afford 4-phenyl-6,7,8,9-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrido[4,3-e]pyrimidin-5(4H)-one (330 mg, 96% yield) as a yellow solid. LCMS (ESI, m/z): 267 $[M+H]^+$, RT: 0.647 min.

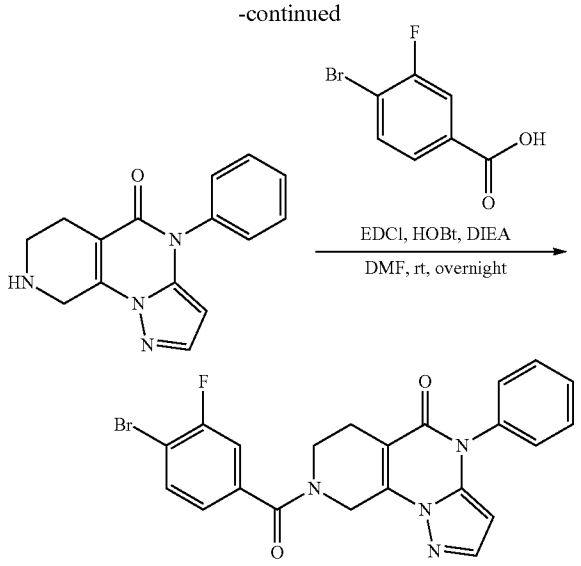
To a stirred mixture of 7-phenyl-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-one (165 mg, 0.620 mmol, 1.00 eq.), 4-bromobenzoic acid (137 mg, 0.682 mmol, 1.10 eq.), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (142 mg, 0.744 mmol, 1.20 eq.) and 1-hydroxybenzotriazole (100 mg, 0.744 mmol, 1.20 eq.) in N,N-dimethylformamide (5.0 mL) was added N,N-diisopropylethylamine (240 mg, 1.86 mmol, 3.00 eq.). The mixture was stirred overnight at rt, and then diluted with water (15 mL). The mixture was extracted with CH_2Cl_2 (3×20 mL). The combined organic layers were washed with brine (2×20 mL), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by Prep-HPLC: Column: XBridge Prep C_{18} OBD Column, 19×150 mm 5 μm; Mobile Phase A: Water (10 mmol/L NH_4HCO_3), Mobile Phase B: ACN; Flow rate: 25 mL/min; Gradient: 35% B to 65% B in 7 min; 220 nm to afford the final compound. The final compound was repurified by Prep A Chiral_SFC: Column: DAICEL DCpak P4VP, 20 mm×250 mm, 5 μm; Mobile Phase A: CO_2, Mobile Phase B: IPA (8 mmol/L NH_3.MeOH)—HPLC; Flow rate: 40 mL/min; Gradient: 30% B; 254 nm to afford 8-(4-bromobenzoyl)-4-phenyl-6,7,8,9-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrido[4,3-e]pyrimidin-5(4H)-one (compound 3, 72.5 mg, 26% yield) as a white solid. LCMS (ESI, m/z): 449 $[M+H]^+$, RT: 1.591 min. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.87-7.58 (m, 5H), 7.57-7.38 (m, 5H), 5.52-5.32 (m, 1H), 5.09-4.73 (m, 2H), 4.02-3.52 (m, 2H), 2.51 (s, 2H).

Example 4

8-(4-bromo-3-fluorobenzoyl)-4-phenyl-6,7,8,9-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrido[4,3-e]pyrimidin-5(4H)-one (4)



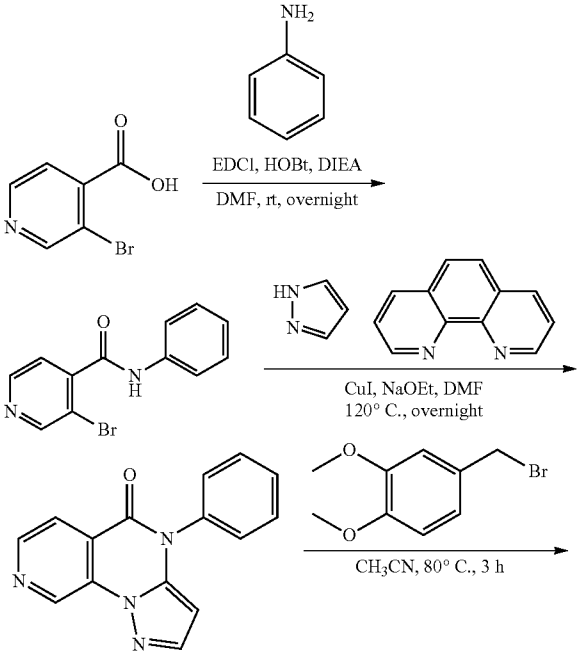
-continued



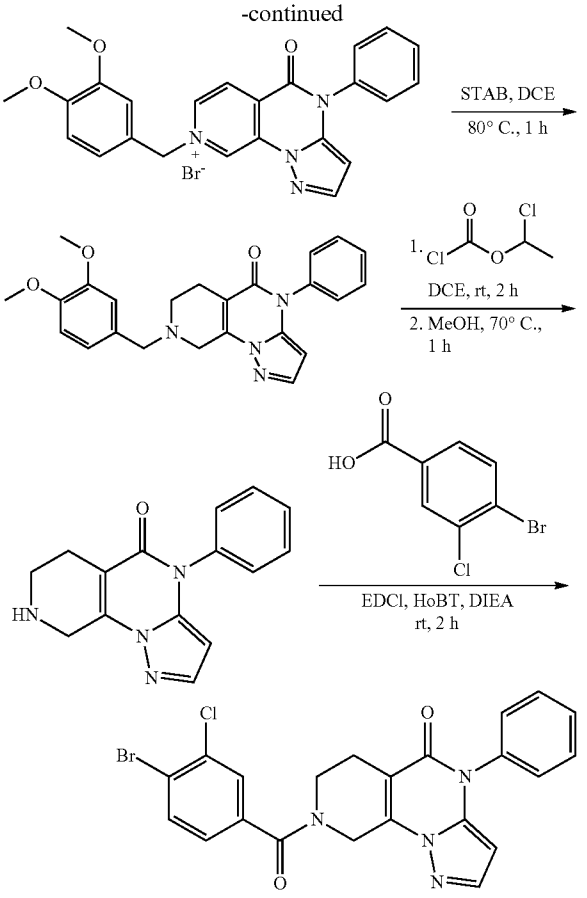
Compound 4 was prepared as a white solid according to the procedures of Example 3 a) to d) by substituting 4-bromo-3-fluorobenzoic acid for 4-bromobenzoic acid. LCMS (ESI, m/z): 467 $[M+H]^+$, RT: 1.632 min. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.97-7.83 (m, 1H), 7.82-7.52 (m, 5H), 7.51-7.41 (m, 2H), 7.40-7.19 (m, 1H), 5.53-5.37 (m, 1H), 5.15-4.70 (m, 2H), 4.01-3.52 (m, 2H), 2.62-2.54 (m, 2H).

Example 5

12-(4-bromo-3-chlorobenzoyl)-7-phenyl-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-one (5)



-continued



A solution of 3-bromopyridine-4-carboxylic acid (20.0 g, 99.0 mmol, 1.00 eq.), aniline (10.1 g, 108 mmol, 1.10 eq.), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (22.7 g, 118 mmol, 1.20 eq.), 1-hydroxybenzotriazole (16.0 g, 118 mmol, 1.20 eq.) and N,N-diisopropylethylamine (38.3 g, 297 mmol, 3.00 eq.) in N,N-dimethylformamide (200 mL) was stirred overnight at rt, and the reaction was then quenched with water (500 mL). The mixture was extracted with EA (3×500 mL). The combined organic layers were washed with brine (100 mL), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography with EA:PE (45:55) to afford 3-bromo-N-phenylpyridine-4-carboxamide (21.7 g, 79% yield) as an off-white solid. LCMS (ESI, m/z): 277 $[M+H]^+$, RT: 0.824 min.

To a stirred mixture of 3-bromo-N-phenylpyridine-4-carboxamide (2.00 g, 7.21 mmol, 1.00 eq.), pyrazole (0.49 g, 7.217 mmol, 1.00 eq.), 1,10-phenanthroline (0.520 g, 2.88 mmol, 0.400 eq.) and sodium ethoxide (0.980 g, 14.4 mmol, 2.00 eq.) in N,N-dimethylformamide (20 mL) was added cuprous iodide (0.270 g, 1.44 mmol, 0.200 eq.). The mixture was stirred for 48 h at 120° C. under an oxygen atmosphere. The reaction was quenched with water (100 mL), and the mixture was extracted with CH_2Cl_2 (3×100 mL). The combined organic layers were washed with brine (2×100 mL), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography with EA:PE (6:4) to afford 7-phenyl-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5,10,12-pentaen-8-one (1.10 g, 58% yield) as a yellow solid. LCMS (ESI, m/z): 263 $[M+H]^+$, RT: 0.845 min.

Into a round-bottom flask were added 7-phenyl-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5,10,12-pentaen-8-one (500 mg, 1.90 mmol, 1.00 eq.), 4-(bromomethyl)-1,2-dimethoxybenzene (616 mg, 2.66 mmol, 1.40 eq.) and acetonitrile (5 mL) at rt. The mixture was stirred for 3 h at 80° C. and then concentrated under reduced pressure. The residue was purified by trituration with diethyl ether (10 mL). The precipitated solids were collected by filtration, washed with diethyl ether (3×5 mL) and dried to afford 12-[(3,4-dimethoxyphenyl)methyl]-8-oxo-7-phenyl-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5,10,12-pentaen-12-ium bromide 900 mg (crude) as a yellow solid. LCMS (ESI, m/z): 413 $[M-Br]^+$, RT: 0.796 min.

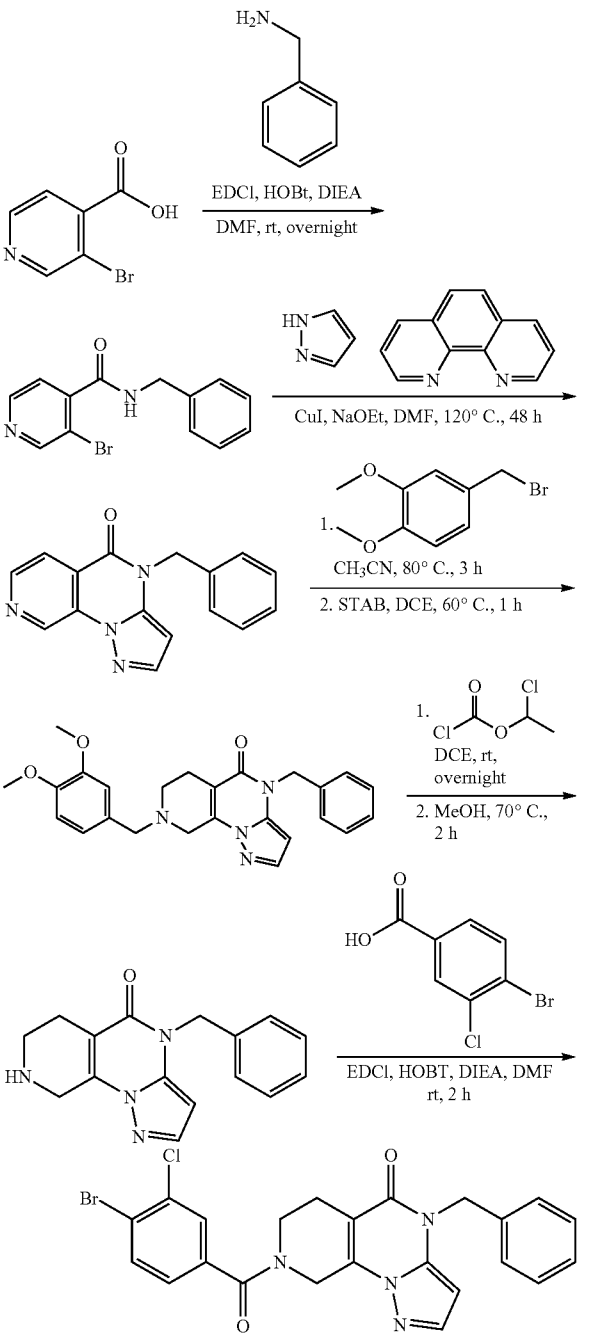
Into a round-bottom flask were added 12-[(3,4-dimethoxyphenyl)methyl]-8-oxo-7-phenyl-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5,10,12-pentaen-12-ium bromide (900 mg, 1.82 mmol, 1.00 eq.), sodium triacetoxyborohydride (2.76 g, 13.1 mmol, 7.20 eq.) and 1,2-dichloroethane (10 mL) at rt. The mixture was stirred for 1 h at 80° C., and the reaction was quenched with water (10 mL). The mixture was extracted with CH_2Cl_2 (3×20 mL). The combined organic layers were washed with brine (2×10 mL), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by Prep-TLC (silica, PE:EA (1:1)) to afford 12-[(3,4-dimethoxyphenyl)methyl]-7-phenyl-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-one (300 mg, 40% yield) as a white solid. LCMS (ESI, m/z): 417 $[M+H]^+$, RT: 0.773 min.

Into a round-bottom flask were added 7-benzyl-12-[(3,4-dimethoxyphenyl)methyl]-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-one (300 mg, 0.697 mmol, 1.00 eq.), chloroethyl chloroformate (119 mg, 0.836 mmol, 1.20 eq.) and 1,2-dichloroethane (4 mL) at rt. The mixture was stirred for 2 h at rt and then concentrated under reduced pressure. The mixture was dissolved in MeOH (4 mL) and stirred for 1 h at 70° C. The mixture was concentrated under reduced pressure to afford 7-benzyl-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-one 440 mg (crude) as a brown oil. LCMS (ESI, m/z): 267 $[M+H]^+$, RT: 0.647 min.

Into a round-bottom flask were added 7-phenyl-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-one (440 mg, 1.65 mmol, 1.00 eq.), 4-bromo-3-chlorobenzoic acid (466 mg, 1.98 mmol, 1.20 eq.), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (475 mg, 2.47 mmol, 1.50 eq.), 1-hydroxybenzotriazole (335 mg, 2.47 mmol, 1.50 eq.), N,N-diisopropylethylamine (641 mg, 4.95 mmol, 3.00 eq.) and N,N-dimethylformamide (5 mL) at rt. The mixture was stirred for 2 h at rt. The reaction was quenched with water (20 mL), and the mixture was extracted with EA (3×30 mL). The combined organic layers were washed with brine (3×30 mL), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by Prep-HPLC with the following conditions: Column: XBridge Prep OBD C_{18} Column, 30×150 mm 5 μm; Mobile Phase A: Water (10 mmol/L NH_4HCO_3+0.1% $NH_3.H_2O$), Mobile Phase B: ACN; Flow rate: 60 mL/min; Gradient: 20% B to 35% B in 7 min; 254 nm to afford 12-(4-bromo-3-chlorobenzoyl)-7-phenyl-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-one (compound 5, 125.8 mg, 15% yield) as a white solid. LCMS (ESI, m/z): 483 $[M+H]^+$, RT: 1.724 min. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 7.74 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.66-7.49 (m, 5H), 7.39 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.26-7.25 (m, 1H), 5.51 (br, 1H), 5.15 (br, 2H), 3.73 (br, 2H), 2.76 (br, 2H).

Example 6

7-benzyl-12-(4-bromo-3-chlorobenzoyl)-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-one (6)



Into a 100-mL round-bottom flask, was placed benzylamine (1.00 g, 9.33 mmol, 1.00 eq.), 3-bromopyridine-4-carboxylic acid (2.07 g, 10.3 mmol, 1.10 eq.), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (2.15 g, 11.2 mmol, 1.20 eq.), 1-hydroxybenzotriazole (1.51 g, 11.2 mmol, 1.20 eq.), N,N-dimethylformamide (20 mL), N,N-diisopropylethylamine (3.62 g, 28.0 mmol, 3.00 eq.). The

solution was stirred overnight at rt, and the reaction was then quenched with water (100 mL). The mixture was extracted with EA (3×500 mL). The combined organic layers were washed with brine (100 mL), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography with EA:PE (45:55) to afford N-benzyl-3-bromopyridine-4-carboxamide (1.00 g, 37% yield) as a white solid. LCMS (ESI, m/z): 291 $[M+H]^+$, RT: 0.666 min.

To a stirred solution of N-benzyl-3-bromopyridine-4-carboxamide (1.00 g, 3.44 mmol, 1.00 eq.), 1,10-phenanthroline (0.120 g, 0.666 mmol, 0.19 eq.), pyrazole (0.280 g, 4.12 mmol, 1.20 eq.) and sodium ethoxide (0.470 g, 6.86 mmol, 2.00 eq.) in N,N-dimethylformamide (15 mL) was added cuprous iodide (0.130 g, 0.687 mmol, 0.200 eq.). The mixture was stirred for 48 h at 120° C. under an oxygen atmosphere. The reaction was quenched with water (100 mL), and the mixture was extracted with EA (3×40 mL). The combined organic layers were washed with brine (3×20 mL), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography with EA:PE (2:1) to afford 7-benzyl-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5,10,12-pentaen-8-one (410 mg, 43% yield) as a yellow green solid. LCMS (ESI, m/z): 277 $[M+H]^+$, RT: 0.937 min.

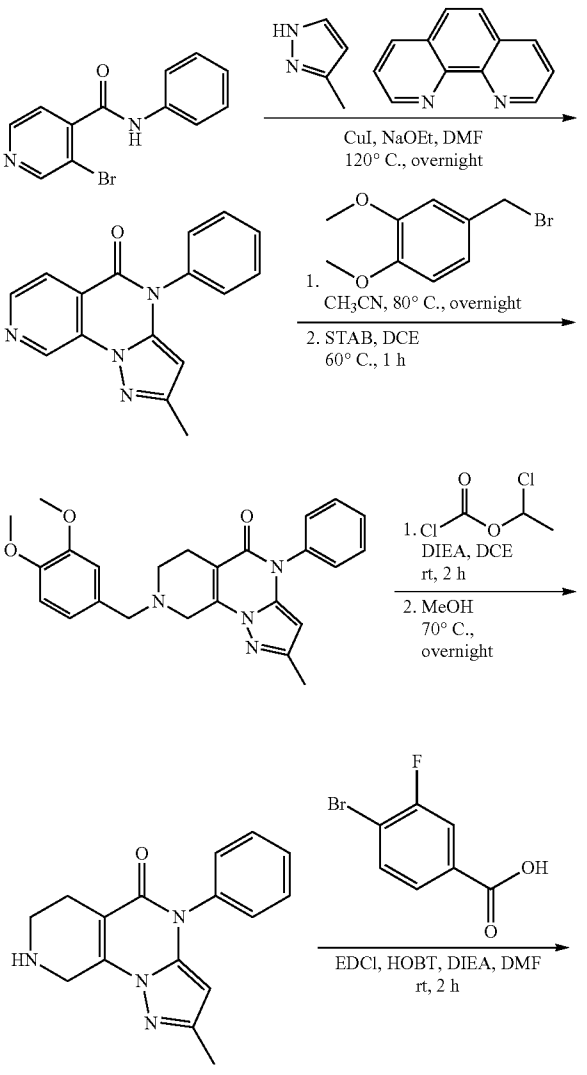
A solution of 7-benzyl-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5,10,12-pentaen-8-one (230 mg, 0.832 mmol, 1.00 eq.) and 4-(bromomethyl)-1,2-dimethoxybenzene (269 mg, 1.16 mmol, 1.40 eq.) in acetonitrile (6 mL) was stirred for 3 h at 80° C. The mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was washed with diethyl ether (3×10 mL) and then dissolved in 1,2-dichloroethane (6 mL). Sodium triacetoxyborohydride (1.06 g, 4.99 mmol, 6.00 eq.) was added. The mixture was stirred for 1 h at 60° C., and the reaction was then quenched with water (10 mL). The mixture was extracted with CH_2Cl_2 (3×20 mL). The combined organic layers were washed with brine (2×10 mL), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by Prep-TLC (silica, PE:EA (1:1)) to afford 7-benzyl-12-[(3,4-dimethoxyphenyl)methyl]-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-one (240 mg, 67% yield) as a white solid. LCMS (ESI, m/z): 431 $[M+H]^+$, RT: 0.640 min.

Into a round-bottom flask were added 7-benzyl-12-[(3,4-dimethoxyphenyl)methyl]-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-one (100 mg, 0.232 mmol, 1.00 eq.), chloroethyl chloroformate (39.8 mg, 0.279 mmol, 1.20 eq.) and 1,2-dichloroethane (3 mL) at rt. The mixture was stirred overnight at rt and then concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in methanol (3 mL) and stirred for 2 h at 70° C. The mixture was concentrated under reduced pressure to afford 7-benzyl-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-one 70 mg (crude) as a brown oil. LCMS (ESI, m/z): 281 $[M+H]^+$, RT: 0.573 min.

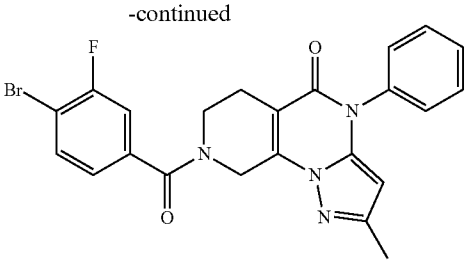
Into a round-bottom flask were added 7-benzyl-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-one (70.0 mg, 0.250 mmol, 1.00 eq.), 4-bromo-3-chlorobenzoic acid (70.5 mg, 0.300 mmol, 1.20 eq.), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (71.8 mg, 0.375 mmol, 1.50 eq.), 1-hydroxybenzotriazole (50.6 mg, 0.375 mmol, 1.50 eq.), N,N-diisopropylethylamine (96.8 mg, 0.749 mmol, 3.00 eq.) and N,N-dimethylformamide (2 mL) at rt. The mixture was stirred for 2 h at rt, and the reaction was quenched with water (10 mL). The mixture was extracted with EA (3×30 mL). The combined organic layers were washed with brine (3×30 mL), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by Prep-HPLC with the following conditions: Column: XBridge Prep OBD C_{18} Column, 30×150 mm 5 μm; Mobile Phase A: Water (10 mmol/L NH_4HCO_3), Mobile Phase B: ACN; Flow rate: 60 mL/min; Gradient: 46% B to 76% B in 7 min; 220 nm to afford 7-benzyl-12-(4-bromo-3-chlorobenzoyl)-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-one (compound 6, 39.9 mg, 32% yield) as an off-white solid. LCMS (ESI, m/z): 497 $[M+H]^+$, RT: 1.605 min. ^1H NMR (300 MHz, Chloroform-d) δ 7.75-7.61 (m, 3H), 7.36-7.30 (m, 5H), 7.25 (d, J=1.8 Hz, 1H) 5.91 (d, J=1.8 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 5.10-4.76 (m, 2H), 4.04-3.72 (m, 2H), 2.79 (br, 2H).

Example 7

12-(4-bromo-3-fluorobenzoyl)-4-methyl-7-phenyl-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-one (7)



-continued



A solution of 3-bromo-N-phenylpyridine-4-carboxamide (1.00 g, 3.61 mmol, 1.00 eq.), 3-methyl-1H-pyrazole (0.300 g, 3.61 mmol, 1.00 eq.), 1,10-phenanthroline (0.260 g, 1.44 mmol, 0.40 eq.), sodium ethoxide (0.490 g, 7.22 mmol, 2.00 eq.) and cuprous iodide (0.140 g, 0.722 mmol, 0.20 eq.) in N,N-dimethylformamide (15 mL) was stirred overnight at 120° C. under an oxygen atmosphere. The reaction was quenched with water (50 mL), and the mixture was extracted with EA (3×50 mL). The combined organic layers were washed with brine (3×50 mL), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by Prep-TLC (silica, EA) to afford 5-methyl-7-phenyl-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]] trideca-1(9),3,5,10,12-pentaen-8-one (440 mg, 44% yield) as a light yellow solid. LCMS (ESI, m/z): 277 $[M+H]^+$, RT: 0.639 min.

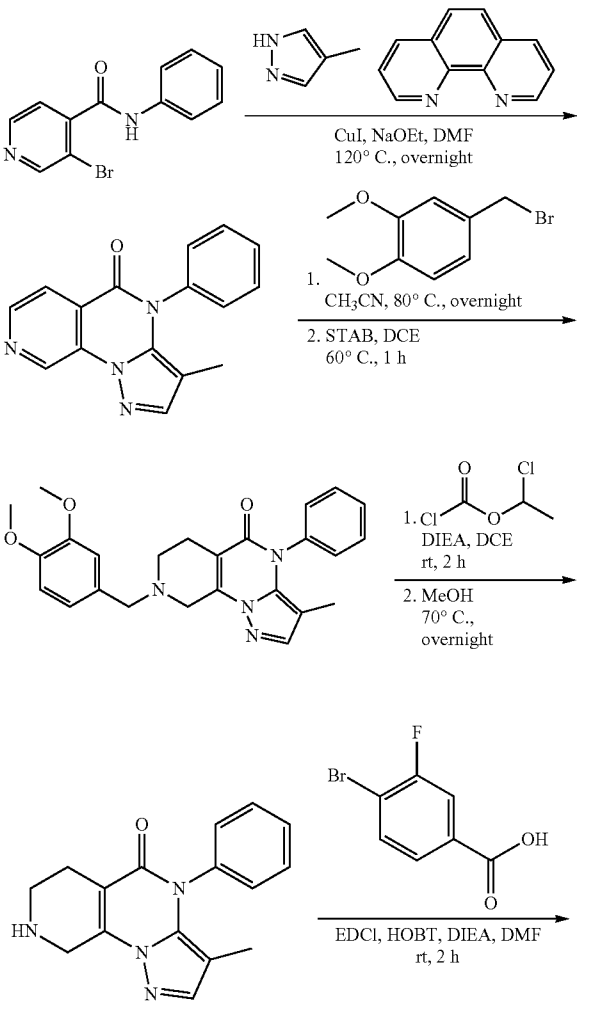
A mixture of 4-methyl-7-phenyl-2,3,7,12-tetraazatricyclo [7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5,10,12-pentaen-8-one (0.440 g, 1.59 mmol, 1.00 eq.) and 4-(bromomethyl)-1,2-dimethoxybenzene (0.478 g, 2.07 mmol, 1.30 eq.) in acetonitrile (5 mL) was stirred overnight at 80° C. and concentrated under reduced pressure. The residue was triturated in diethyl ether (50 mL). The solid was collected by filtration and then dissolved in 1,2-dichloroethane (5 mL). Sodium triacetoxyborohydride (2.03 g, 9.55 mmol, 6.00 eq.) was added, and the mixture was stirred for 1 h at 60° C. The reaction was quenched with water (10 mL). The combined organic layers were washed with brine (3×20 mL), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by Prep-TLC (silica, EA 100%) to afford 12-[(3,4-dimethoxyphenyl)methyl]-4-methyl-7-phenyl-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-one (170 mg, 24% yield) as an off-white solid. LCMS (ESI, m/z): 431 $[M+H]^+$, RT: 0.631 min.

A solution of 12-[(3,4-dimethoxyphenyl)methyl]-4-methyl-7-phenyl-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-one (170 mg, 0.395 mmol, 1.00 eq.), chloroethyl chloroformate (67.7 mg, 0.474 mmol, 1.20 eq.) and N,N-diisopropylethylamine (5.10 mg, 0.0390 mmol, 0.10 eq.) in 1,2-dichloroethane (3 mL) was stirred for 2 h at rt and then concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in methanol (3 mL). The mixture was stirred for overnight at 70° C. and then concentrated under reduced pressure to afford 4-methyl-7-phenyl-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-one 250 mg (crude) as a brown oil. LCMS (ESI, m/z): 281 $[M+H]^+$, RT: 0.706 min.

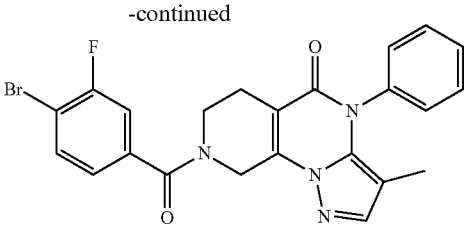
A solution of 4-methyl-7-phenyl-2,3,7,12-tetraazatricyclo [7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-one (250 mg, 0.892 mmol, 1.00 eq.), 4-bromo-3-fluorobenzoic acid (234 mg, 1.07 mmol, 1.20 eq.), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (205 mg, 1.07 mmol, 1.20 eq.), 1-hydroxybenzotriazole (144 mg, 1.07 mmol, 1.20 eq.) and N,N-iisopropylethylamine (345 mg, 2.67 mmol, 3.00 eq.) in N,N-dimethylformamide (5 mL) was stirred for 2 h at rt. The reaction was quenched with water (30 mL), and the mixture was extracted with EA (3×25 mL). The combined organic layers were washed with brine (3×20 mL), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by Prep-HPLC with the following conditions: Column: XBridge Shield RP_{18} OBD Column, 19 mm×250 mm, 10 μm; Mobile Phase A: Water (10 mmol/L NH_4HCO_3), Mobile Phase B: ACN; Flow rate: 25 mL/min; Gradient: 39% B to 59% B in 12 min; 220 nm to afford 12-(4-bromo-3-fluorobenzoyl)-4-methyl-7-phenyl-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-one (compound 7, 59.9 mg, 13% yield) as a white solid. LCMS (ESI, m/z): 481 $[M+H]^+$, RT: 1.515 min. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.85 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.61-7.51 (m, 4H), 7.45-7.30 (m, 3H), 5.30-5.25 (m, 1H), 4.98-4.94 (m, 2H), 3.91-3.60 (m, 2H), 2.56 (s, 2H), 2.15 (s, 3H).

Example 8

12-(4-bromo-3-fluorobenzoyl)-5-methyl-7-phenyl-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-one (8)



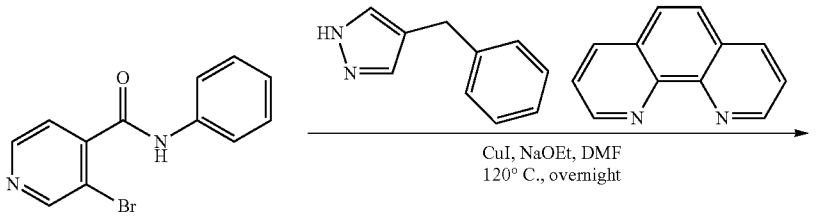
-continued

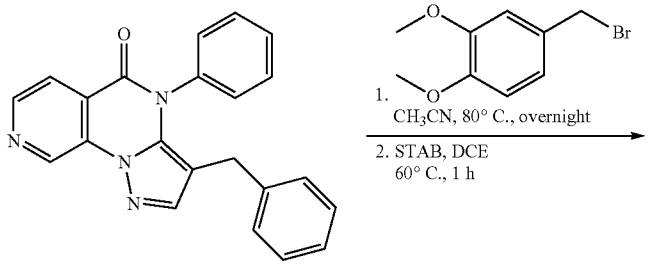


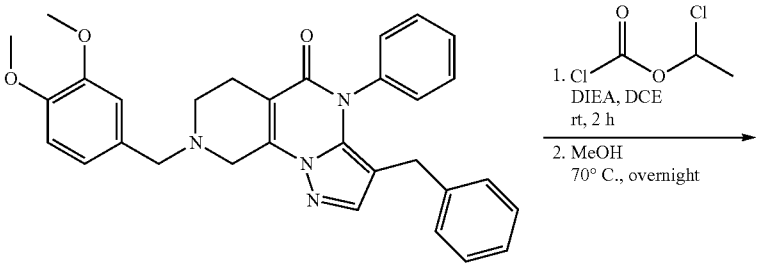
Compound 8 was prepared as a white solid according to the procedures of Example 11 a) to d) by substituting 4-methyl-1H-pyrazole for 3-methyl-1H-pyrazole. LCMS (ESI, m/z): 481 $[M+H]^+$, RT: 1.509 min. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.86 (t, J=6.6 Hz, 1H), 7.67-7.56 (m, 5H), 7.43-7.30 (m, 3H), 4.96-4.74 (m, 2H), 3.92-3.60 (m, 2H), 2.56 (s, 2H), 1.20 (s, 3H).

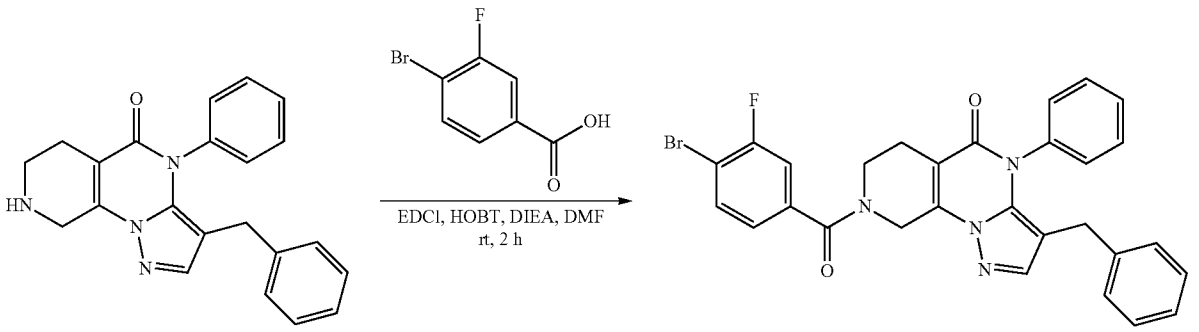
Example 9

5-benzyl-12-(4-bromo-3-fluorobenzoyl)-7-phenyl-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0ˆ[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-one (9)





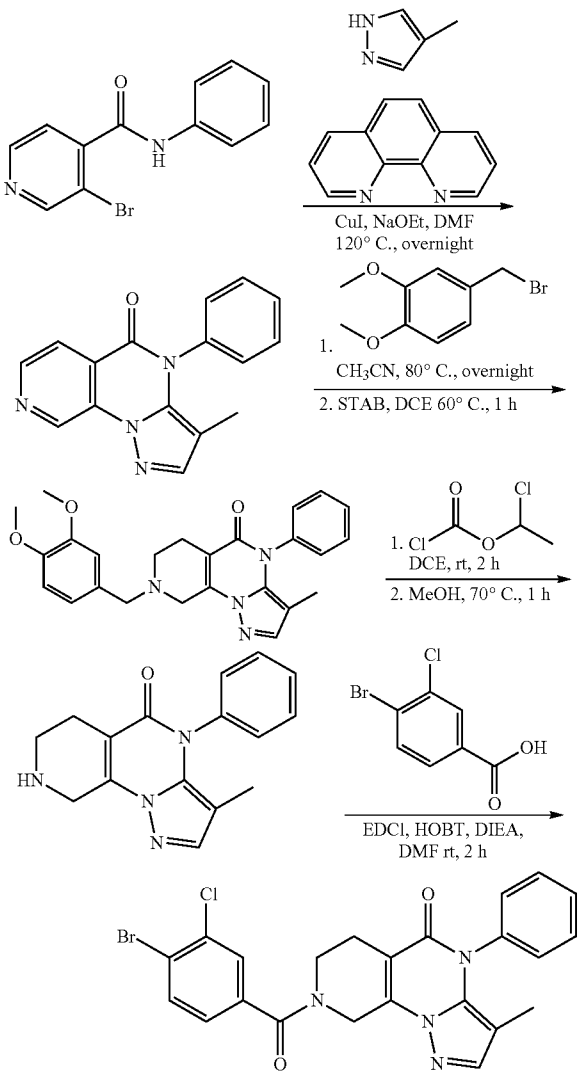




Compound 9 was prepared as an off-white solid according to the procedures of Example 11 a) to d) by substituting 4-benzyl-1H-pyrazole for 3-methyl-1H-pyrazole. LCMS (ESI, m/z): 557 $[M+H]^+$, RT: 1.646 min. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.87 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.61 (s, 2H), 7.49-7.42 (m, 3H), 7.40-7.33 (m, 3H), 7.14 (d, J=8.6 Hz, 3H), 6.75 (br, 2H), 4.89 (m, 2H), 3.78 (m, 2H), 2.94 (s, 2H), 2.57 (s, 2H).

Example 10

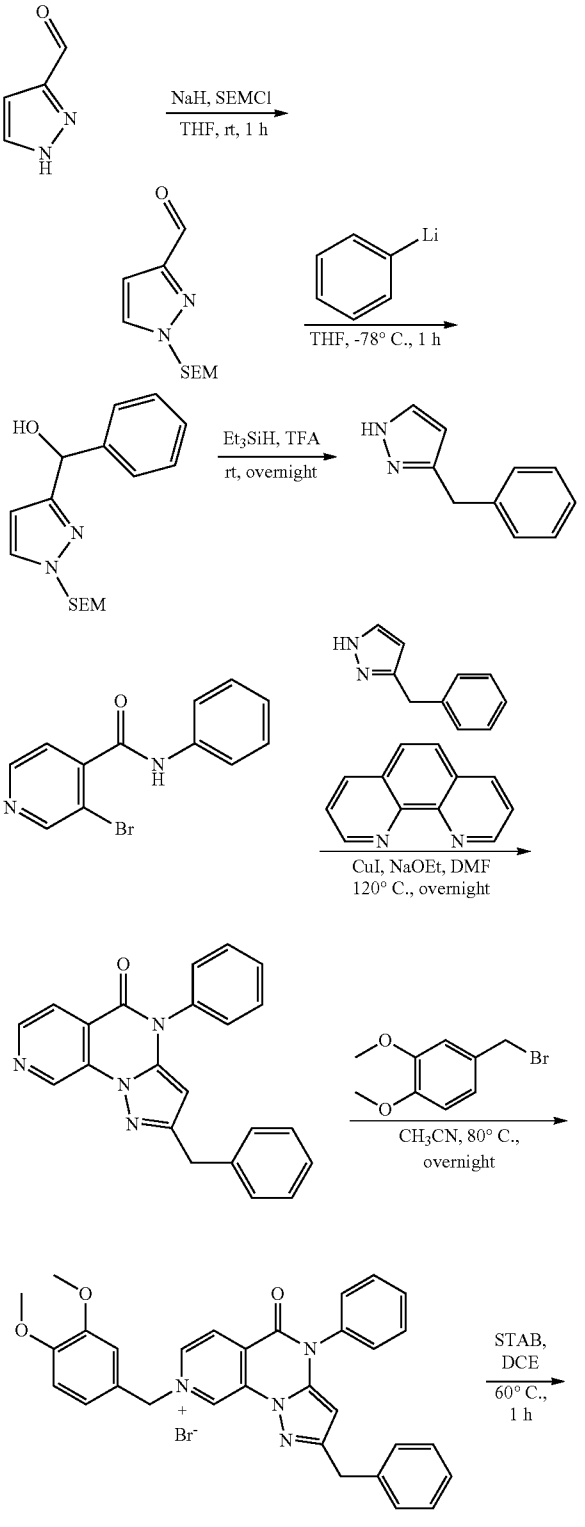
12-(4-bromo-3-chlorobenzoyl)-5-methyl-7-phenyl-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-one (10)



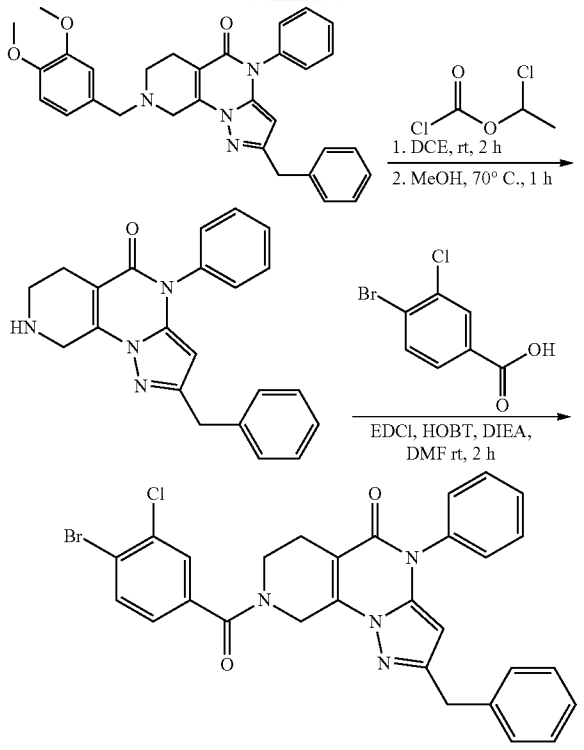
Compound 10 was prepared as an off-white solid according to the procedures of Example 5 b) to f) by substituting 4-methyl-1H-pyrazole for pyrazole. LCMS (ESI, m/z): 497 $[M+H]^+$, RT: 2.473 min. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.92 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.67 (br, 1H), 7.56 (t, J=9.2 Hz, 3H), 7.42 (s, 3H), 4.96-4.74 (m, 2H), 3.91-3.61 (m, 2H), 2.55 (s, 2H), 1.21 (s, 3H).

Example 11

4-benzyl-12-(4-bromo-3-chlorobenzoyl)-7-phenyl-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-one (11)



-continued



Sodium hydride (3.14 g, 78.5 mmol, 1.89 eq., 60% in mineral oil) was added to a solution of 1H-pyrazole-3-carbaldehyde (4.00 g, 41.6 mmol, 1.00 eq.) in tetrahydrofuran (50 mL) at 0° C. The mixture was stirred for 10 min at 0° C. 2-(Trimethylsilyl)ethoxymethyl chloride (7.63 g, 45.8 mmol, 1.10 eq.) was added dropwise. The mixture was stirred for 1 h at rt. The reaction was quenched with water (100 mL). The mixture was extracted with EA (2×50 mL). The combined organic layers were washed with brine (2×50 mL), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure to afford 1-[[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl]pyrazole-3-carbaldehyde (7.60 g, 81% yield) as a white solid. LCMS (ESI, m/z): 227 $[M+H]^+$, RT: 1.406 min.

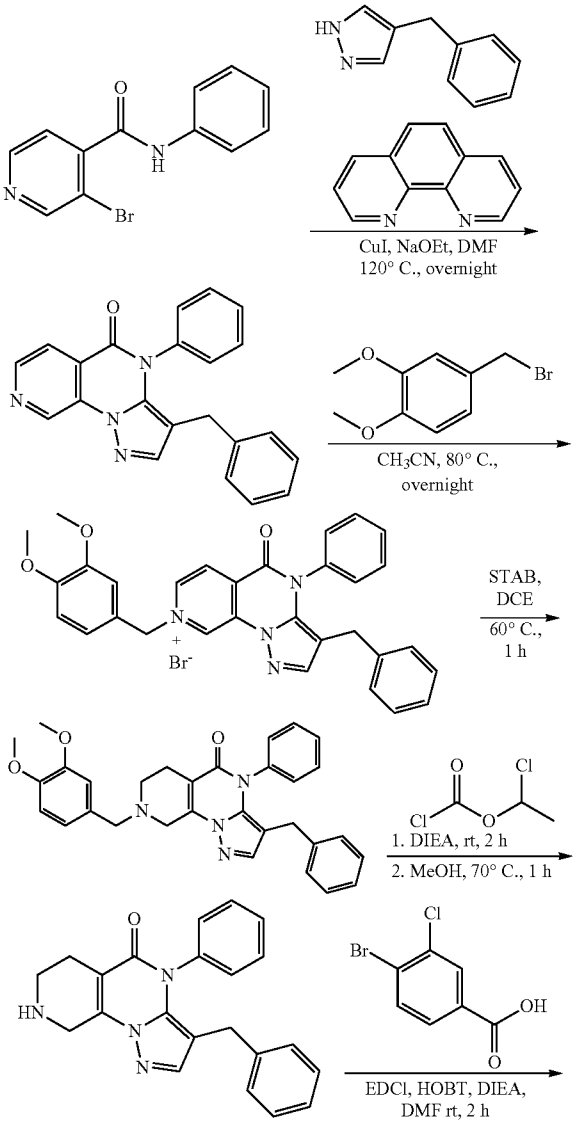
Into a 100 mL round-bottom flask were added 1-[[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl]pyrazole-3-carbaldehyde (4.00 g, 17.6 mmol, 1.00 eq.) and tetrahydrofuran (40 mL) at rt. To the above mixture was added phenyllithium (21.2 mL, 21.2 mmol, 1.20 eq., 1M in THF) dropwise over 10 min at −78° C. The mixture was stirred for 3 h at rt, and the reaction was quenched with water (50 mL). The mixture was extracted with EA (3×100 mL). The combined organic layers were washed with brine (2×50 mL), dried over anhydrous sodium sulfate, filtrated and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography with PE:EA (1:1) to afford phenyl(1-[[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl]pyrazol-3-yl)methanol (2.64 g, 49% yield) as a light yellow solid. LCMS (ESI, m/z): 305 $[M+H]^+$, RT: 1.267 min.

Into a 100 mL round-bottom flask was added phenyl(1-[[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl]pyrazol-3-yl)methanol (2.60 g, 8.54 mmol, 1.00 eq.), triethylsilane (2.98 g, 25.6 mmol, 3.00 eq.) and trifluoroacetic acid (25 mL) at rt. The mixture was stirred overnight at rt and then concentrated under reduced pressure. The reaction was quenched with water (10 mL), and the mixture was extracted with EA (3×50 mL). The combined organic layers were washed with brine (2×10 mL), dried over anhydrous sodium sulfate, filtrated and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by Prep-TLC (silica, EA) to afford 3-benzyl-1H-pyrazole 1.25 g (crude) as a yellow solid. LCMS (ESI, m/z): 159 $[M+H]^+$, RT: 0.588 min.

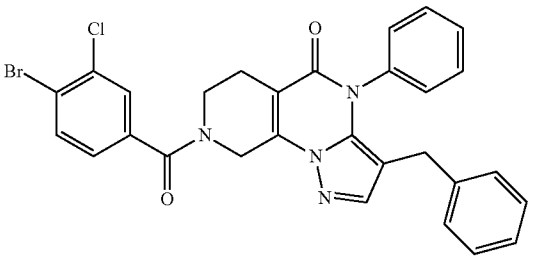
4-benzyl-12-(4-bromo-3-chlorobenzoyl)-7-phenyl-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-one, compound 11, was prepared as an off-white solid according to the procedures of Example 5 b) to f) by substituting 3-benzyl-1H-pyrazole for pyrazole. LCMS (ESI, m/z): 573 $[M+H]^+$, RT: 2.737 min. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 7.74 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.57-7.44 (m, 3H), 7.41 (d, J=6.8 Hz, 2H), 7.33 (d, J=7.2 Hz, 2H), 7.28-7.17 (m, 4H), 5.26 (s, 1H), 5.12 (br, 2H) 3.94-3.60 (m, 4H), 2.73 (s, 2H).

Example 12

5-benzyl-12-(4-bromo-3-chlorobenzoyl)-7-phenyl-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-one (12)



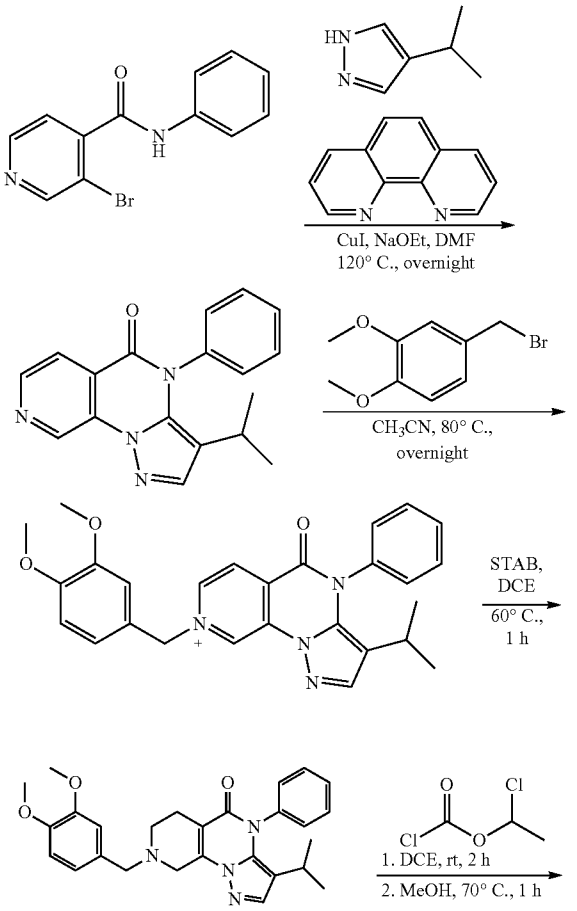
-continued



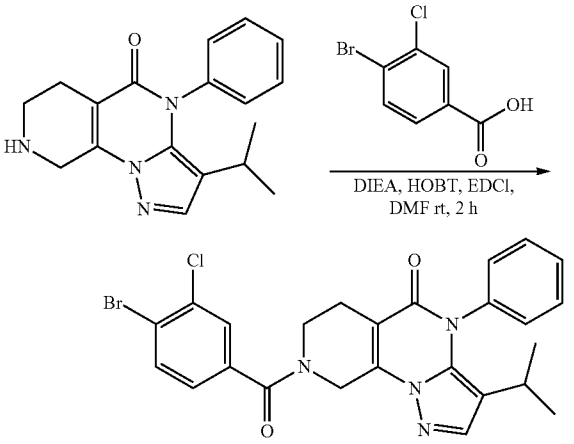
Compound 12 was prepared as a white solid according to the procedures of Example 5 b) to f) by substituting 4-benzyl-1H-pyrazole for pyrazole. LCMS (ESI, m/z): 573 $[M+H]^+$, RT: 1.734 min. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.92 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.81 (d, J=19.2 Hz, 1H), 7.60-7.40 (m, 5H), 7.33-7.29 (m, 2H), 7.18-7.10 (m, 3H), 6.79-6.72 (m, 2H), 4.98-4.76 (m, 2H), 3.91-3.61 (m, 2H), 2.93 (d, J=14.8 Hz, 2H), 2.56 (s, 2H).

Example 13

12-(4-bromo-3-chlorobenzoyl)-5-isopropyl-7-phenyl-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-one (13)



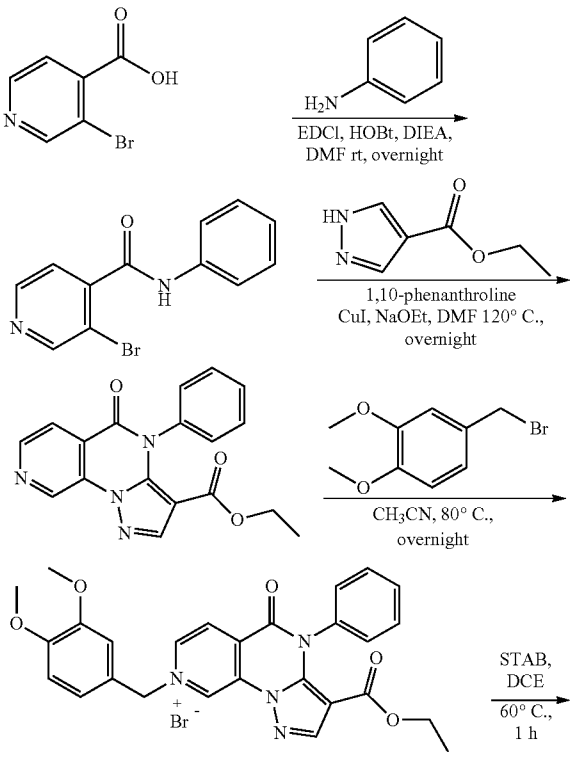
-continued



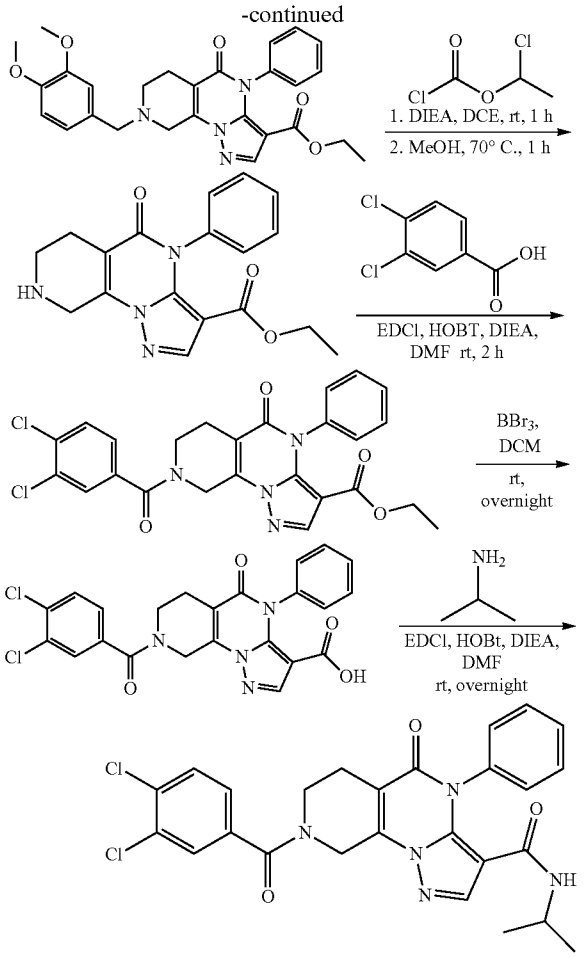
Compound 13 was prepared as a white solid according to the procedures of Example 5 b) to f) by substituting 4-isopropyl-1H-pyrazole for pyrazole. LCMS (ESI, m/z): 525 $[M+H]^+$, RT: 1.659 min. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.92 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.85-7.77 (m, 2H), 7.57 (d, J=4.4 Hz, 3H), 7.45 (s, 3H), 4.95-4.73 (m, 2H), 3.90-3.60 (m, 2H), 2.54 (s, 2H), 1.42 (br, 1H), 0.83 (d, J=7.2 Hz, 6H).

Example 14

12-(3,4-dichlorobenzoyl)-N-isopropyl-8-oxo-7-phenyl-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-triene-5-carboxamide (16)



-continued



3-bromo-N-phenylpyridine-4-carboxamide: A solution of 3-bromopyridine-4-carboxylic acid (20.0 g, 99.0 mmol, 1.00 eq.), aniline (10.1 g, 108 mmol, 1.10 eq.), N-(3-dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimide hydrochloride (22.8 g, 118 mmol, 1.20 eq.), 1-hydroxybenzotriazole (16.1 g, 118 mmol, 1.20 eq.) and N,N-diisopropylethylamine (38.4 g, 297 mmol, 3.00 eq.) in N,N-dimethylformamide (200 mL) was stirred for overnight at rt. The reaction was quenched with water (200 mL). The mixture was extracted with ethyl acetate (3×500 mL). The organic layers were combined, washed with water (3×200 mL), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography, eluted with petroleum ether:ethyl acetate (1:1) to afford 3-bromo-N-phenylpyridine-4-carboxamide (21.7 g, 79% yield) as an off-white solid. LCMS (ESI, m/z): 277 $[M+H]^+$.

Ethyl 8-oxo-7-phenyl-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5,10,12-pentaene-5-carboxylate: A mixture of 3-bromo-N-phenylpyridine-4-carboxamide (3.00 g, 10.8 mmol, 1.00 eq.), ethyl 1H-pyrazole-4-carboxylate (1.59 g, 11.4 mmol, 1.05 eq.), cuprous iodide (0.412 g, 2.16 mmol, 0.20 eq.), 1,10-phenanthroline (0.390 g, 2.165 mmol, 0.20 eq.), sodium ethoxide (2.21 g, 32.5 mmol, 3.00 eq.) and N,N-dimethylformamide (30 mL) was stirred for overnight at 120° C. under oxygen atmosphere. The mixture was diluted with ethyl acetate (500 mL), washed with water (4×50 mL) and sat. sodium chloride (1×50 mL), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography, eluted with petroleum ether:ethyl acetate (2:1) to afford ethyl 8-oxo-7-phenyl-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5,10,12-pentaene-5-carboxylate (620 mg, 17% yield) as a white solid. LCMS (ESI, m/z): 335 $[M+H]^+$.

12-[(3,4-dimethoxyphenyl)methyl]-5-(ethoxycarbonyl)-8-oxo-7-phenyl-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5,10,12-pentaen-12-ium bromide: A mixture of ethyl 8-oxo-7-phenyl-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5,10,12-pentaene-5-carboxylate (620 mg, 1.85 mmol, 1.00 eq.), acetonitrile (10 mL) and 4-(bromomethyl)-1,2-dimethoxybenzene (514 mg, 2.22 mmol, 1.20 eq.) was stirred for 4 h at 80° C. and concentrated under reduced pressure to afford 12-[(3,4-dimethoxyphenyl)methyl]-5-(ethoxycarbonyl)-8-oxo-7-phenyl-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5,10,12-pentaen-12-ium bromide (1.04 g, crude) as a yellow solid. LCMS (ESI, m/z): 485 $[M-Br]^+$.

Ethyl 12-[(3,4-dimethoxyphenyl)methyl]-8-oxo-7-phenyl-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-triene-5-carboxylate: A mixture of 12-[(3,4-dimethoxyphenyl)methyl]-5-(ethoxycarbonyl)-8-oxo-7-phenyl-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5,10,12-pentaen-12-ium bromide (1.04 g, 1.84 mmol, 1.00 eq.), 1,2-dichloroethane (20 mL) and sodium triacetoxyborohydride (1.95 g, 9.20 mmol, 5.00 eq.) was stirred for 1 h at 60° C. The reaction was quenched with water (50 mL). The mixture was extracted with dichloromethane (3×100 mL). The organic layers were combined, washed with water (3×200 mL), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography, eluted with petroleum ether:ethyl acetate (1:1) to afford ethyl 12-[(3,4-dimethoxyphenyl)methyl]-8-oxo-7-phenyl-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-triene-5-carboxylate (0.730 g, 81% yield) as an off-white solid. LCMS (ESI, m/z): 489 $[M+H]^+$.

Ethyl 8-oxo-7-phenyl-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-triene-5-carboxylate: A mixture of ethyl 12-[(3,4-dimethoxyphenyl)methyl]-8-oxo-7-phenyl-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-triene-5-carboxylate (730 mg, 1.49 mmol, 1.00 eq.), 1,2-dichloroethane (10 mL), N,N-diisopropylethylamine (386 mg, 2.99 mmol, 2.00 eq.) and chloroethyl chloroformate (256 mg, 1.793 mmol, 1.20 eq.) was stirred for 1 h at rt. The mixture was concentrated under reduced pressure, and then methanol (10 mL) was added. The mixture was stirred for 1 h at 70° C. and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography, and eluted with dichloromethane:methanol (10:1) to afford ethyl 8-oxo-7-phenyl-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-triene-5-carboxylate (630 mg, crude) as a brown yellow solid. LCMS (ESI, m/z): 339 $[M+H]^+$.

Ethyl 12-(3,4-dichlorobenzoyl)-8-oxo-7-phenyl-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-triene-5-carboxylate: A mixture of 3,4-dichlorobenzoic acid (508 mg, 2.66 mmol, 1.50 eq.), N-(3-dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimide hydrochloride (510 mg, 2.66 mmol, 1.50 eq.), 1-hydroxybenzotrizole (359 mg, 2.66 mmol, 1.50 eq.), N,N-dimethylformamide (10 mL), N,N-diisopropylethylamine (688 mg, 5.32 mmol, 3.00 eq.) and ethyl 8-oxo-7-phenyl-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-triene-5-carboxylate (600 mg, 1.77 mmol, 1.00 eq.) was stirred for 2 h at rt. The mixture was quenched with water (50 mL), and then extracted with ethyl acetate (3×50 mL). The organic layers were combined, washed with water

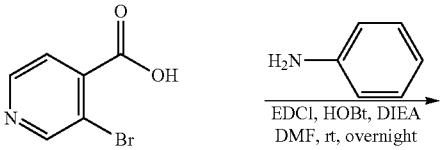
(3×50 mL), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography, eluted with petroleum ether:ethyl acetate (1:1) to afford ethyl 12-(3,4-dichlorobenzoyl)-8-oxo-7-phenyl-2,3,7,12-tetraazatricyclo [7.4.0.0ˆ[2,6]]trideca-1(9),3,5-triene-5-carboxylate (650 mg, 72% yield) as an off-white solid. LCMS (ESI, m/z): 511 $[M+H]^+$.

12-(3,4-dichlorobenzoyl)-8-oxo-7-phenyl-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0ˆ[2,6]]trideca-1(9),3,5-triene-5-carboxylic acid: A mixture of ethyl 12-(3,4-dichlorobenzoyl)-8-oxo-7-phenyl-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0ˆ[2,6]] trideca-1(9),3,5-triene-5-carboxylate (400 mg, 0.704 mmol, 1.00 eq.), dichloromethane (5.0 mL) and boron tribromide (5.0 mL) was stirred overnight at rt. The mixture was quenched with ice water (30 mL) at 0° C., and then extracted with ethyl acetate (3×50 mL). The organic layers were combined, washed with water (3×30 mL), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure to afford 12-(3,4-dichlorobenzoyl)-8-oxo-7-phenyl-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0ˆ[2,6]]trideca-1 (9),3,5-triene-5-carboxylic acid (190 mg, crude) as a white solid. LCMS (ESI, m/z): 483 $[M+H]^+$.

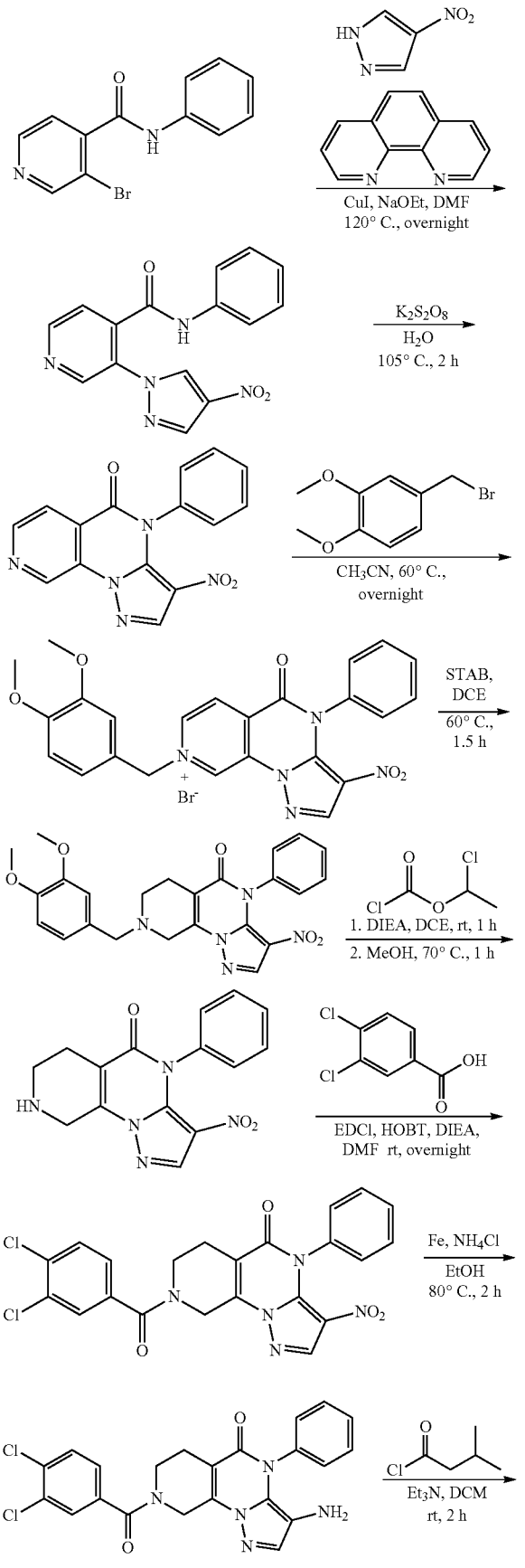
12-(3,4-dichlorobenzoyl)-N-isopropyl-8-oxo-7-phenyl-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0ˆ[2,6]]trideca-1(9),3,5-triene-5-carboxamide: A mixture of 12-(3,4-dichlorobenzoyl)-8-oxo-7-phenyl-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0ˆ[2,6]] trideca-1(9),3,5-triene-5-carboxylic acid (190 mg, 0.393 mmol, 1.00 eq.), N-(3-dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimide hydrochloride (30.2 mg, 0.511 mmol, 1.30 eq.), 1-hydroxybenzotrizole (69.0 mg, 0.511 mmol, 1.30 eq.), N,N-dimethylformamide (5.00 mL), N,N-diisopropylethylamine (254 mg, 1.96 mmol, 5.00 eq.) and isopropylamine (69.7 mg, 1.18 mmol, 3.00 eq.) was stirred overnight at rt. The reaction was quenched with water (50 mL) and then extracted with ethyl acetate (3×50 mL). The organic layers were combined, washed with water (3×50 mL), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by Prep-TLC (petroleum ether:ethyl acetate=1:10) to afford the crude product. The crude product was purified by Prep-HPLC with the following conditions: Column: XBridge Prep C_{18} OBD Column, 19×150 mm 5 μm; Mobile Phase A: Water (10 mmol/L NH_4HCO_3+0.1% $NH_3.H_2O$), Mobile Phase B: ACN; Flow rate: 25 mL/min; Gradient: 35% B to 55% B in 7 min to afford 12-(3,4-dichlorobenzoyl)-N-isopropyl-8-oxo-7-phenyl-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0ˆ[2,6]]trideca-1(9),3,5-triene-5-carboxamide (28.4 mg, 14% yield) as a white solid. LCMS (ESI, m/z): 524 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 7.87 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.60-7.47 (m, 4H), 7.42-7.30 (m, 3H), 5.33-4.61 (m, 3H), 4.21-3.52 (m, 3H), 3.08-2.45 (m, 2H), 0.88 (d, J=6.4 Hz, 6H).

Example 15

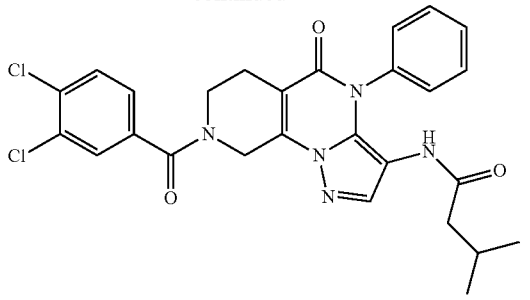
N-[12-(3,4-dichlorobenzoyl)-8-oxo-7-phenyl-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0ˆ[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-5-yl]-3-methylbutanamide (17)



-continued



-continued



3-bromo-N-phenylpyridine-4-carboxamide: A solution of 3-bromopyridine-4-carboxylic acid (20.0 g, 99.0 mmol, 1.00 eq.), aniline (10.1 g, 108 mmol, 1.10 eq.), N-(3-dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimide hydrochloride (22.8 g, 118 mmol, 1.20 eq.), 1-hydroxybenzotriazole (16.1 g, 118 mmol, 1.20 eq.) and N,N-diisopropylethylamine (38.4 g, 297 mmol, 3.00 eq.) in N,N-dimethylformamide (200 mL) was stirred for overnight at rt. The reaction was quenched with water (200 mL). The mixture was extracted with ethyl acetate (3×500 mL). The organic layers were combined, washed with water (3×200 mL), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography, eluted with petroleum ether:ethyl acetate (1:1) to afford 3-bromo-N-phenylpyridine-4-carboxamide (21.7 g, 79% yield) as an off-white solid. LCMS (ESI, m/z): 277 $[M+H]^+$.

3-(4-nitropyrazol-1-yl)-N-phenylpyridine-4-carboxamide: A 500 mL 3-necked round-bottom flask was charged with 3-bromo-N-phenylpyridine-4-carboxamide (10.0 g, 36.1 mmol, 1.00 eq.), 4-nitropyrazole (4.90 g, 43.3 mmol, 1.20 eq.), cuprous iodide (1.37 g, 7.22 mmol, 0.200 eq.), 1,10-phenanthroline (1.30 g, 7.22 mmol, 0.200 eq.), N,N-dimethylformamide (150 mL) and sodium ethoxide (7.37 g, 108 mmol, 3.00 eq.). The mixture was stirred for overnight at 120° C. under oxygen atmosphere, and then concentrated under reduced pressure. The mixture was diluted with ethyl acetate (800 mL), washed with water (3×100 mL), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography, eluted with petroleum ether:ethyl acetate (1:4) to afford 3-(4-nitropyrazol-1-yl)-N-phenylpyridine-4-carboxamide (7.00 g, 63% yield) as an off-white solid. LCMS (ESI, m/z): 310 $[M+H]^+$.

5-nitro-7-phenyl-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5,10,12-pentaen-8-one: A 40 mL vial was charged with 3-(4-nitropyrazol-1-yl)-N-phenylpyridine-4-carboxamide (5.00 g, 16.2 mmol, 1.00 eq.), water (100 mL) and potassium persulfate (8.74 g, 32.3 mmol, 2.00 eq.). The mixture was stirred for 2 h at 105° C. and cooled down to rt. The pH value of the mixture was basified to 9 with sat. sodium bicarbonate solution. The mixture was extracted with ethyl acetate (3×300 mL). The organic layers were combined, washed with water (3×200 mL), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography, eluted with petroleum ether:ethyl acetate (1:1) to afford 5-nitro-7-phenyl-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5,10,12-pentaen-8-one (1.55 g, 31% yield) as a light yellow solid. LCMS (ESI, m/z): 308 $[M+H]^+$.

12-[(3,4-dimethoxyphenyl)methyl]-5-nitro-8-oxo-7-phenyl-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5,10,12-pentaen-12-ium bromide: A 40 mL vial were added 5-nitro-7-phenyl-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5,10,12-pentaen-8-one (1.55 g, 5.05 mmol, 1.00 eq.), acetonitrile (20 mL) and 4-(bromomethyl)-1,2-dimethoxybenzene (1.61 g, 6.96 mmol, 1.38 eq.). The mixture was stirred for overnight at 60° C. and then concentrated reduced pressure to afford 12-[(3,4-dimethoxyphenyl)methyl]-5-nitro-8-oxo-7-phenyl-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5,10,12-pentaen-12-ium bromide (2.25 g, crude) as a light yellow solid, which used for next step directly. LCMS (ESI, m/z): 458 $[M-Br]^+$.

12-[(3,4-dimethoxyphenyl)methyl]-5-nitro-7-phenyl-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-one: A 100 mL vial was charged with 12-[(3,4-dimethoxyphenyl)methyl]-5-nitro-8-oxo-7-phenyl-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5,10,12-pentaen-12-ium bromide (2.25 g, 4.18 mmol, 1.00 eq.), 1,2-dichloroethane (20 mL) and sodium triacetoxyborohydride (5.31 g, 25.1 mmol, 5.99 eq.). The mixture was stirred for 1.5 h at 60° C. The reaction was quenched with water (40 mL). The mixture was extracted with dichloromethane (3×100 mL). The organic layers were combined, washed with water (3×50 mL), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography, eluted with petroleum ether:ethyl acetate (1:1) to afford 12-[(3,4-dimethoxyphenyl)methyl]-5-nitro-7-phenyl-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-one (1.50 g, 78% yield) as a yellow solid. LCMS (ESI, m/z): 484 $[M+Na]^+$.

5-nitro-7-phenyl-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-one: A 40 mL vial was charged with 12-[(3,4-dimethoxyphenyl)methyl]-5-nitro-7-phenyl-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-one (1.50 g, 3.25 mmol, 1.00 eq.), 1,2-dichloroethane (15 mL), N,N-diisopropylethylamine (0.630 g, 4.88 mmol, 1.50 eq.) and chloroethyl chloroformate (0.510 g, 3.58 mmol, 1.10 eq.). The mixture was stirred for 1 h at rt and then concentrated under reduced pressure. Methanol (15 mL) was added. The mixture was stirred for 1 h at 70° C. and concentrated under reduced pressure to afford 5-nitro-7-phenyl-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-one (1.70 g, crude) as a brown solid. LCMS (ESI, m/z): 312 $[M+H]^+$.

12-(3,4-dichlorobenzoyl)-5-nitro-7-phenyl-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-one: A 40 mL vial was charged with 3,4-dichlorobenzoic acid (704 mg, 3.68 mmol, 1.50 eq.), N,N-dimethylformamide (12 mL), N-(3-dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimide hydrochloride (706 mg, 3.69 mmol, 1.50 eq.), 1-hydroxybenzotriazole (498 mg, 3.69 mmol, 1.50 eq.), N,N-diisopropylethylamine (952 mg, 7.37 mmol, 3.00 eq.) and 5-nitro-7-phenyl-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-one (765 mg, 2.46 mmol, 1.00 eq.). The mixture was stirred for overnight at rt, and the reaction was quenched with water (50 mL). The mixture was extracted with ethyl acetate (3×100 mL). The organic layers were combined, washed with water (3×50 mL), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography, eluted with petroleum ether:ethyl acetate (1:1) to afford 12-(3,4-dichlorobenzoyl)-5-nitro-7-phenyl-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-one (600 mg, 50% yield) as an off-white solid. LCMS (ESI, m/z): 484 $[M+H]^+$.

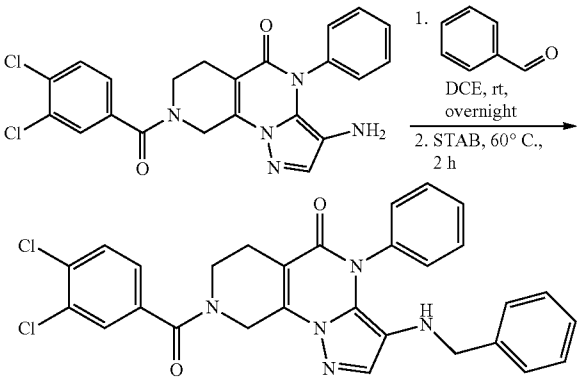
5-amino-12-(3,4-dichlorobenzoyl)-7-phenyl-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-one: A

40 mL vial was charged with 12-(3,4-dichlorobenzoyl)-5-nitro-7-phenyl-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-one (600 mg, 1.24 mmol, 1.00 eq.), iron (692 mg, 12.4 mmol, 10.0 eq.), ammonium chloride (663 mg, 12.4 mmol, 10.0 eq.), ethanol (10 mL) and water (2 mL). The mixture was stirred for 2 h at 80° C. The solids were filtered off, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography, eluted with dichloromethane: methanol (10:1) to afford 5-amino-12-(3,4-dichlorobenzoyl)-7-phenyl-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-one (290 mg, 52% yield) as a light yellow solid. LCMS (ESI, m/z): 454 $[M+H]^+$.

N-[12-(3,4-dichlorobenzoyl)-8-oxo-7-phenyl-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-5-yl]-3-methylbutanamide: To a stirred solution of 5-amino-12-(3,4-dichlorobenzoyl)-7-phenyl-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-one (120 mg, 0.264 mmol, 1.00 eq.) and triethylamine (80.2 mg, 0.792 mmol, 3.00 eq.) in dichloromethane (5.00 mL) was added 3-methylbutanoyl chloride (38.22 mg, 0.317 mmol, 1.20 eq.) dropwise at 0° C. The mixture was stirred for 2 h at rt, and then concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by Prep-HPLC with the following conditions: Column: XBridge Prep OBD C_{18} Column, 19×250 mm, 5 μm; Mobile Phase A: Water (10 mmol/L NH_4HCO_3+0.1% $NH_3.H_2O$), Mobile Phase B: ACN; Flow rate: 60 mL/min; Gradient: 45% B to 65% B in 7 min to afford N-[12-(3,4-dichlorobenzoyl)-8-oxo-7-phenyl-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-5-yl]-3-methylbutanamide (90.9 mg, 64% yield) as an off-white solid. LCMS (ESI, m/z): 538 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.19 (m, 1H), 7.86-7.72 (m, 3H), 7.57-7.47 (m, 4H), 7.25 (m, 2H), 4.99-4.77 (m, 2H), 3.92-3.61 (m, 2H), 2.56 (m, 2H), 1.68 (m, 1H), 1.38 (m, 2H), 0.74 (d, J=5.6 Hz, 6H).

Example 16

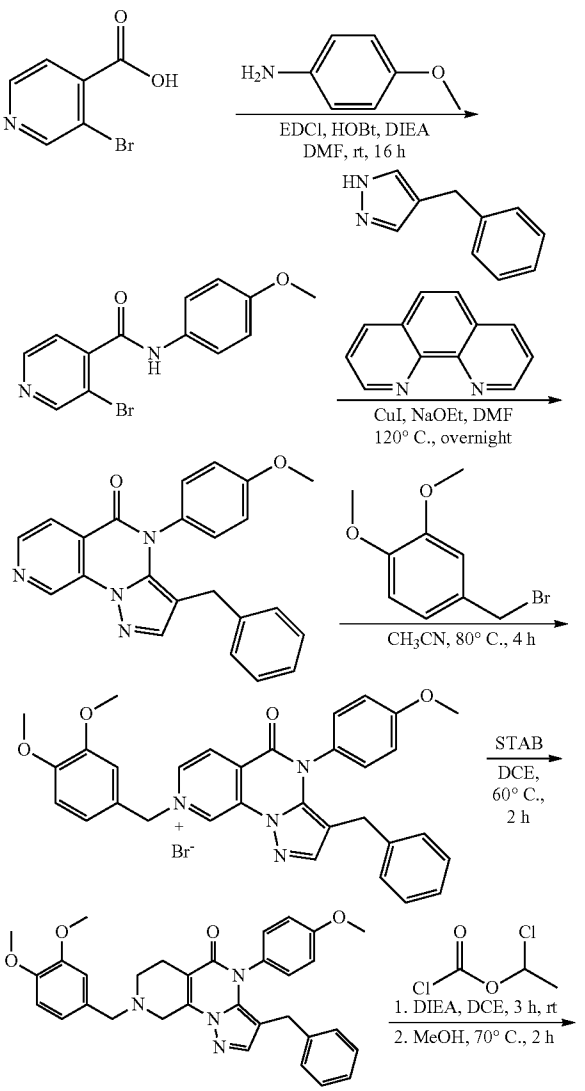
5-(benzylamino)-12-(3,4-dichlorobenzoyl)-7-phenyl-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-one (18)



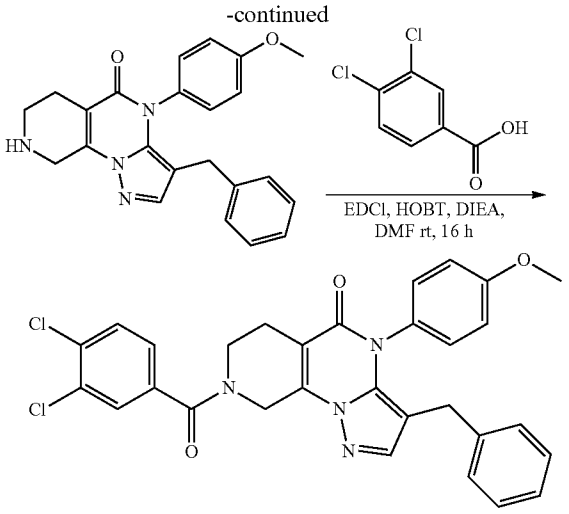
A 40 mL round-bottom flask was charged with 5-amino-12-(3,4-dichlorobenzoyl)-7-phenyl-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-one (150 mg, 0.330 mmol, 1.00 eq.), benzaldehyde (42.1 mg, 0.396 mmol, 1.20 eq.) and 1,2-dichloroethane (5 mL) at rt. The mixture was stirred for overnight at rt. Sodium triacetoxyborohydride (420 mg, 1.98 mmol, 6.00 eq.) was then added. The mixture was stirred for 2 h at 60° C., and the reaction was quenched with water (10 ml). The mixture was extracted with dichloromethane (3×40 mL). The organic layers were combined, washed with water (3×50 mL), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by Prep-HPLC with the following conditions: Column: XBridge Shield RP_{18} OBD Column, 19×250 mm, 5 μm; Mobile Phase A: Water (10 mmol/L NH_4HCO_3), Mobile Phase B: ACN; Flow rate: 25 mL/min; Gradient: 36% B to 56% B in 7 min to afford 5-(benzylamino)-12-(3,4-dichlorobenzoyl)-7-phenyl-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-one (31.5 mg, 18% yield) as a light yellow solid. LCMS (ESI, m/z): 544 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.78 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.64-7.44 (m, 7H), 7.22-7.17 (m, 3H), 6.96 (m, 2H), 4.93-4.55 (m, 2H), 3.76-3.59 (m, 4H), 2.54 (s, 2H), 2.30 (m, 1H).

Example 17

5-benzyl-12-(3,4-dichlorobenzoyl)-7-(4-methoxyphenyl)-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-one (24)



-continued



3-bromo-N-(4-methoxyphenyl)pyridine-4-carboxamide: To a stirred solution of 3-bromopyridine-4-carboxylic acid (24.6 g, 122 mmol, 1.50 eq.) and 1-hydroxybenzotriazole (16.5 g, 122 mmol, 1.50 eq.) in N,N-dimethylformamide (120 mL) were added N-(3-dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimide hydrochloride (23.4 g, 122 mmol, 1.50 eq.) and diisopropylethylamine (31.5 g, 244 mmol, 3.00 eq.). The mixture was stirred for 30 minutes at rt. 4-methoxyaniline (10.0 g, 81.2 mmol, 1.00 eq.) was then added. The mixture was stirred for 16 h at rt, and the reaction was quenched with water (600 mL). The solids were collected by filtration and dried to afford 3-bromo-N-(4-methoxyphenyl) pyridine-4-carboxamide (15.0 g, 60% yield) as a light blue solid. LCMS (ESI, m/z): 307 $[M+H]^+$.

5-benzyl-7-(4-methoxyphenyl)-2,3,7,12-tetraazatricyclo [7.4.0.0ˆ[2,6]]trideca-1(9),3,5,10,12-pentaen-8-one: To a stirred solution of 3-bromo-N-(4-methoxyphenyl)pyridine-4-carboxamide (1.50 g, 4.89 mmol, 1.00 eq.) and 4-benzyl-1H-pyrazole (0.850 g, 5.37 mmol, 1.10 eq.) in N,N-dimethylformamide (20 mL) were added 1,10-phenanthroline (0.350 g, 1.94 mmol, 0.40 eq.), cuprous iodide (0.280 g, 1.47 mmol, 0.30 eq.) and sodium ethoxide (1.00 g, 14.6 mmol, 3.00 eq.) at rt under oxygen atmosphere. The mixture was stirred for overnight at 120° C., and the reaction was quenched with water (100 mL). The solids were collected by filtration. The residue was purified by silica gel column chromatography, eluted with petroleum ether:ethyl acetate (3:2) to afford 5-benzyl-7-(4-methoxyphenyl)-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0ˆ[2,6]]trideca-1(9),3,5,10,12-pentaen-8-one (340 mg, 18% yield) as a light yellow solid. LCMS (ESI, m/z): 383 $[M+H]^+$.

3-benzyl-8-(3,4-dimethoxybenzyl)-4-(4-methoxyphenyl)-5-oxo-4,5-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrido[4,3-e]pyrimidin-8-ium bromide: To a stirred solution of 5-benzyl-7-(4-methoxyphenyl)-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0ˆ[2,6]] trideca-1(9),3,5,10,12-pentaen-8-one (340 mg, 0.890 mmol, 1.00 eq.) in acetonitrile (10 mL) was added 4-(bromomethyl)-1,2-dimethoxybenzene (308 mg, 1.33 mmol, 1.50 eq.) at rt under nitrogen atmosphere. The mixture was stirred for 4 h at 80° C. and concentrated under reduced pressure to afford 3-benzyl-8-(3,4-dimethoxybenzyl)-4-(4-methoxyphenyl)-5-oxo-4,5-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrido[4,3-e]pyrimidin-8-ium bromide (420 mg, crude) as a dark yellow solid. LCMS (ESI, m/z): 533 $[M-Br]^+$.

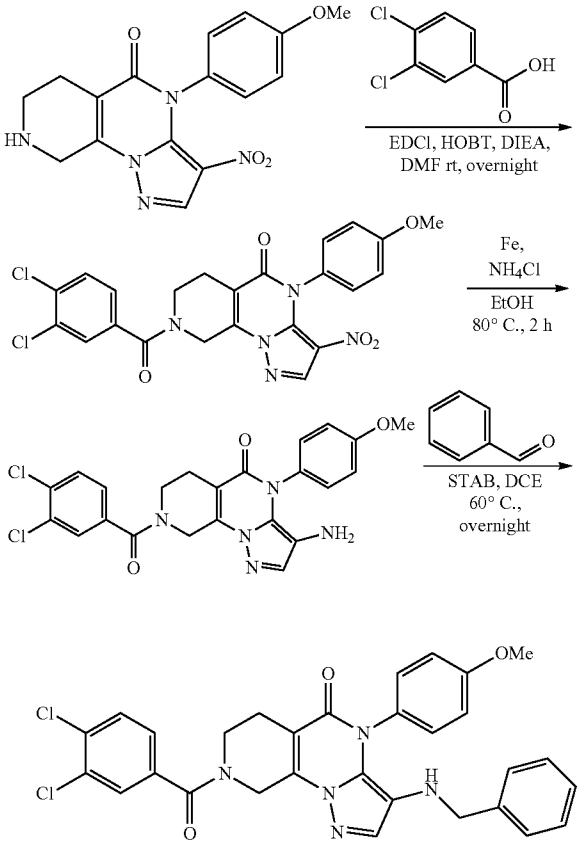
5-benzyl-12-[(3,4-dimethoxyphenyl)methyl]-7-(4-methoxyphenyl)-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0ˆ[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-one: To a stirred solution of 3-benzyl-8-(3,4-dimethoxybenzyl)-4-(4-methoxyphenyl)-5-oxo-4,5-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrido[4,3-e]pyrimidin-8-ium bromide (420 mg, 0.684 mmol, 1.00 eq.) in dichloroethane (10 mL) was added sodium triacetoxyborohydride (500 mg, 2.36 mmol, 3.45 eq.) in portions at rt under nitrogen atmosphere. The mixture was stirred for 2 h at 60° C., and the reaction was quenched with water (20 mL). The mixture was extracted with dichloromethane (3×20 mL). The organic layers were combined, washed with water (3×20 mL), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography, eluted with petroleum ether: ethyl acetate (2:3) to afford 5-benzyl-12-[(3,4-dimethoxyphenyl)methyl]-7-(4-methoxyphenyl)-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0ˆ[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-one (320 mg, 87% yield) as a brown yellow solid. LCMS (ESI, m/z): 537 $[M+H]^+$.

5-benzyl-7-(4-methoxyphenyl)-2,3,7,12-tetraazatricyclo [7.4.0.0ˆ[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-one: To a stirred solution of 5-benzyl-12-[(3,4-dimethoxyphenyl)methyl]-7-(4-methoxyphenyl)-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0ˆ[2,6]] trideca-1(9),3,5-trien-8-one (320 mg, 0.596 mmol, 1.00 eq.) and N,N-diisopropylethylamine (154 mg, 1.19 mmol, 2.00 eq.) in dichloroethane (10 mL) was added chloroethyl chloroformate (170 mg, 1.19 mmol, 2.00 eq.) dropwise at 0° C. The mixture was stirred for 3 h at rt and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolve in methanol (10 mL). The mixture was stirred for additional 2 h at 70° C. and then concentrated under reduced pressure to afford 5-benzyl-7-(4-methoxyphenyl)-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0ˆ[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-one (170 mg, crude) as a light brown solid. LCMS (ESI, m/z): 387 $[M+H]^+$.

5-benzyl-12-(3,4-dichlorobenzoyl)-7-(4-methoxyphenyl)-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0ˆ[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-one: To a stirred solution of 3,4-dichlorobenzoic acid (126 mg, 0.670 mmol, 1.52 eq.) and N,N-diisopropylethylamine (142 mg, 1.10 mmol, 2.50 eq.) in N,N-dimethylformamide (10 mL) was added N-(3-dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimide hydrochloride (92.8 mg, 0.484 mmol, 1.10 eq.) and 1-hydroxybenzotriazole (65.4 mg, 0.484 mmol, 1.10 eq.). The mixture was stirred for 30 minutes at rt. 5-benzyl-7-(4-methoxyphenyl)-2,3,7,12-tetraazatricyclo [7.4.0.0ˆ[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-one (170 mg, 0.440 mmol, 1.00 eq.) was then added. The mixture was stirred for 16 h at rt, and the reaction was quenched with water (50 mL). The mixture was extracted with ethyl acetate (3×50 mL). The organic layers were combined, washed with water (3×50 mL), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by Prep-HPLC with the following conditions (Column: XBridge Prep OBD C_{18} Column, 19×250 mm, 5 μm; Mobile Phase A: Water (10 mmol/L NH_4HCO_3+0.1% $NH_3.H_2O$), Mobile Phase B: ACN; Flow rate: 25 mL/min; Gradient: 61% B to 71% B in 12 min to afford 5-benzyl-12-(3,4-dichlorobenzoyl)-7-(4-methoxyphenyl)-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0ˆ[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-one (74.0 mg, 30% yield) as an off-white solid. LCMS (ESI, m/z): 559 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, Chloroform-d) δ 7.64 (s, 1H), 7.58 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.44-7.35 (m, 2H), 7.22-7.10 (m, 5H), 6.93-6.88 (m, 2H), 6.80 (d, J=6.0 Hz, 2H), 5.14 (m, 2H), 4.01 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.76 (m, 1H), 3.11 (s, 2H), 2.76 (m, 2H).

Example 18

5-(benzylamino)-12-(3,4-dichlorobenzoyl)-7-(4-methoxyphenyl)-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-one (25)



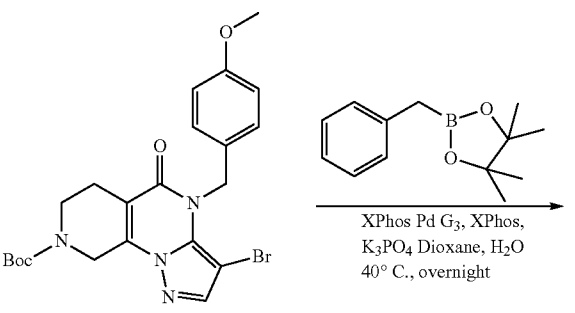
12-(3,4-dichlorobenzoyl)-7-(4-methoxyphenyl)-5-nitro-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-one: A 100 mL round-bottom flask was charged with 7-(4-methoxyphenyl)-5-nitro-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-one (2.90 g, 8.50 mmol, 1.00 eq., prepared according to the procedures of PH-ALO-BS5E-044), 3,4-dichlorobenzoic acid (1.95 g, 10.2 mmol, 1.20 eq.), N-(3-dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimide hydrochloride (1.95 g, 10.2 mmol, 1.20 eq.), 1-hydroxybenzotriazole (1.38 g, 10.2 mmol, 1.20 eq.), N,N-diisopropylethylamine (3.29 g, 25.5 mmol, 3.00 eq.) and N,N-dimethylformamide (30 mL). The mixture was stirred for overnight at rt, and the reaction was quenched with water (100 mL). The mixture was extracted with ethyl acetate (3×100 mL). The organic layers were combined, washed with water (2×50 mL), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography, eluted with petroleum ether:ethyl acetate (1:1) to afford 12-(3,4-dichlorobenzoyl)-7-(4-methoxyphenyl)-5-nitro-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-one (1.90 g, 43% yield) as an off-white solid. LCMS (ESI, m/z): 514 $[M+H]^+$.

12-(3,4-dichlorobenzoyl)-7-(4-methoxyphenyl)-5-nitro-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-one: A 100 mL round-bottom flask was charged with 12-(3,4-dichlorobenzoyl)-7-(4-methoxyphenyl)-5-nitro-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-one (1.90 g, 3.70 mmol, 1.00 eq.), iron (2.06 g, 36.9 mmol, 10.0 eq.), ammonium chloride (1.98 g, 36.9 mmol, 10.0 eq.), ethanol (20 mL) and water (4 mL) at rt. The mixture was stirred for 2 h at 80° C. The solids were filtrated off, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography, eluted with dichloromethane:methanol (10:1) to afford 5-amino-12-(3,4-dichlorobenzoyl)-7-(4-methoxyphenyl)-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-one (1.50 g, 84% yield) as a light brown solid. LCMS (ESI, m/z): 484 $[M+H]^+$.

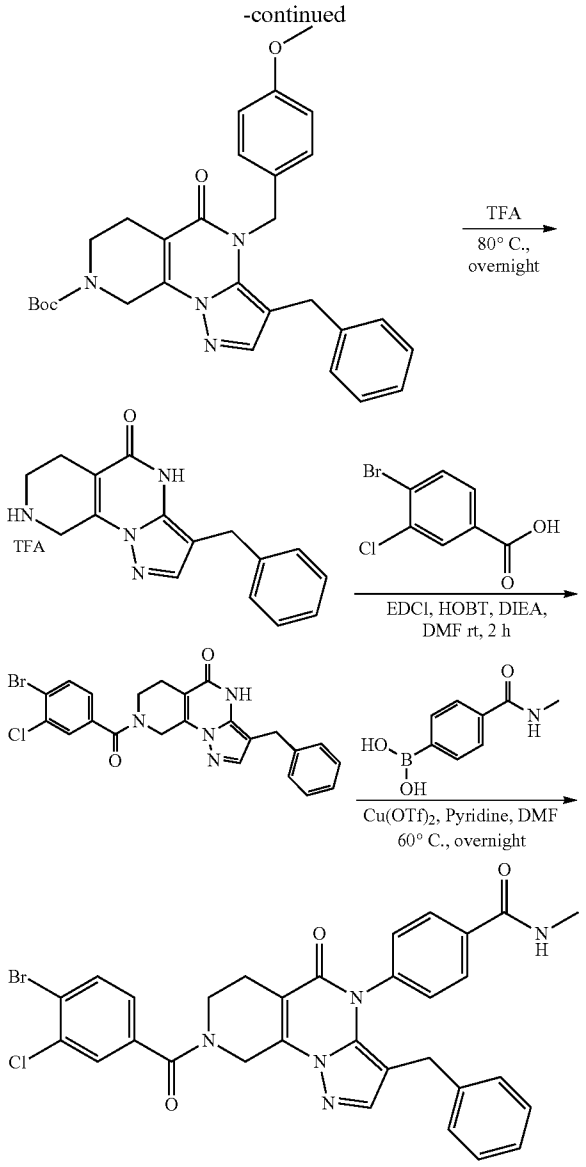
5-(benzylamino)-12-(3,4-dichlorobenzoyl)-7-(4-methoxyphenyl)-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-one: A 40 mL round-bottom flask was charged with 5-amino-12-(3,4-dichlorobenzoyl)-7-(4-methoxyphenyl)-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-one (150 mg, 0.310 mmol, 1.00 eq.), benzaldehyde (39.4 mg, 0.372 mmol, 1.20 eq.) and 1,2-dichloroethane (4.00 mL) at rt. The mixture was stirred for 2 h at rt. Sodium triacetoxyborohydride (394 mg, 1.86 mmol, 6.00 eq.) was added. The mixture was stirred for overnight at 60° C., and the reaction was quenched with water (10 mL). The mixture was extracted with dichloromethane (3×40 mL). The organic layers were combined, washed with water (2×20 mL), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by Prep-HPLC with the following conditions, Column: XBridge Prep C_{18} OBD Column, 19×250 mm, 5 μm; Mobile Phase A: Water (10 mmol/L NH_4HCO_3+0.1% $NH_3.H_2O$), Mobile Phase B: ACN; Flow rate: 25 mL/min; Gradient: 46% B to 66% B in 7 min to afford 5-(benzylamino)-12-(3,4-dichlorobenzoyl)-7-(4-methoxyphenyl)-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-one (48.4 mg, 27% yield) as a light yellow solid. LCMS (ESI, m/z): 574 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.79 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.64-7.54 (m, 2H), 7.36 (d, J=7.5 Hz, 2H), 7.24 (m, 3H), 7.09-7.00 (m, 4H), 4.93-4.71 (m, 2H), 4.00-3.50 (m, 7H), 2.54 (m, 2H), 2.30 (br s, 1H).

Example 19

4-[5-benzyl-12-(4-bromo-3-chlorobenzoyl)-8-oxo-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-7-yl]-N-methylbenzamide (29)



-continued



tert-butyl 5-benzyl-7-[(4-methoxyphenyl)methyl]-8-oxo-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-triene-12-carboxylate: A 250 mL round-bottom flask was charged with tert-butyl 5-bromo-7-[(4-methoxyphenyl) methyl]-8-oxo-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-triene-12-carboxylate (15.0 g, 30.6 mmol, 1.00 eq.), 2-benzyl-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (10.7 g, 49.0 mmol, 1.60 eq.), 2-(dicyclohexylphosphino)-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (1.46 g, 3.07 mmol, 0.10 eq.), methanesulfonato(2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-tri-i-propyl-1,1'-biphenyl)(2'-amino-1,1'-biphenyl-2-yl)palladium(II) (2.59 g, 3.07 mmol, 0.10 eq.), potassium phosphate (19.5 g, 91.9 mmol, 3.00 eq.), 1,4-dioxane (120 mL) and water (15 mL) at rt. The mixture was stirred for overnight at 40° C. under nitrogen atmosphere, and the reaction was quenched with water (200 mL). The mixture was extracted with ethyl acetate (3×200 mL). The organic layers were combined, washed with water (2×100 mL), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography, eluted with petroleum ether:ethyl acetate (9:1) to afford tert-butyl 5-benzyl-7-[(4-methoxyphenyl)methyl]-8-oxo-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-triene-12-carboxylate (10.8 g, 70% yield) as an off-white solid. LCMS (ESI, m/z): 501 $[M+H]^+$.

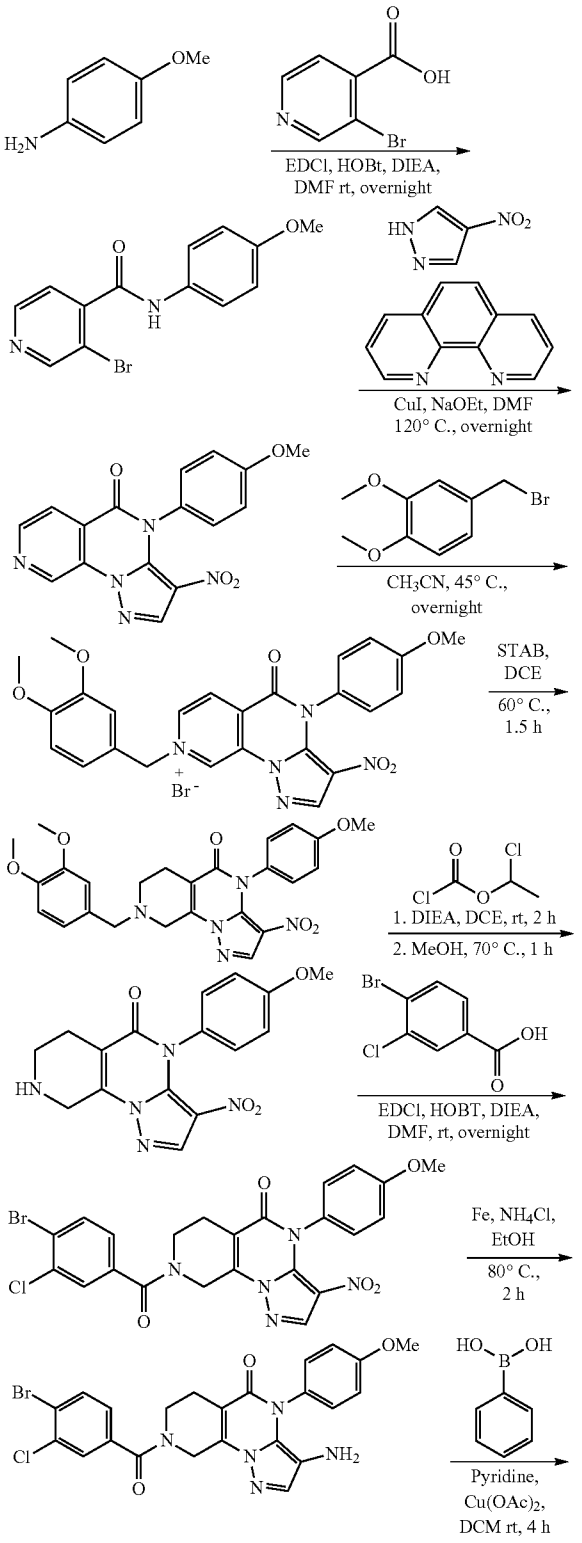
5-benzyl-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-one trifluoroacetic acid salt: A 250 mL round-bottom flask was charged with tert-butyl 5-benzyl-7-[(4-methoxyphenyl)methyl]-8-oxo-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-triene-12-carboxylate (10.8 g, 15.6 mmol, 1.00 eq.) and trifluoroacetic acid (100 mL) at rt. The mixture was stirred for overnight at 80° C. and concentrated under reduced pressure to afford 5-benzyl-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-one trifluoroacetic acid salt (9.10 g, crude) as a red oil. LCMS (ESI, m/z): 281 $[M-CF_3COOH+H]^+$.

5-benzyl-12-(4-bromo-3-chlorobenzoyl)-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-one: A 250 mL round-bottom flask was charged with 5-benzyl-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-one trifluoroacetic acid salt (9.10 g, 23.1 mmol, 1.00 eq.), 4-bromo-3-chlorobenzoic acid (9.17 g, 38.9 mmol, 1.68 eq.), N-(3-dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimide hydrochloride (9.33 g, 48.7 mmol, 2.11 eq.), 1-hydroxybenzotriazole (6.58 g, 48.7 mmol, 2.11 eq.), N,N-diisopropylethylamine (12.6 g, 97.4 mmol, 4.22 eq.) and N,N-dimethylformamide (10 mL) at rt. The mixture was stirred for 2 h at rt, and the reaction was quenched with water (100 mL). The mixture was extracted with ethyl acetate (3×100 mL). The organic layers were combined, washed with water (2×100 mL), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography, eluted with ethyl acetate to afford 5-benzyl-12-(4-bromo-3-chlorobenzoyl)-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-one (6.70 g, 58% yield) as an off-white solid. LCMS (ESI, m/z): 497 $[M+H]^+$.

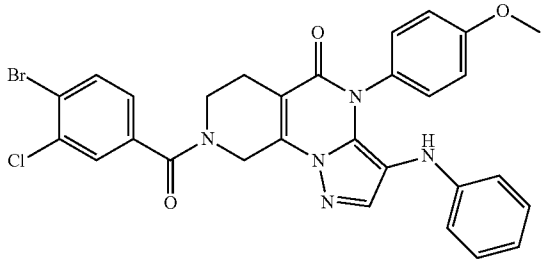
5-benzyl-12-(4-bromo-3-chlorobenzoyl)-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-one: A 250 mL round-bottom flask was charged with 5-benzyl-12-(4-bromo-3-chlorobenzoyl)-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-one (6.70 g, 13.5 mmol, 1.00 eq.), 4-(methylcarbamoyl)phenylboronic acid (2.65 g, 14.8 mmol, 1.10 eq.), cupper(II)trifluoromethansulfonate (4.87 g, 13.5 mmol, 1.00 eq.), pyridine (3.19 g, 40.4 mmol, 3.00 eq.) and N,N-dimethylformamide (50 mL) at rt. The mixture was stirred for two days at 60° C. under oxygen atmosphere, and the reaction was quenched with water (100 mL). The mixture was extracted with ethyl acetate (3×200 mL). The organic layers were combined, washed with water (2×100 mL), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by Prep-HPLC with the following conditions, Column: YMC-Actus Triart C_{18}, 30×250, 5 μm; Mobile Phase A: Water (10 mmol/L NH_4HCO_3), Mobile Phase B: ACN; Flow rate: 50 mL/min; Gradient: 60% B to 85% B in 7 min; 220 nm to afford 4-[5-benzyl-12-(4-bromo-3-chlorobenzoyl)-8-oxo-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-7-yl]-N-methylbenzamide (1.9466 g, 23% yield) as an off-white solid. LCMS (ESI, m/z): 630 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, Chloroform-d) δ ppm 7.82-7.70 (m, 3H), 7.63 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.27-7.21 (m, 2H), 7.19-7.10 (m, 3H), 6.70 (m, 2H), 6.18 (d, J=5.1 Hz, 1H), 5.05 (m, 2H), 3.89 (m, 2H), 3.18-2.99 (m, 5H), 2.75 (br s, 2H).

Example 20

12-(4-bromo-3-chlorobenzoyl)-7-(4-methoxyphenyl)-5-(phenylamino)-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-one (32)



-continued



3-bromo-N-(4-methoxyphenyl)pyridine-4-carboxamide: A mixture of p-anisidine (30.0 g, 244 mmol, 1.00 eq.), 3-bromopyridine-4-carboxylic acid (59.1 g, 293 mmol, 1.20 eq.), N-(3-dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimide hydrochloride (53.7 g, 280 mmol, 1.15 eq.), 1-hydroxybenzotrizole (37.9 g, 280 mmol, 1.15 eq.), N,N-diisopropylethylamine (94.5 g, 731 mmol, 3.00 eq.) and N,N-dimethylformamide (300 mL) was stirred for overnight at rt, and the reaction was quenched with ice water (800 mL). The solids were collected by filtration and dried to afford 3-bromo-N-(4-methoxyphenyl)pyridine-4-carboxamide (48.0 g, 64% yield) as a grey solid. LCMS (ESI, m/z): 307 $[M+H]^+$.

7-(4-methoxyphenyl)-5-nitro-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5,10,12-pentaen-8-one: A mixture of 3-bromo-N-(4-methoxyphenyl)pyridine-4-carboxamide (10.0 g, 32.6 mmol, 1.00 eq.), 4-nitropyrazole (7.36 g, 65.1 mmol, 2.00 eq.), sodium ethoxide (4.43 g, 65.1 mmol, 2.00 eq.), 1,10-phenanthroline (1.76 g, 9.77 mmol, 0.30 eq.), cuprous iodide (0.931 g, 4.89 mmol, 0.15 eq.) and N,N-dimethylformamide (100 mL) was stirred for overnight at 120° C. under oxygen atmosphere. The mixture was allowed to cool to rt. The reaction was quenched with water (100 mL). The precipitated solids were collected by filtration and washed with water (3×50 mL). The residue was purified by silica gel column chromatography with ethyl acetate: petroleum ether (1:2) to afford 7-(4-methoxyphenyl)-5-nitro-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5,10,12-pentaen-8-one (1.80 g, 16% yield) as a yellow solid. LCMS (ESI, m/z): 338 $[M+H]^+$.

12-[(3,4-dimethoxyphenyl)methyl]-7-(4-methoxyphenyl)-5-nitro-8-oxo-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5,10,12-pentaen-12-ium bromide: A mixture of 7-(4-methoxyphenyl)-5-nitro-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5,10,12-pentaen-8-one (1.00 g, 2.97 mmol, 1.00 eq.), 4-(bromomethyl)-1,2-dimethoxybenzene (1.37 g, 5.93 mmol, 2.00 eq.) and acetonitrile (50 mL) was stirred for overnight at 45° C. The mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in diethyl ether (50 mL) and stirred for 30 mins. The solids were collected by filtration to afford 12-[(3,4-dimethoxyphenyl)methyl]-7-(4-methoxyphenyl)-5-nitro-8-oxo-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5,10,12-pentaen-12-ium bromide (1.50 g, crude) as a yellow solid. LCMS (ESI, m/z): 488 $[M-Br]^+$.

12-[(3,4-dimethoxyphenyl)methyl]-7-(4-methoxyphenyl)-5-nitro-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-one: A mixture of 12-[(3,4-dimethoxyphenyl)methyl]-7-(4-methoxyphenyl)-5-nitro-8-oxo-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5,10,12-pentaen-12-ium bromide (1.50 g, 2.64 mmol, 1.00 eq.), sodium triacetoxyborohydride (3.36 g, 15.8 mmol, 6.00 eq.) and 1,2-dichloroethane (50 mL) was stirred for 1.5 h at 60° C. The reaction was quenched with water (50 mL) and extracted with dichloromethane (3×50 mL). The combined

organic layers were washed with water (3×50 mL), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography, eluted with ethyl acetate:petroleum ether (2:1) to afford 12-[(3,4-dimethoxyphenyl) methyl]-7-(4-methoxyphenyl)-5-nitro-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-one (1.00 g, 76% yield) as a yellow solid. LCMS (ESI, m/z): 492 $[M+H]^+$.

7-(4-methoxyphenyl)-5-nitro-2,3,7,12-tetraazatricyclo [7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-one: A mixture of 12-[(3,4-dimethoxyphenyl)methyl]-7-(4-methoxyphenyl)-5-nitro-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-one (1.00 g, 2.03 mmol, 1.00 eq.), chloroethyl chloroformate (0.436 g, 3.05 mmol, 1.50 eq.), N,N-diisopropylethylamine (0.131 g, 1.02 mmol, 0.50 eq.) and 1,2-dichloroethane (50 mL) was stirred for 2 h at rt and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in methanol (50 mL) and stirred for additional 1 h at 70° C. The mixture was concentrated under reduced pressure to afford 7-(4-methoxyphenyl)-5-nitro-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-one (1.20 g, crude) as a yellow solid. LCMS (ESI, m/z): 342 $[M+H]^+$.

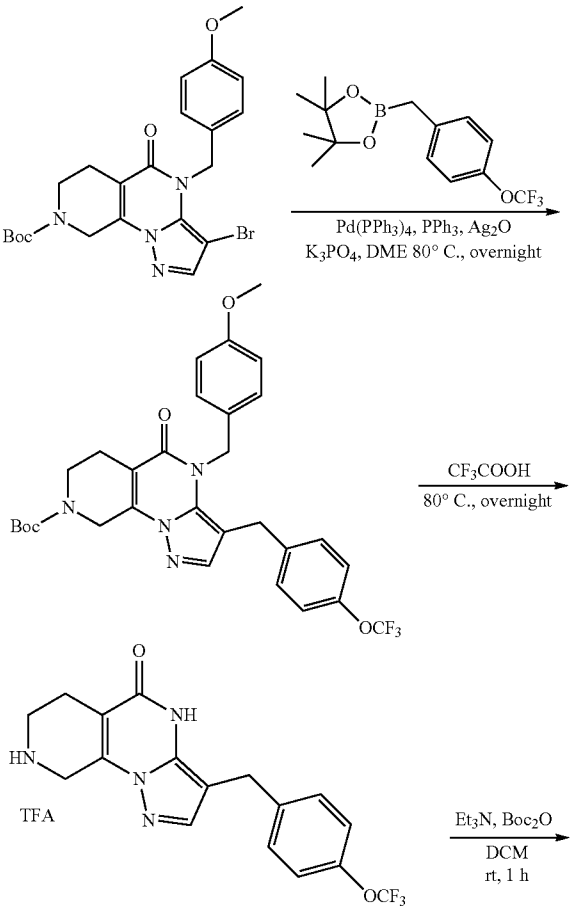
12-(4-bromo-3-chlorobenzoyl)-7-(4-methoxyphenyl)-5-nitro-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-one: A mixture of 7-(4-methoxyphenyl)-5-nitro-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-one (1.20 g, 3.52 mmol, 1.00 eq.), 4-bromo-3-chlorobenzoic acid (1.24 g, 5.27 mmol, 1.50 eq.), N-(3-dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimide hydrochloride (1.01 g, 5.27 mmol, 1.50 eq.), 1-hydroxybenzotrizole (0.712 g, 5.27 mmol, 1.50 eq.), N,N-diisopropylethylamine (1.36 g, 10.5 mmol, 3.00 eq.) and N,N-dimethylformamide (50 mL) was stirred overnight at rt. The mixture was added ethyl acetate (100 mL) and washed with water (3×50 mL). The organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography, eluted with ethyl acetate:petroleum ether (3:1) to afford 12-(4-bromo-3-chlorobenzoyl)-7-(4-methoxyphenyl)-5-nitro-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-one (900 mg, 45% yield) as a yellow solid. LCMS (ESI, m/z): 558 $[M+H]^+$.

5-amino-12-(4-bromo-3-chlorobenzoyl)-7-(4-methoxyphenyl)-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-one: A mixture of 12-(4-bromo-3-chlorobenzoyl)-7-(4-methoxyphenyl)-5-nitro-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-one (600 mg, 1.07 mmol, 1.00 eq.), iron (300 mg, 5.37 mmol, 5.00 eq.), ammonium chloride (287 mg, 5.37 mmol, 5.00 eq.), ethanol (50 mL) and water (10 mL) was stirred for 2 h at 80° C. The solids were filtered off, and the filter cake was washed with ethanol (3×30 mL). The filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was added water (50 mL) and extracted with dichloromethane (3×50 mL). The combined organic layers were washed with water (3×50 mL), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure to afford 5-amino-12-(4-bromo-3-chlorobenzoyl)-7-(4-methoxyphenyl)-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-one (570 mg, crude) as a brown yellow solid. LCMS (ESI, m/z): 528 $[M+H]^+$.

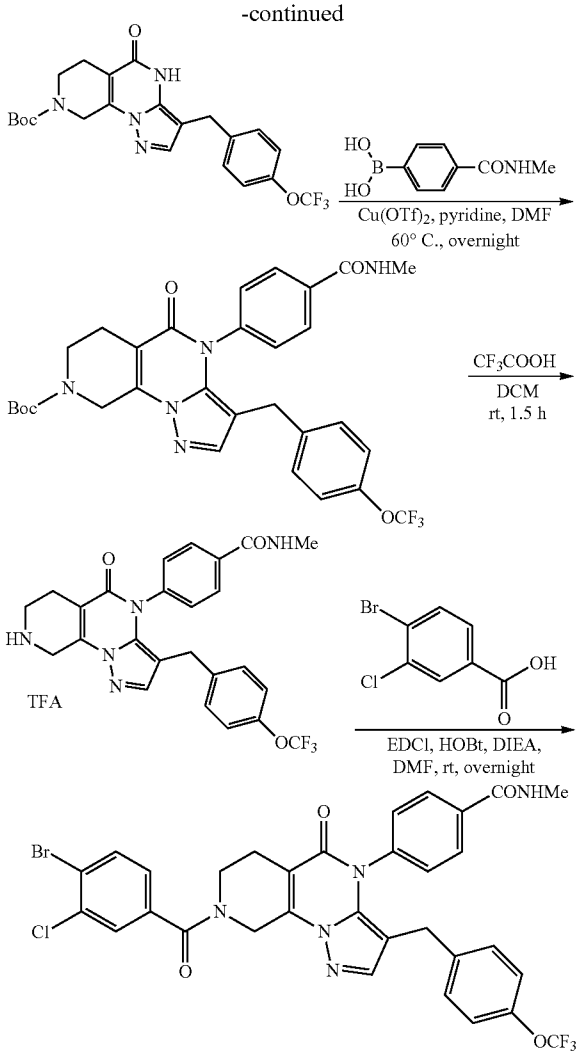
12-(4-bromo-3-chlorobenzoyl)-7-(4-methoxyphenyl)-5-(phenylamino)-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-one: A mixture of 5-amino-12-(4-bromo-3-chlorobenzoyl)-7-(4-methoxyphenyl)-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-one (130 mg, 0.246 mmol, 1.00 eq.), phenyl boronic acid (45.0 mg, 0.369 mmol, 1.50 eq.), pyridine (38.9 mg, 0.492 mmol, 2.00 eq.), cupric acetate (67.0 mg, 0.369 mmol, 1.50 eq.) and dichloromethane (10 mL) was stirred for 4 h at rt under oxygen atmosphere. The reaction was quenched with water (30 mL) The mixture was extracted with ethyl acetate (3×30 mL). The organic layers were combined, washed with water (3×30 mL), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography with ethyl acetate:petroleum ether (3:1) to afford the crude product. The crude product was purified by Pre-HPLC with the following conditions: Column: Xselect CSH C_{18} Column, 30×150 mm, 5 μm; Mobile Phase A: Water (10 mmol/L NH_4HCO_3+0.1% $NH_3.H_2O$), Mobile Phase B: ACN; Flow rate: 60 mL/min; Gradient: 50% B to 70% B in 7 min to afford 12-(4-bromo-3-chlorobenzoyl)-7-(4-methoxyphenyl)-5-(phenylamino)-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-one (60.8 mg, 41% yield) as a white solid. LCMS (ESI, m/z): 604 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 7.79-7.53 (m, 3H), 7.21 (s, 1H), 7.07-6.93 (m, 4H), 6.80-6.63 (m, 3H), 6.17 (d, J=7.9 Hz, 2H), 5.02 (m, 2H), 4.12-3.63 (m, 6H), 2.74 (br s, 2H).

Example 21

4-[12-(4-bromo-3-chlorobenzoyl)-8-oxo-5-[[4-(trifluoromethoxy)phenyl]methyl]-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-7-yl]-N-methylbenzamide (35)



-continued



tert-butyl 7-[(4-methoxyphenyl)methyl]-8-oxo-5-[[4-(trifluoromethoxy)phenyl]methyl]-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-triene-12-carboxylate: A mixture of tert-butyl 5-bromo-7-[(4-methoxyphenyl)methyl]-8-oxo-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-triene-12-carboxylate (1.00 g, 2.04 mmol, 1.00 eq.), 4,4,5,5-tetramethyl-2-[[4-(trifluoromethoxy)phenyl]methyl]-1,3,2-dioxaborolane (1.23 g, 4.09 mmol, 2.00 eq.), tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0.236 g, 0.204 mmol, 0.10 eq.), triphenylphosphine (0.107 g, 0.409 mmol, 0.20 eq.), potassium carbonate (0.650 g, 3.06 mmol, 1.50 eq.), 1,2-dimethoxyethane (20 mL) and silver oxide (0.757 g, 3.27 mmol, 1.60 eq.) was stirred overnight at 80° C. under nitrogen atmosphere. The solids were filtered off, and the filter cake was washed with ethyl acetate (3×20 mL). The mixture was washed with water (3×50 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography, eluted with petroleum ether:ethyl acetate (2:1) to afford the crude product. The crude product was purified by Prep-TLC (petroleum ether:ethyl acetate=2:1) to afford tert-butyl 7-[(4-methoxyphenyl)methyl]-8-oxo-5-[[4-(trifluoromethoxy)phenyl]methyl]-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-triene-12-carboxylate (310 mg, 26% yield) as a white solid. LCMS (ESI, m/z): 585 $[M+H]^+$.

5-[[4-(trifluoromethoxy)phenyl]methyl]-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-one trifluoroacetic acid salt: A mixture of tert-butyl 7-[(4-methoxyphenyl)methyl]-8-oxo-5-[[4-(trifluoromethoxy)phenyl]methyl]-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-triene-12-carboxylate (310 mg, 0.530 mmol, 1.00 eq.) and trifluoroacetic acid (6 mL) was stirred for overnight at 80° C. and concentrated under reduced pressure to afford crude 5-[[4-(trifluoromethoxy)phenyl]methyl]-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-one trifluoroacetic acid salt (190 mg crude) as brown oil. LCMS (ESI, m/z): 365 $[M-CF_3COOH+H]^+$.

tert-butyl 8-oxo-5-[[4-(trifluoromethoxy)phenyl]methyl]-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-triene-12-carboxylate: A mixture of 5-[[4-(trifluoromethoxy)phenyl]methyl]-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-one trifluoroacetic acid salt (426 mg, 0.892 mmol, 1.00 eq.), dichloromethane (5 mL), triethylamine (361 mg, 3.57 mmol, 4.00 eq.) and ditertbutyl dicarbonate (292 mg, 1.34 mmol, 1.50 eq.) was stirred for 1 h at rt. The residue was purified by silica gel column chromatography, eluted with petroleum ether:ethyl acetate (1:1) to afford tert-butyl 8-oxo-5-[[4-(trifluoromethoxy)phenyl]methyl]-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-triene-12-carboxylate (350 mg, 84% yield) as a white solid. LCMS (ESI, m/z): 465 $[M+H]^+$.

tert-butyl 7-[4-(methylcarbamoyl)phenyl]-8-oxo-5-[[4-(trifluoromethoxy)phenyl]methyl]-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-triene-12-carboxylate: A mixture of tert-butyl 8-oxo-5-[[4-(trifluoromethoxy)phenyl]methyl]-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-triene-12-carboxylate (350 mg, 0.754 mmol, 1.00 eq.), 4-(methylcarbamoyl)phenylboronic acid (202 mg, 1.13 mmol, 1.50 eq.), copper(II) trifluoromethanesulfonate (272 mg, 0.754 mmol, 1.00 eq.), N,N-dimethylformamide (10 mL) and pyridine (298 mg, 3.77 mmol, 5.00 eq.) was stirred overnight at 60° C. under oxygen atmosphere and diluted with ethyl acetate (200 mL). The mixture was washed with water (4×20 mL), sat. sodium chloride (1×20 mL), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by Prep-TLC (petroleum ether/ethyl acetate 1:4) to afford tert-butyl 7-[4-(methylcarbamoyl)phenyl]-8-oxo-5-[[4-(trifluoromethoxy)phenyl]methyl]-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-triene-12-carboxylate (200 mg, 44% yield) as a white solid. LCMS (ESI, m/z): 598 $[M+H]^+$.

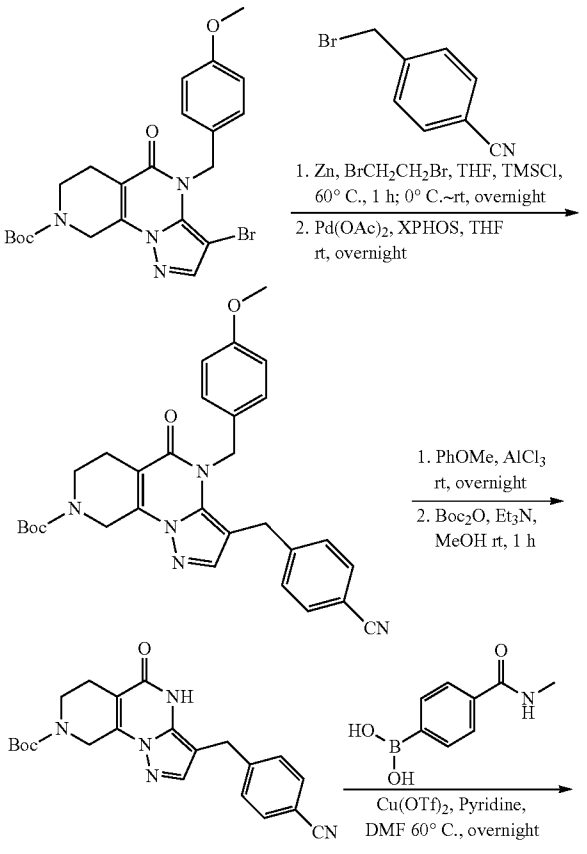
N-methyl-4-(8-oxo-5-[[4-(trifluoromethoxy)phenyl]methyl]-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-7-yl)benzamide trifluoroacetic acid salt: A mixture of tert-butyl 7-[4-(methylcarbamoyl)phenyl]-8-oxo-5-[[4-(trifluoromethoxy)phenyl]methyl]-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-triene-12-carboxylate (195 mg, 0.294 mmol, 1.00 eq.), dichloromethane (10 mL) and trifluoroacetic acid (1 mL). The mixture was stirred for 1.5 h at rt. The mixture was concentrated under reduced pressure to afford crude N-methyl-4-(8-oxo-5-[[4-(trifluoromethoxy)phenyl]methyl]-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-7-yl)benzamide trifluoroacetic acid salt (170 mg, crude) as light brown oil. LCMS (ESI, m/z): 498 $[M+H]^+$.

4-[12-(4-bromo-3-chlorobenzoyl)-8-oxo-5-[[4-(trifluoromethoxy)phenyl]methyl]-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-7-yl]-N-methylbenzamide: A mixture of 4-bromo-3-chlorobenzoic acid (51.1 mg, 0.217 mmol, 1.30 eq.), N,N-dimethylformamide (3

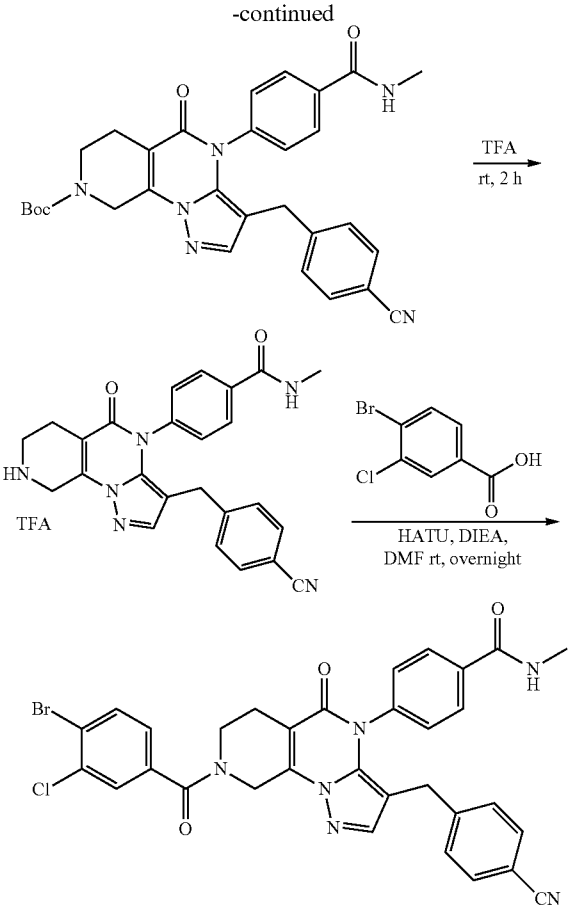
mL), N-(3-dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimide hydrochloride (41.6 mg, 0.217 mmol, 1.30 eq.), 1-hydroxybenzotrizole (29.3 mg, 0.217 mmol, 1.30 eq.), N,N-diisopropylethylamine (86.2 mg, 0.667 mmol, 4.00 eq.) and N-methyl-4-(8-oxo-5-[[4-(trifluoromethoxy)phenyl] methyl]-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-7-yl)benzamide trifluoro acetic acid salt (102 mg, 0.167 mmol, 1.00 eq.) was stirred overnight at rt and diluted with ethyl acetate (150 mL). The mixture was washed with hydrochloric acid (2×20 mL, aq. 1 mol/L), sat. sodium bicarbonate (2×20 mL), sat. sodium chloride (1×20 mL), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by Prep-HPLC with the following conditions: Column: XBridge Prep OBD C_{18} Column, 30×150 mm 5 μm; Mobile Phase A: Water (10 mmol/L NH_4HCO_3+0.1% $NH_3.H_2O$), Mobile Phase B: ACN; Flow rate: 60 mL/min; Gradient: 50% B to 70% B in 7 min to afford 4412-(4-bromo-3-chlorobenzoyl)-8-oxo-5-[[4-(trifluoromethoxy)phenyl] methyl]-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-7-yl]-N-methylbenzamide (73.8 mg, 62% yield) as a white solid. LCMS (ESI, m/z): 714 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, Chloroform-d) δ 7.79-7.67 (m, 3H), 7.61 (s, 1H), 7.49 (br s, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.16 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.96 (d, J=8.1 Hz, 2H), 6.65 (d, J=8.7 Hz, 2H), 6.20 (d, J=4.8 Hz, 1H), 5.35-4.55 (m, 2H), 4.32-3.41 (m, 2H), 3.14 (s, 2H), 3.02 (d, J=4.8 Hz, 3H), 2.72 (br s, 2H).

Example 22

4-(8-(4-bromo-3-chlorobenzoyl)-3-(4-cyanobenzyl)-5-oxo-6,7,8,9-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrido[4,3-e]pyrimidin-4(5H)-yl)-N-methylbenzamide (43)



-continued



tert-butyl 3-(4-cyanobenzyl)-4-(4-methoxybenzyl)-5-oxo-5,6,7,9-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrido[4,3-e]pyrimidine-8(4H)-carboxylate: A 40-mL vial was charged with zinc powder (468 mg, 7.15 mmol, 5.00 eq.), tetrahydrofuran (20 mL), dibromoethane (26.9 mg, 0.143 mmol, 0.10 eq.) under nitrogen atmosphere. The mixture was heated to 60° C. Chlorotrimethylsilane (15.5 mg, 0.143 mmol, 0.10 eq.) was added. The solution was stirred for 1 h at 60° C. The reaction was cooled to 0° C. 4-(Bromomethyl)benzonitrile (280 mg, 1.43 mmol, 1.00 eq.) was added. The temperature was increased to rt naturally and stirred for overnight at rt. Tert-butyl 3-bromo-4-(4-methoxybenzyl)-5-oxo-5,6,7,9-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrido[4,3-e]pyrimidine-8(4H)-carboxylate (700 mg, 1.43 mmol, 1.00 eq.), palladium acetate (32.1 mg, 0.143 mmol, 0.10 eq.) and 2-(dicyclohexylphosphino)-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (68.2 mg, 0.143 mmol, 0.10 eq.) were added. The mixture was stirred for overnight at rt under nitrogen atmosphere, and the reaction was quenched with water (50 mL). The mixture was extracted with ethyl acetate (3×50 mL). The organic layers were combined, washed with water (3×50 mL), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography, eluted with ethyl acetate:hexane (1:1) to afford tert-butyl 3-(4-cyanobenzyl)-4-(4-methoxybenzyl)-5-oxo-5,6,7,9-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrido[4,3-e]pyrimidine-8(4H)-carboxylate (400 mg, 53% yield) as a yellow solid. LCMS (ESI, m/z): 526 $[M+H]^+$.

tert-butyl 3-(4-cyanobenzyl)-5-oxo-5,6,7,9-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrido[4,3-e]pyrimidine-8(4H)-carboxylate: A 40-mL round-bottom flask was charged with tert-butyl 3-(4-

cyanobenzyl)-4-(4-methoxybenzyl)-5-oxo-5,6,7,9-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrido[4,3-e]pyrimidine-8(4H)-carboxylate (400 mg, 0.761 mmol, 1.00 eq.), anisole (10 mL) and aluminium chloride (304 mg, 2.28 mmol, 3.00 eq.). The solution was stirred overnight at rt. The mixture was added to a mixture of di-tert-butyl dicarbonate (249 mg, 1.14 mmol, 1.50 eq.), trimethylamine (230 mg, 2.28 mmol, 3.00 eq.) and methanol (20 ml) at 0° C. The solution was stirred for 1 h at rt, and the reaction was quenched with water (50 mL). The mixture was extracted with ethyl acetate (3×50 mL). The organic layers were combined, washed with water (3×50 mL), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography, eluted with ethyl acetate:hexane (1:1) to afford tert-butyl 3-(4-cyanobenzyl)-5-oxo-5,6,7,9-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrido[4,3-e]pyrimidine-8(4H)-carboxylate (200 mg, 65% yield) as a yellow solid. LCMS (ESI, m/z): 406 $[M+H]^+$.

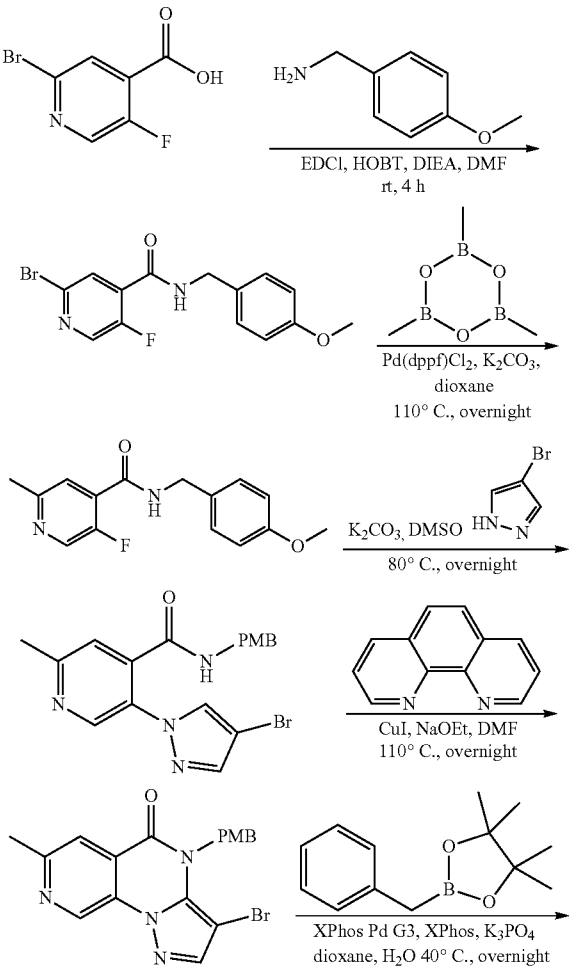
tert-butyl 3-(4-cyanobenzyl)-4-(4-(methylcarbamoyl)phenyl)-5-oxo-5,6,7,9-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrido[4,3-e]pyrimidine-8(4H)-carboxylate: A 40-mL vial was charged with tert-butyl 3-(4-cyanobenzyl)-5-oxo-5,6,7,9-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrido[4,3-e]pyrimidine-8(4H)-carboxylate (200 mg, 0.493 mmol, 1.00 eq.), 4-(methylcarbamoyl)phenylboronic acid (132 mg, 0.740 mmol, 1.50 eq.), pyridine (195 mg, 2.47 mmol, 5.00 eq.), copper(II) trifluoromethanesulfonate (178 mg, 0.493 mmol, 1.00 eq.) and N,N-dimethylformamide (10 mL). The solution was stirred for overnight at 60° C. under 02 atmosphere. The mixture was diluted with ethyl acetate (50 mL) and washed with water (3×50 mL). The organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography, eluted with ethyl acetate to afford tert-butyl 3-(4-cyanobenzyl)-4-(4-(methylcarbamoyl)phenyl)-5-oxo-5,6,7,9-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrido[4,3-e]pyrimidine-8(4H)-carboxylate (120 mg, 45% yield) as a yellow solid. LCMS (ESI, m/z): 539 $[M+H]^+$.

4-(3-(4-cyanobenzyl)-5-oxo-6,7,8,9-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrido[4,3-e]pyrimidin-4(5H)-yl)-N-methylbenzamide trifluoroacetic acid salt: A 50-mL round-bottom flask was charged with tert-butyl 3-(4-cyanobenzyl)-4-(4-(methylcarbamoyl)phenyl)-5-oxo-5,6,7,9-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrido[4,3-e]pyrimidine-8(4H)-carboxylate (120 mg, 0.223 mmol, 1.00 eq.), dichloromethane (20 mL) and trifluoroacetic acid (1 mL). The resulting solution was stirred for 2 h at rt and concentrated under reduced pressure to afford 4-(3-(4-cyanobenzyl)-5-oxo-6,7,8,9-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrido[4,3-e]pyrimidin-4(5H)-yl)-N-methylbenzamide trifluoroacetic acid salt (98.0 mg, crude) as a yellow solid. LCMS (ESI, m/z): 439 $[M-CF_3COOH+H]^+$

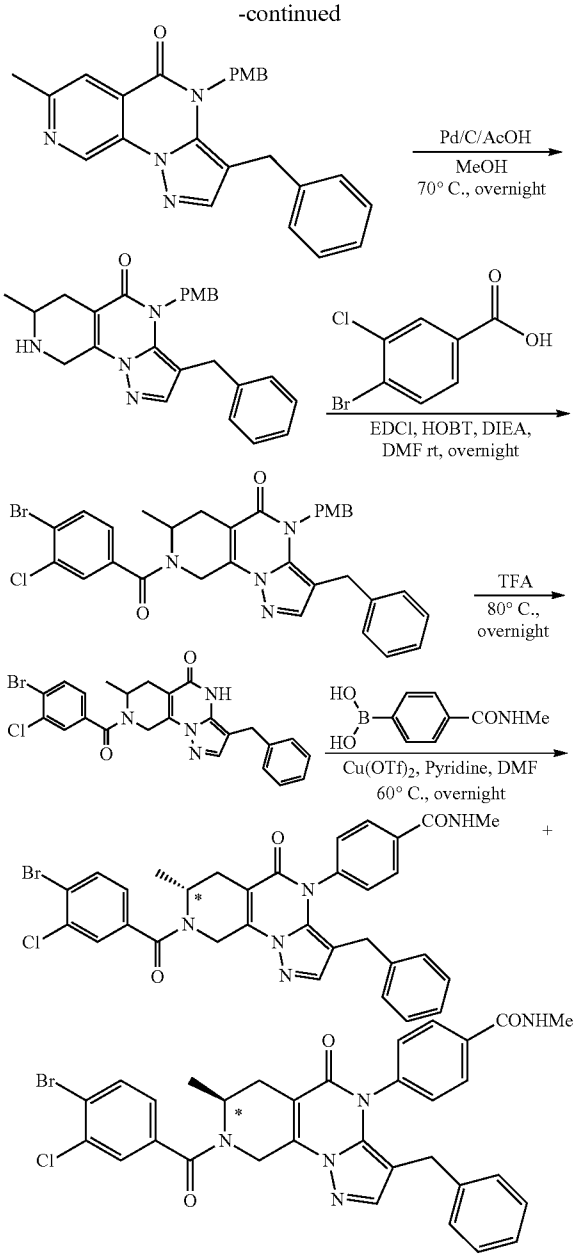
4-(8-(4-bromo-3-chlorobenzoyl)-3-(4-cyanobenzyl)-5-oxo-6,7,8,9-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrido[4,3-e]pyrimidin-4(5H)-yl)-N-methylbenzamide: A 40-mL vial was charged with 4-(3-(4-cyanobenzyl)-5-oxo-6,7,8,9-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrido[4,3-e]pyrimidin-4(5H)-yl)-N-methylbenzamide trifluoroacetic acid salt (63.2 mg, 0.114 mmol, 1.00 eq.), 4-bromo-3-chlorobenzoic acid (32.2 mg, 0.137 mmol, 1.20 eq.), O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate (65.0 mg, 0.171 mmol, 1.50 eq.), N,N-diisopropylethylamine (44.2 mg, 0.342 mmol, 3.00 eq.) and N,N-dimethylformamide (5 mL). The solution was stirred overnight at rt, and the reaction was quenched with water (50 mL). The mixture was extracted with ethyl acetate (3×50 mL). The organic layers were combined, washed with water (3×50 mL), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by preparative HPLC using the following gradient conditions: Column: Xselect CSH OBD Column 30×150 mm 5 μm; Mobile Phase A: Water (10 mmol/L NH_4HCO_3+0.1% $NH_3.H_2O$), Mobile Phase B: ACN; Flow rate: 60 mL/min; Gradient: 42% B to 62% B in 7 min to afford 4-(8-(4-bromo-3-chlorobenzoyl)-3-(4-cyanobenzyl)-5-oxo-6,7,8,9-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrido[4,3-e]pyrimidin-4(5H)-yl)-N-methylbenzamide (20.0 mg, 27% yield) as a white solid. LCMS (ESI, m/z): 655 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, Chloroform-d) δ 7.76 (m, 3H), 7.63 (s, 1H), 7.51-7.45 (m, 3H), 7.27 (m, 1H), 7.20 (d, J=8.3 Hz, 2H), 6.79 (d, J=7.9 Hz, 2H), 6.17 (d, J=5.2 Hz, 1H), 5.15 (m, 2H), 3.78 (m, 2H), 3.21 (s, 2H), 3.07 (d, J=4.7 Hz, 3H), 2.75 (br s, 2H).

Example 23

4-[(11R*)-5-benzyl-12-(4-bromo-3-chlorobenzoyl)-11-methyl-8-oxo-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-7-yl]-N-methylbenzamide (71) and 4-[(11S*)-5-benzyl-12-(4-bromo-3-chlorobenzoyl)-11-methyl-8-oxo-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-7-yl]-N-methylbenzamide (72)



-continued



2-bromo-5-fluoro-N-[(4-methoxyphenyl)methyl]pyridine-4-carboxamide: A 100 mL round-bottom flask was charged with 2-bromo-5-fluoropyridine-4-carboxylic acid (10.0 g, 45.5 mmol, 1.00 eq.), (4-methoxyphenyl)methanamine (3.43 g, 25.0 mmol, 1.10 eq.), N-(3-dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimide hydrochloride (13.1 g, 68.2 mmol, 1.50 eq.), 1-Hydroxybenzotriazole (9.21 g, 68.2 mmol, 1.50 eq.), N,N-diisopropylethylamine (17.6 g, 136 mmol, 3.00 eq.) and N,N-dimethylformamide (100 ml). The mixture was stirred for 4 h at rt, and the reaction was quenched with water (100 mL). The mixture was extracted with ethyl acetate (3×200 mL). The combined organic layers were washed with water (3×50 mL), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography, eluted with petroleum ether:ethyl acetate (1:1) to afford 2-bromo-5-fluoro-N-[(4-methoxyphenyl)methyl]pyridine-4-carboxamide (9.60 g, 62% yield) as an off-white oil. LCMS (ESI, m/z): 339 $[M+H]^+$.

5-fluoro-N-[(4-methoxyphenyl)methyl]-2-methylpyridine-4-carboxamide: A 250 mL round-bottom flask was charged with 2-bromo-5-fluoro-N-[(4-methoxyphenyl)methyl]pyridine-4-carboxamide (9.60 g, 28.3 mmol, 1.00 eq.), 2,4,6-trimethyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinane (8.53 g, 33.8 mmol, 1.20 eq., 50% in tetrahydrofuran), [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloropalladium(II) (4.14 g, 5.66 mmol, 0.200 eq.), potassium carbonate (11.7 g, 84.9 mmol, 3.00 eq.) and 1,4-dioxane (100 mL) at rt. The mixture was stirred for overnight at 110° C. under nitrogen atmosphere, and the reaction was quenched with water (100 mL). The mixture was extracted with ethyl acetate (3×300 mL). The organic layers were combined, washed with water (3×200 mL), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography, eluted with ethyl acetate to 5-fluoro-N-[(4-methoxyphenyl)methyl]-2-methylpyridine-4-carboxamide (6.90 g, 89% yield) as a light brown solid. LCMS (ESI, m/z): 275 $[M+H]^+$.

5-(4-bromo-1H-pyrazol-1-yl)-N-(4-methoxybenzyl)-2-methylisonicotinamide: A 250 mL round-bottom flask was charged with 5-fluoro-N-[(4-methoxyphenyl)methyl]-2-methylpyridine-4-carboxamide (6.00 g, 21.9 mmol, 1.00 eq.), dimethyl sulphoxide (60.0 mL), 4-bromopyrazole (3.54 g, 24.1 mmol, 1.10 eq.) and potassium carbonate (9.07 g, 65.6 mmol, 3.00 eq.) at rt. The mixture was stirred for overnight at 80° C. and diluted with water (100 mL). The mixture was extracted with ethyl acetate (3×100 mL). The organic layers were combined, washed with water (3×100 mL), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography, eluted with petroleum ether:ethyl acetate (1:1) to afford 5-(4-bromo-1H-pyrazol-1-yl)-N-(4-methoxybenzyl)-2-methylisonicotinamide (3.64 g, 41% yield) as a brown solid. LCMS (ESI, m/z): 401 $[M+H]^+$.

3-bromo-4-(4-methoxybenzyl)-7-methylpyrazolo[1,5-a]pyrido[4,3-e]pyrimidin-5(4H)-one: A 100 mL round-bottom flask was charged with 5-(4-bromo-1H-pyrazol-1-yl)-N-(4-methoxybenzyl)-2-methylisonicotinamide (3.64 g, 9.07 mmol, 1.00 eq.), phen (1.31 g, 7.26 mmol, 0.80 eq.), sodium ethoxide (3.09 g, 45.4 mmol, 5.00 eq.), cuprous iodide (0.690 g, 3.63 mmol, 0.40 eq.) and N,N-dimethylformamide (40 mL) at rt. The mixture was stirred for overnight at 110° C. under oxygen atmosphere, and the reaction was quenched with water (50 mL). The mixture was extracted with ethyl acetate (3×50 mL). The organic layers were combined, washed with water (3×50 mL), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography, eluted with ethyl acetate to afford 3-bromo-4-(4-methoxybenzyl)-7-methylpyrazolo[1,5-a]pyrido[4,3-e]pyrimidin-5(4H)-one (1.50 g, 41% yield) as an off-white solid. LCMS (ESI, m/z): 399 $[M+H]^+$.

5-benzyl-7-[(4-methoxyphenyl)methyl]-11-methyl-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0ˆ[2,6]]trideca-1(13),3,5,9,11-pentaen-8-one: A 100 mL round-bottom flask was charged with 5-bromo-7-[(4-methoxyphenyl)methyl]-11-methyl-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0ˆ[2,6]]trideca-1(13),3,5,9,11-pentaen-8-one (1.50 g, 3.76 mmol, 1.00 eq.), 2-benzyl-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (0.980 g, 4.49 mmol, 1.20 eq.), methanesulfonato(2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-tri-i-propyl-1,1'-biphenyl)(2'-amino-1,1'-biphenyl-2-yl)palladium(II) (0.320 g, 0.376 mmol, 0.10 eq.), 2-(dicyclohexylphosphino)-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (0.180 g, 0.376 mmol, 0.10 eq.), potassium phosphate (2.39 g, 0.0110 mmol, 3.00 eq.), 1,4-dioxane (15 mL) and water (20 mL). The mixture was stirred for overnight at 40° C. under nitrogen atmosphere, and the reaction was quenched with water (30 mL). The mixture was extracted with ethyl acetate (3×100 mL). The combined organic layers were washed with brine (2×40 mL), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography, eluted with

petroleum ether:ethyl acetate (1:1) to afford 5-benzyl-7-[(4-methoxyphenyl)methyl]-11-methyl-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(13),3,5,9,11-pentaen-8-one (950 mg, 61% yield) as a light yellow solid. LCMS (ESI, m/z): 411 $[M+H]^+$.

5-benzyl-7-[(4-methoxyphenyl)methyl]-11-methyl-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(13),3,5,9,11-pentaen-8-one: A 100 mL round-bottom flask was charged with 5-benzyl-7-[(4-methoxyphenyl)methyl]-11-methyl-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(13),3,5,9,11-pentaen-8-one (350 mg, 0.853 mmol, 1.00 eq.), methanol (10.0 mL), 10% Pd/C (45 g) and acetic acid (2.5 mL) at rt. The mixture was stirred for overnight at 70° C. under 3 atm hydrogen atmosphere. The solids were filtered off, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The mixture was diluted with water (10 mL) and acidified to pH to 8 with sat. sodium carbonate. The mixture was extracted with ethyl acetate (3×50 mL). The combined organic layers were washed with water (3×50 mL), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure to afford 5-benzyl-7-[(4-methoxyphenyl)methyl]-11-methyl-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-one (250 mg, crude) as an off-white solid. LCMS (ESI, m/z): 415 $[M+H]^+$.

5-benzyl-12-(4-bromo-3-chlorobenzoyl)-7-[(4-methoxyphenyl)methyl]-11-methyl-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-one: A 40 mL round-bottom flask was charged with 5-benzyl-7-[(4-methoxyphenyl)methyl]-11-methyl-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-one (250 mg, 0.603 mmol, 1.00 eq.), 4-bromo-3-chlorobenzoic acid (170 mg, 0.724 mmol, 1.20 eq.), N-(3-dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimide hydrochloride (173 mg, 0.905 mmol, 1.50 eq.), 1-hydroxybenzotriazole (122 mg, 0.905 mmol, 1.50 eq.), N,N-diisopropylethylamine (234 mg, 1.81 mmol, 3.00 eq.) and N,N-dimethylformamide (5 mL). The mixture was stirred for overnight at rt, and the reaction was quenched with water (10 mL). The mixture was extracted with ethyl acetate (3×40 mL). The organic layers were combined were washed with water (3×50 mL), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by Prep-TLC (petroleum ether:ethyl acetate=1:1) to afford 5-benzyl-12-(4-bromo-3-chlorobenzoyl)-7-[(4-methoxyphenyl)methyl]-11-methyl-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-one (200 mg, 52% yield) as a light brown solid. LCMS (ESI, m/z): 631 $[M+H]^+$.

5-benzyl-12-(4-bromo-3-chlorobenzoyl)-7-[(4-methoxyphenyl)methyl]-11-methyl-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-one: A 40 mL round-bottom flask was charged with 5-benzyl-12-(4-bromo-3-chlorobenzoyl)-7-[(4-methoxyphenyl)methyl]-11-methyl-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-one (200 mg, 0.316 mmol, 1.00 eq.) and trifluoroacetaldehyde (5 mL) at rt. The mixture was stirred for overnight at 80° C. and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by Prep-TLC (petroleum ether:ethyl acetate=1:1) to afford 5-benzyl-12-(4-bromo-3-chlorobenzoyl)-11-methyl-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-one (135 mg, 83% yield) as a light brown solid. LCMS (ESI, m/z): 511 $[M+H]^+$.

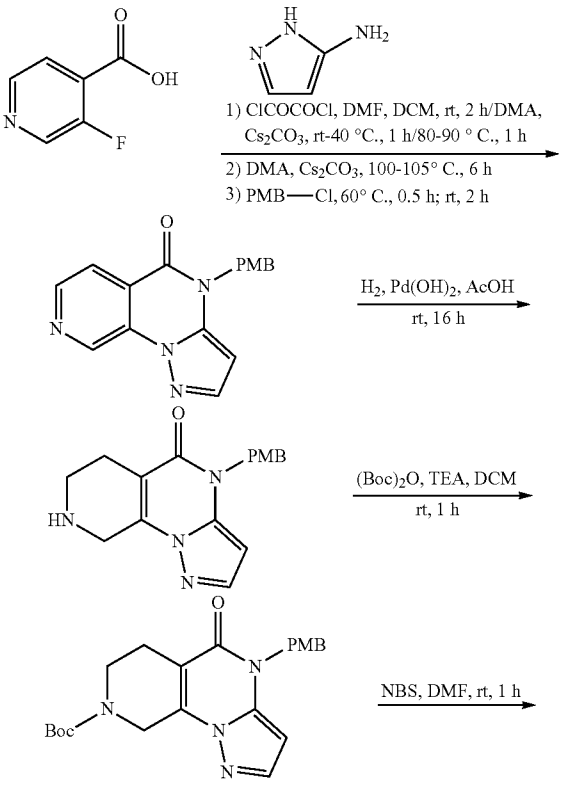
5-benzyl-12-(4-bromo-3-chlorobenzoyl)-7-[(4-methoxyphenyl)methyl]-11-methyl-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-one: A 100 mL round-bottom flask was charged with 5-benzyl-12-(4-bromo-3-chlorobenzoyl)-11-methyl-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-one (135 mg, 0.264 mmol, 1.00 eq.), 4-(methylcarbamoyl)phenylboronic acid (51.9 mg, 0.290 mmol, 1.10 eq.), copper(II) trifluoromethanesulfonate (95.4 mg, 0.264 mmol, 1.00 eq.), pyridine (62.6 mg, 0.791 mmol, 3.00 eq.) and N,N-dimethylformamide (10 mL) at rt. The mixture was stirred for overnight at 60° C. under oxygen atmosphere, and the reaction was quenched with water (20 mL). The mixture was extracted with ethyl acetate (3×50 mL). The organic layers were combined were washed with water (3×50 mL), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by Prep-TLC (petroleum ether:ethyl acetate=1:1) to afford the crude product. The crude product was purified by pre-Chiral-HPLC with the following conditions: Column: CHIRALPAK IA, 2×25 cm, 5 μm; Mobile Phase A: Hex:DCM=3:1 (0.5% 2M NH_3-MeOH)—HPLC, Mobile Phase B: EtOH—HPLC; Flow rate: 15 mL/min; Gradient: 50% B to 50% B in 14 min to afford the two enantiomers.

First enantiomer: 4-[(11R*)-5-benzyl-12-(4-bromo-3-chlorobenzoyl)-11-methyl-8-oxo-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-7-yl]-N-methylbenzamide (71) (16.2 mg, 10% yield, the first peak) as a white solid. LCMS (ESI, m/z): 644 $[M+H]^+$, 100% ee. ^1H NMR (300 MHz, Chloroform-d) δ 7.85-7.70 (m, 3H), 7.62-7.42 (m, 2H), 7.32-7.29 (m, 1H), 7.25-7.11 (m, 5H), 6.80-6.66 (m, 2H), 6.20 (d, J=5.1 Hz, 1H), 5.85 (br, 1H), 4.62-4.32 (m, 2H), 3.15-3.02 (m, 5H), 2.89-2.60 (m, 2H), 1.41-1.27 (m, 3H).

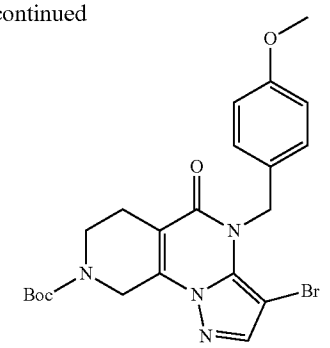
Second enantiomer: 4-[(11S*)-5-benzyl-12-(4-bromo-3-chlorobenzoyl)-11-methyl-8-oxo-2,3,7,12-tetraazatricyclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-7-yl]-N-methylbenzamide (72) (24.2 mg, 14% yield, the second peak) as a white solid. LCMS (ESI, m/z): 644 $[M+H]^+$, 100% ee. ^1H NMR (300 MHz, Chloroform-d) δ 7.85-7.70 (m, 3H), 7.62-7.42 (m, 2H), 7.32-7.29 (m, 1H), 7.25-7.11 (m, 5H), 6.80-6.66 (m, 2H), 6.20 (d, J=5.1 Hz, 1H), 5.85 (br, 1H), 4.62-4.32 (m, 2H), 3.15-3.02 (m, 5H), 2.89-2.60 (m, 2H), 1.41-1.27 (m, 3H).

Example 24

Alternative Synthesis of the Intermediate tert-butyl 3-bromo-4-(4-methoxybenzyl)-5-oxo-5,6,7,9-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrido[4,3-e]pyrimidine-8(4H)-carboxylate



-continued



4-(4-methoxy benzyl)pyrazolo[1,5-a]pyrido[4,3-e]pyrimidin-5(4H)-one: 3-Fluoropyridine-4-carboxylic acid (100 g, 0.708 mol, 1.00 eq.) and N,N-dimethylformamide (2.00 mL, 0.0258 mol, 0.04 eq.) was added to dichloromethane (1.00 L), oxalyl chloride (135 g, 1.06 mol, 1.50 eq.) was dropped into slowly at rt. The solution was stirred for 2 h at rt, and then concentrated under reduced pressure to afford the acyl chloride. 2H-pyrazol-3-amine (76.6 g, 0.921 mol, 1.30 eq.) and cesium carbonate (462 g, 1.41 mol, 2.00 eq.) were added to N,N-dimethylacetamide (1.00 L). The acyl chloride which was suspended in N,N-dimethylacetamide (1.00 L) was added in portions at below 40° C. The solution was stirred for 1 h at rt, and for additional 1 h at 80-90° C. Cesium carbonate (231 g, 0.708 mol, 1.00 eq.) was added to mixture, and the mixture was stirred for 1 h at 100-105° C. Another batch of cesium carbonate (231 g, 708 mol, 1.00 eq.) was added, and the mixture was stirred for an additional 5 h at 100-105° C. The mixture was then cooled to 60° C. and used in the next step directly. 4-Methoxybenzyl chloride (66.1 g, 0.422 mol, 0.60 eq.), cesium carbonate (115 g, 0.352 mmol, 0.50 eq.) were added to the mixture. The solution was stirred for 0.5 h at 60° C., and for an additional 2 h at rt. The solids were filtered off, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in ethyl acetate (3 L), washed with water (2×2 L). The organic layer was dried by Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. The solids were washed with ethyl acetate and dried to afford product 4-(4-methoxy benzyl)pyrazolo [1,5-a]pyrido[4,3-e]pyrimidin-5(4H)-one (40 g, 19% yield) as a white solid. LCMS (ESI, m/z): 307 $[M+H]^+$.

4-(4-methoxybenzyl)-6,7,8,9-tetrahydropyrazolo[1,5-a] pyrido[4,3-e]pyrimidin-5(4H)-one acetate: A 2-L 3-necked round-bottom flask, was charged with 4-(4-methoxybenzyl) pyrazolo[1,5-a]pyrido[4,3-e]pyrimidin-5(4H)-one (104 g, 0.340 mmol, 1.00 eq.), acetic acid (1.20 L), $Pd(OH)_2/C$ (23.8 g). The solution was stirred under 3 atm of H_2 at rt for 16 h. The solids were filtered off, and the filtrate was concentrated under reduced pressure to afford 4-(4-methoxybenzyl)-6,7,8,9-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrido[4,3-e]pyrimidin-5(4H)-one acetate (130 g, crude) as a brown oil. LCMS (ESI, m/z): 311 $[M+H]^+$.

tert-butyl 4-(4-methoxybenzyl)-5-oxo-5,6,7,9-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrido[4,3-e]pyrimidine-8(4H)-carboxylate: A 2-L round-bottom flask were charged with 4-(4-methoxybenzyl)-6,7,8,9-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrido[4,3-e]pyrimidin-5(4H)-one acetate (130 g, 0.419 mol, 1.00 eq.), dichloromethane (1.30 L), triethylamine (126 g, 1.24 mol, 2.97 eq.), di-tert-butyl dicarbonate (100 g, 0.458 mol, 1.09 eq.) was added at 0° C. The mixture was stirred for 1 h at rt. The solution was washed with water (1 L), and sat. aq. $NaHCO_3$(0.2 L), dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. The resulting oil was washed with $PE:Et_2O$ (300 mL, 1:1). The solids were collected by filtration to afford tert-butyl 4-(4-methoxybenzyl)-5-oxo-5,6,7,9-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrido[4,3-e] pyrimidine-8(4H)-carboxylate (116 g, 67% yield) as a brown solid. LCMS (ESI, m/z): 411 $[M+H]^+$.

tert-butyl 3-bromo-4-(4-methoxybenzyl)-5-oxo-5,6,7,9-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrido[4,3-e]pyrimidine-8(4H)-carboxylate: A 2-L round-bottom flask was charged with tert-butyl 4-(4-methoxybenzyl)-5-oxo-5,6,7,9-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrido[4,3-e]pyrimidine-8 (4H)-carboxylate (116 g, 283 mmol, 1.00 eq.), N,N-dimethylformamide (1.20 L) and N-bromosuccinimide (50.3 g, 283 mmol, 1 eq.) at 0° C. The solution was stirred for 1 h at rt, and the reaction was quenched with water (6 L) with stirring. The solids were collected by filtration and dried to afford tert-butyl 3-bromo-4-(4-methoxybenzyl)-5-oxo-5,6,7,9-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrido[4,3-e]pyrimidine-8(4H)-carboxylate (120 g, 87%) of) as a white solid. LCMS: (ESI, m/z): 489 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.96 (s, 1H), 7.15 (d, J=8.7 Hz, 2H), 6.88 (d, J=8.7 Hz, 2H), 5.47 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.61 (t, J=5.7 Hz, 2H), 2.47 (s, 2H), 1.44 (s, 9H).

Example 25

Synthesis of Compounds 14, 15, 19-23, 26-28, 30, 31, 33, 34, 36-42, 44-70, 73-91

Compounds 14, 15, 19-23, 26-28, 30, 31, 33, 34, 36-42, 44-70, 73-91 provided in Table A were synthesized using the intermediates and/or protocols of Examples 1-24, using methods and conditions known to those skilled in the art.

TABLE A

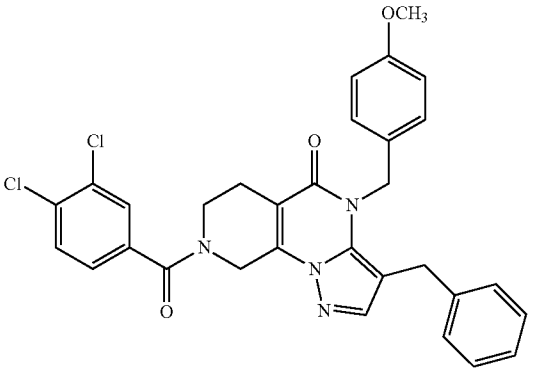
Compound	Cmpd No.	Name	^1H NMR	$[M+1]^+$
	14	5-benzyl-12-(3,4-dichlorobenzoyl)-7-[(4-methoxyphenyl) methyl]-2,3,7,12-tetrazatricyclo [7.4.0.0^2,6] trideca-1(9),3,5-trien-8-one	(400 MHz, Chloroform-d) δ 7.62-7.35 (m, 3H), 7.35-7.28 (m, 3H), 7.27-7.26 (m, 1H), 7.03-6.87 (m, 4H), 6.87-6.85 (m, 2H), 5.14-4.84 (m, 4H), 3.97-3.72 (m, 7H), 2.74 (s, 2H).	573.1

TABLE A-continued

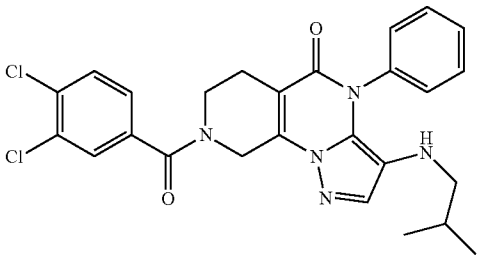
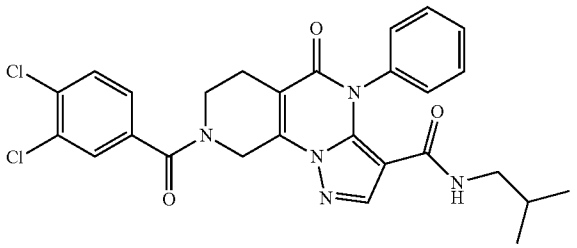
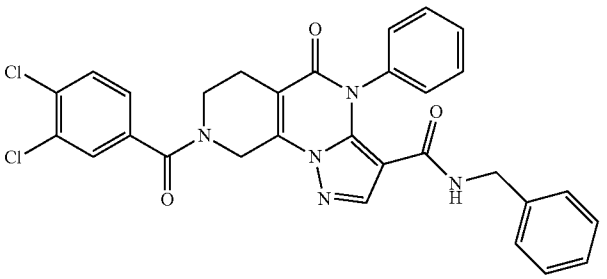
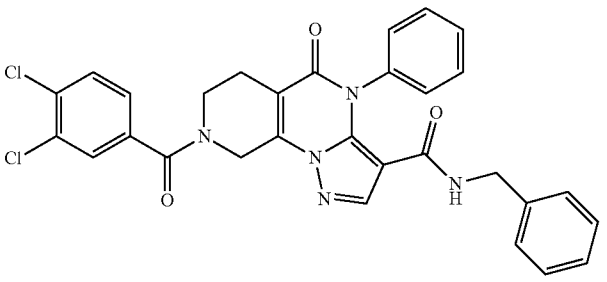
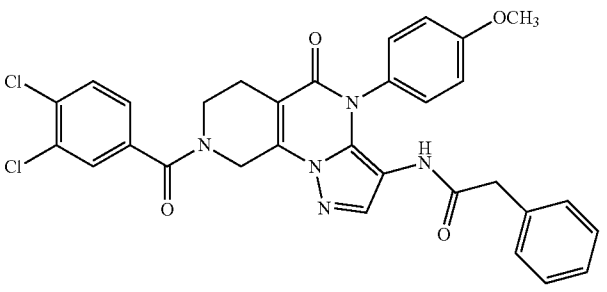
Compound	Cmpd No.	Name	^{1}H NMR	$[M + 1]^+$
	15	12-(3,4-dichlorobenzoyl)-5-(isobutylamino)-7-phenyl-2,3,7,12-tetrazatricyclo [7.4.0.0^2,6] trideca-1(9),3,5-trien-8-one	(400 MHz, Chloroform-d) δ 7.71-7.45 (m, 6H), 7.45-7.38 (m, 2H), 7.38-7.30 (m, 1H), 5.40-4.57 (m, 2H), 4.33-3.40 (m, 2H), 2.90-2.60 (m, 2H), 2.60-2.38 (m, 2H), 1.51-1.40 (m, 1H), 0.65 (d, J = 6.4 Hz, 6H).	510.05
	19	12-(3,4-dichlorobenzoyl)-N-isobutyl-8-oxo-7-phenyl-2,3,7,12-tetrazatricyclo [7.4.0.0^2,6] trideca-1(9),3,5-triene-5-carboxamide	(400 MHz, DMSO-d6) δ 8.01-7.70 (m, 3H), 7.70-7.50 (m, 2H), 7.50-7.38 (m, 3H), 7.38-7.18 (m, 2H), 5.21-4.40 (m, 2H), 4.20-3.45 (m, 2H), 2.55 (s, 2H), 2.40 (s, 2H), 1.55-1.29 (m, 1H), 0.71 (d, J = 5.6 Hz, 6H).	538.05
	20	N-benzyl-12-(3,4-dichlorobenzoyl)-8-oxo-7-phenyl-2,3,7,12-tetrazatricyclo [7.4.0.0^2,6] trideca-1(9),3,5-triene-5-carboxamide	(400 MHz, DMSO-d6) δ 8.28-8.09 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.93-7.74 (m, 2H), 7.66-7.49 (m, 1H), 7.49-7.39 (m, 3H), 7.39-7.24 (m, 5H), 7.24-6.92 (m, 2H), 5.25-4.60 (m, 2H), 4.09-3.73 (m, 3H), 3.63 (s, 1H), 2.58 (s, 2H).	572.1
	21	N-[12-(3,4-dichlorobenzoyl)-7-(4-methoxyphenyl)-8-oxo-2,3,7,12-tetrazatricyclo [7.4.0.0^2,6] trideca-1(9),3,5-trien-5-yl]acetamide	(400 MHz, DMSO-d6) δ 8.35 (s, 1H), 7.79-7.77 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.52 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 7.15 (s, 2H), 7.02 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.97 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 3.95 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.60 (s, 1H), 2.55 (s, 2H), 1.36 (s, 3H).	526.2
	22	N-[12-(3,4-dichlorobenzoyl)-7-(4-methoxyphenyl)-8-oxo-2,3,7,12-tetrazatricyclo [7.4.0.0^2,6] trideca-1(9),3,5-trien-5-yl]-2-methyl-propanamide	(400 MHz, DMSO-d6) δ 8.19 (s, 1H), 7.79-7.77 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.60-7.40 (m, 1H), 7.16 (s, 2H), 6.98 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.05-4.75 (m, 2H), 3.90 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.60 (s, 1H), 2.55 (s, 2H), 1.87 (s, 1H), 0.73 (s, 6H).	554.25

TABLE A-continued

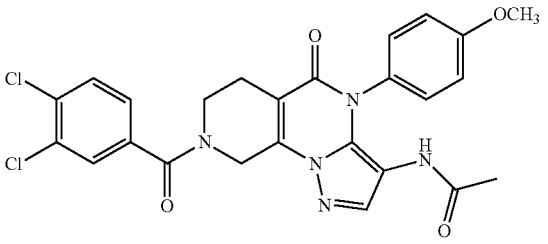
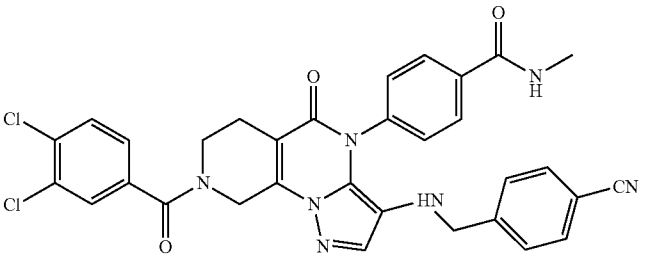
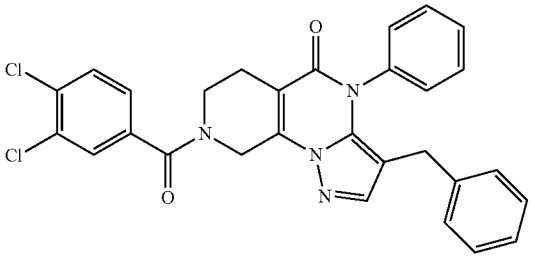
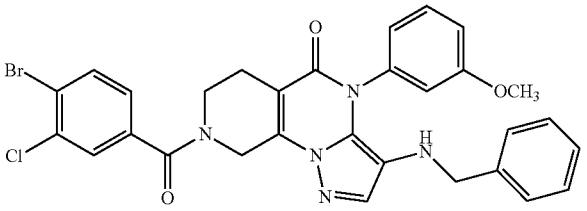
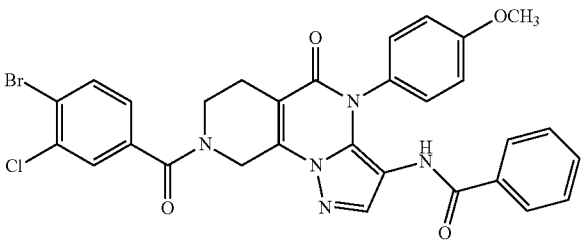
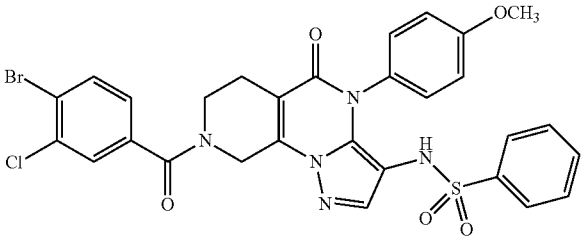
Compound	Cmpd No.	Name	^{1}H NMR	[M + 1]$^+$
	23	N-[12-(3,4-dichlorobenzoyl)-7-(4-methoxyphenyl)-8-oxo-2,3,7,12-tetrazatricyclo [7.4.0.0 2,6] trideca-1(9),3,5-trien-5-yl]-2-phenyl-acetamide	(400 MHz, DMSO-d6) δ 8.51 (s, 1H), 7.89-7.75 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.53 (d, J = 19.2 Hz, 1H), 7.27-7.19 (m, 5H), 7.02 (d, J = 8.9 Hz, 4H), 4.97-4.75 (m, 2H), 3.90 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.60 (s, 1H), 2.93 (s, 2H), 2.55 (s, 2H).	602.25
	26	N-[12-(3,4-dichlorobenzoyl)-7-(4-methoxyphenyl)-8-oxo-2,3,7,12-tetrazatricyclo [7.4.0.0 2,6] trideca-1(9),3,5-trien-5-yl] methanesulfonamide	(400 MHz, Chloroform-d) δ 7.78 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.34 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.11 (br, 2H), 4.79 (s, 1H), 3.88 (s, 4H), 3.74 (br, 1H), 2.74-2.67 (m, 5H).	562.2
	27	5-benzyl-12-(3,4-dichlorobenzoyl)-7-phenyl-2,3,7,12-tetrazatricyclo [7.4.0.0 2,6] trideca-1(9),3,5-trien-8-one	(300 MHz, DMSO-d6) δ 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.61-7.43 (m, 5H), 7.33 (s, 2H), 7.15 (d, J = 7.5 Hz, 3H), 6.75 (s, 2H), 5.11-4.70 (m, 2H), 4.01-3.55 (m, 2H), 2.94 (s, 2H), 2.57 (s, 2H).	529.25
	28	5-(benzylamino)-12-(4-bromo-3-chloro-benzoyl)-7-(3-methoxyphenyl)-2,3,7,12-tetrazatricyclo [7.4.0.0 2,6] trideca-1(9),3,5-trien-8-one	(300 MHz, Chloroform-d) δ 7.74 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.44 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.26 (s, 4H), 7.04 (d, J = 7.8 Hz, 3H), 6.99-6.90 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 3.86 (m, 7H), 2.75 (s, 2H).	618.20; 620.20
	30	N-[12-(4-bromo-3-chloro-benzoyl)-7-(4-methoxyphenyl)-8-oxo-2,3,7,12-tetrazatricyclo [7.4.0.0 2,6] trideca-1(9),3,5-trien-5-yl] benzamide	(400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.84 (s, 1H), 7.98-7.63 (m, 3H), 7.54-7.25 (m, 6H), 7.16 (s, 2H), 6.77 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.89 (m, 2H), 3.76 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 2.56 (s, 2H).	632.00; 634.00
	31	N-[12-(4-bromo-3-chloro-benzoyl)-7-(4-methoxyphenyl)-8-oxo-2,3,7,12-tetrazatricyclo [7.4.0.0 2,6] trideca-1(9),3,5-trien-5-yl] benzenesulfonamide	(400 MHz, Chloroform-d) δ ppm 7.73 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.65-7.44 (m, 7H), 7.23 (s, 1H), 6.99-6.93 (m, 2H), 6.92-6.85 (m, 2H), 5.09 (s, 2H), 4.79 (s, 1H), 3.89-3.71 (m, 5H), 2.69 (s, 2H).	668.00; 670.00

TABLE A-continued

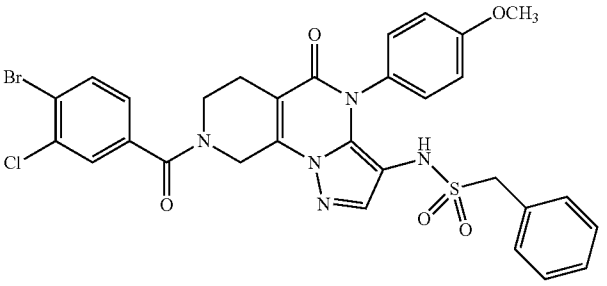
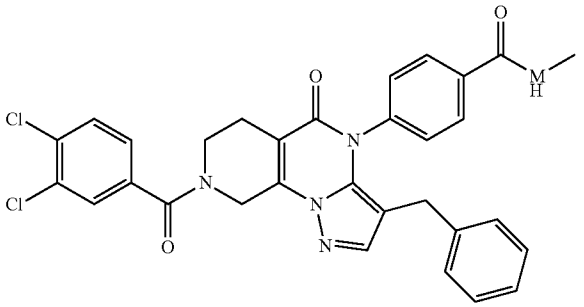
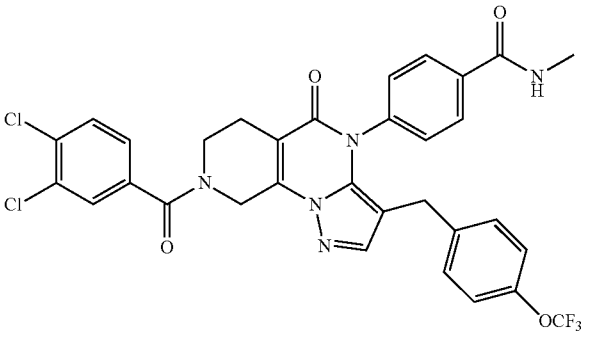
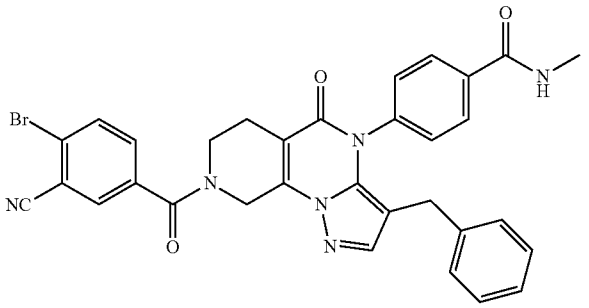
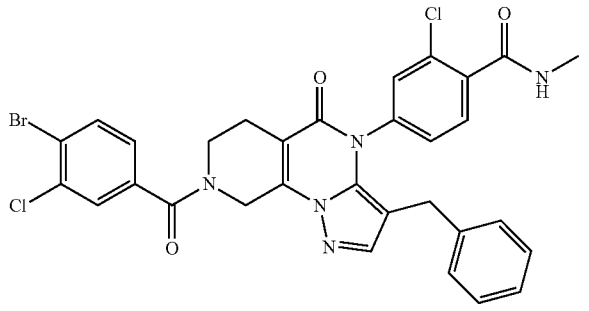
Compound	Cmpd No.	Name	^{1}H NMR	[M + 1]$^+$
	33	N-[12-(4-bromo-3-chloro-benzoyl)-7-(4-methoxyphenyl)-8-oxo-2,3,7,12-tetrazatricyclo [7.4.0.0 2,6] trideca-1(9),3,5-trien-5-yl]-1-phenyl-methanesulfonamide	(400 MHz, Chloroform-d) δ ppm 7.73 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.42-7.34 (m, 3H), 7.29 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.26-7.15 (m, 4H), 7.07-7.01 (m, 2H), 4.95 (m, 2H), 4.60 (s, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.91-3.61 (m, 5H), 2.73 (s, 2H).	682.05; 684.05
	34	4-[5-benzyl-12-(3,4-dichlorobenzoyl)-8-oxo-2,3,7,12-tetrazatricyclo [7.4.0.0 2,6] trideca-1(9),3,5-trien-7-yl]-N-methyl-benzamide	(300 MHz, Chloroform-d) δ ppm 7.81-7.71 (m, 2H), 7.68-7.54 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.36 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.27-7.20 (m, 2H), 7.18-7.11 (m, 3H), 6.70 (s, 2H), 6.22 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.15-2.98 (m, 5H), 2.75 (s, 2H).	586.0; 588.0
	36	4-[12-(3,4-dichlorobenzoyl)-8-oxo-5-[[4-(trifluoromethoxy) phenyl] methyl]-2,3,7,12-tetrazatricyclo [7.4.0.0 2,6] trideca-1(9),3,5-trien-7-yl]-N-methyl-benzamide	(300 MHz, Chloroform-d) δ 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.65 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.17 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.29-4.70 (m, 2H), 4.27-3.53 (m, 2H), 3.14 (s, 2H), 3.02 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.73 (s, 2H).	670
	37	4-[5-benzyl-12-(4-bromo-3-cyano-benzoyl)-8-oxo-2,3,7,12-tetrazatricyclo [7.4.0.0 2,6] trideca-1(9),3,5-trien-7-yl]-N-methyl-benzamide	(300 MHz, Chloroform-d) δ ppm 7.89-7.71 (m, 4H), 7.66-7.37 (m, 2H), 7.27-7.21 (m, 2H), 7.20-7.10 (m, 3H), 6.70 (s, 2H), 6.17 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 5.01 (m, 2H), 3.90 (m, 2H), 3.18-2.97 (m, 5H), 2.76 (s, 2H).	621.05; 623.05
	38	4-[5-benzyl-12-(4-bromo-3-chloro-benzoyl)-8-oxo-2,3,7,12-tetrazatricyclo [7.4.0.0 2,6] trideca-1(9),3,5-trien-7-yl]-2-chloro-N-methyl-benzamide	(300 MHz, Chloroform-d) δ ppm 7.73 (dd, J = 17.2, 8.1 Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.27-7.11 (m, 6H), 6.71 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 6.25-6.14 (m, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.23 (m, 2H), 3.08 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.74 (s, 2H).	664.1

TABLE A-continued

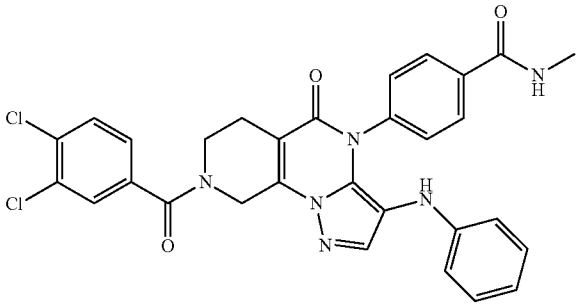
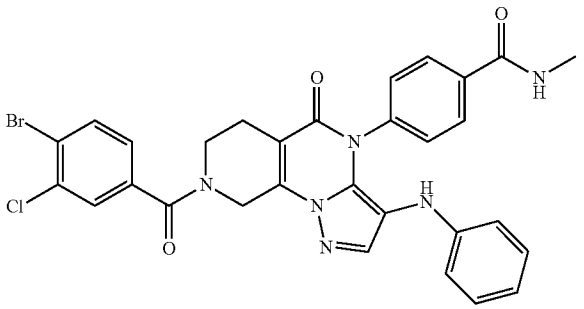
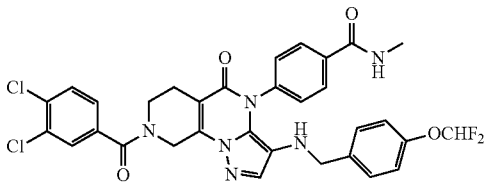
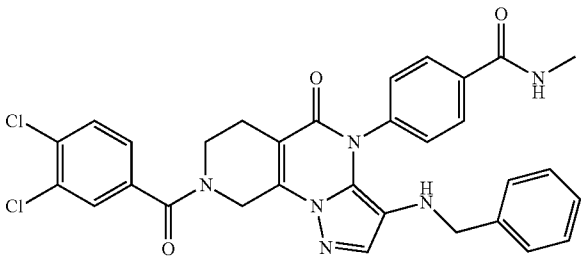
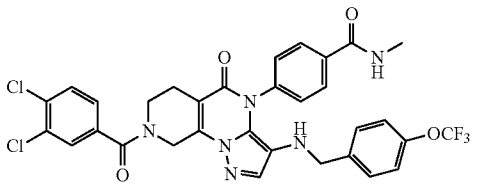
Compound	Cmpd No.	Name	^{1}H NMR	[M + 1]$^+$
	39	4-[5-anilino-12-(3,4-dichlorobenzoyl)-8-oxo-2,3,7,12-tetrazatricyclo [7.4.0.0 2,6] trideca-1(9),3,5-trien-7-yl]-N-methyl-benzamide	(400 MHz, Chloroform-d) δ 7.83-7.50 (m, 5H), 7.35 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.96 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 6.67 (dd, J = 7.9, 6.6 Hz, 1H), 6.09 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.00 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.05 (br, 2H), 4.00-3.70 (m, 3H), 3.01 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.74 (s, 2H).	587.1
	40	4-[5-anilino-12-(4-bromo-3-chloro-benzoyl)-8-oxo-2,3,7,12-tetrazatricyclo [7.4.0.0 2,6] trideca-1(9),3,5-trien-7-yl]-N-methyl-benzamide	(400 MHz, Chloroform-d) δ 7.83-7.51 (m, 5H), 7.30-7.20 (br, 1H), 7.21-7.11 (m, 2H), 7.02-6.87 (m, 2H), 6.74-6.60 (m, 1H), 6.09 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 5.99 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.04 (m, 2H), 3.82 (m, 2H), 3.01 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.74 (s, 2H).	631.10; 633.10
	41	4-[12-(3,4-dichlorobenzoyl)-5-[[4-(difluoromethoxy) phenyl] methylamino]-8-oxo-2,3,7,12-tetrazatricyclo [7.4.0.0 2,6] trideca-1(9),3,5-trien-7-yl]-N-methyl-benzamide	(400 MHz, Chloroform-d) δ 7.92-7.86 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.49-7.36 (m, 3H), 7.33 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.98 (q, J = 8.5 Hz, 4H), 6.50 (m, 1H), 6.11 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.96 (m, 2H), 3.80 (s, 4H), 3.05 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.72 (s, 2H), 1.74 (s, 1H).	667.1
	42	4-[5-(benzylamino)-12-(3,4-dichlorobenzoyl)-8-oxo-2,3,7,12-tetrazatricyclo [7.4.0.0 2,6] trideca-1(9),3,5-trien-7-yl]-N-methyl-benzamide	(400 MHz, Chloroform-d) δ 7.92-7.84 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.51-7.37 (m, 3H), 7.33 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.5 Hz, 3H), 6.96 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 6.08 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.95 (m, 2H), 3.83 (s, 4H), 3.04 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.72 (s, 2H), 1.71 (s, 1H).	601.15
	44	4-[12-(3,4-dichlorobenzoyl)-8-oxo-5-[[4-(trifluoromethoxy) phenyl] methylamino]-2,3,7,12-tetrazatricyclo [7.4.0.0 2,6] trideca-1(9),3,5-trien-7-yl]-N-methyl-benzamide	(300 MHz, Chloroform-d) δ 7.93 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.71-7.51 (m, 2H), 7.50-7.30 (m, 4H), 7.12 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.19 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 5.30-4.60 (m, 2H), 4.20-3.60 (m, 4H), 3.07 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.74 (s, 2H), 1.81 (m, 1H).	685

TABLE A-continued

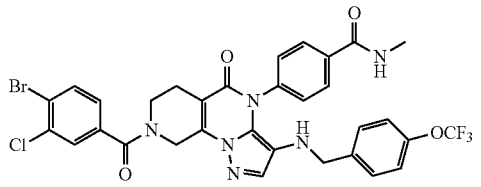
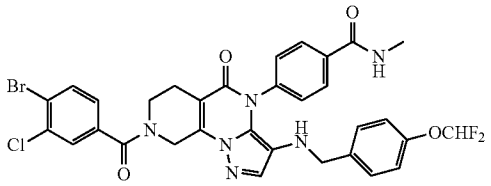
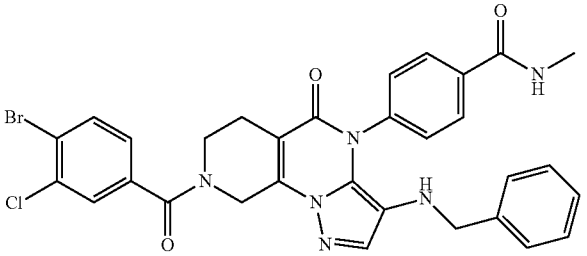
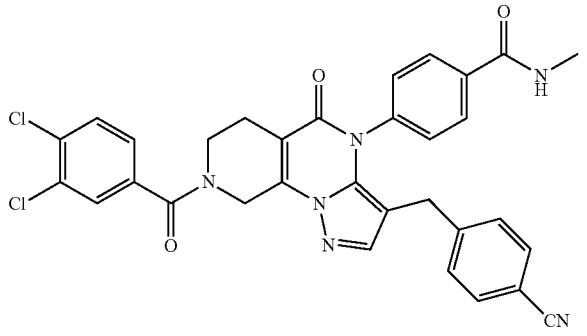
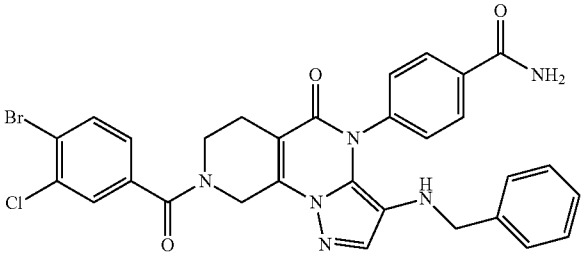
Compound	Cmpd No.	Name	^{1}H NMR	[M + 1]$^+$
	45	4-[12-(4-bromo-3-chloro-benzoyl)-8-oxo-5-[[4-(trifluoromethoxy) phenyl] methylamino]-2,3,7,12-tetrazatricyclo [7.4.0.0 2,6] trideca-1(9),3,5-trien-7-yl]-N-methyl-benzamide	(400 MHz, Chloroform-d) δ 7.96-7.85 (m, 2H), 7.72 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.51-7.36 (m, 3H), 7.23 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.99 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.17 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.20-4.60 (m, 2H), 4.20-3.60 (m, 4H), 3.05 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.72 (s, 2H).	729.20; 731.20
	46	4-[12-(4-bromo-3-chloro-benzoyl)-5-[[4-(difluoromethoxy) phenyl] methylamino]-8-oxo-2,3,7,12-tetrazatricyclo [7.4.0.0 2,6] trideca-1(9),3,5-trien-7-yl]-N-methyl-benzamide	(400 MHz, Chloroform-d) δ 7.89 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.42 (d, J = 8.3 Hz, 3H), 7.24 C 7.18 (m, 1H), 6.97 (m, 4H), 6.49 (m, 1H), 6.18 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.20-4.60 (m, 2H), 4.20-3.60 (m, 4H), 3.04 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.71 (s, 2H)	711.20; 713.20
	47	4-[5-(benzylamino)-12-(4-bromo-3-chloro-benzoyl)-8-oxo-2,3,7,12-tetrazatricyclo [7.4.0.0 2,6] trideca-1(9),3,5-trien-7-yl]-N-methyl-benzamide	(400 MHz, Chloroform-d) δ 7.93-7.84 (m, 2H), 7.72 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.51-7.34 (m, 3H), 7.25-7.17 (m, 4H), 6.97 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 6.11 (s, 1H), 5.20-4.80 (m, 2H), 4.20-3.60 (s, 4H), 3.04 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.71 (s, 2H).	645.20; 647.20
	48	4-[5-[(4-cyanophenyl) methyl]-12-(3,4-dichlorobenzoyl)-8-oxo-2,3,7,12-tetrazatricyclo [7.4.0.0 2,6] trideca-1(9),3,5-trien-7-yl]-N-methyl-benzamide	(400 MHz, Chloroform-d) δ 7.76-7.70 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.21-7.13 (m, 2H), 6.76 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.19 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 5.03 (m, 2H), 3.87 (m, 2H), 3.18 (s, 2H), 3.04 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.73 (s, 2H).	611.15
	49	4-[5-(benzylamino)-12-(4-bromo-3-chloro-benzoyl)-8-oxo-2,3,7,12-tetrazatricyclo [7.4.0.0 2,6] trideca-1(9),3,5-trien-7-yl] benzamide	(400 MHz, DMSO-d6) δ 8.11 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.89 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.82-7.59 (m, 2H), 7.46 (m, 4H), 7.16 (m, 3H), 6.91 (m, 2H), 4.81-5.02 (m, 2H), 3.92-3.53 (m, 4H), 2.55 (m, 3H).	631.05; 633.05

TABLE A-continued

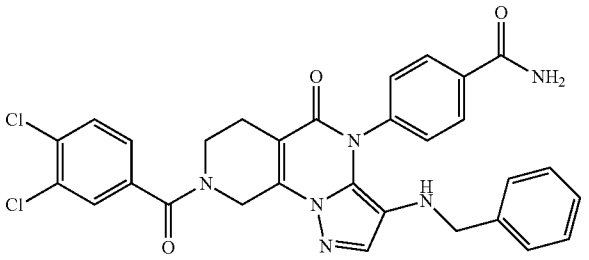
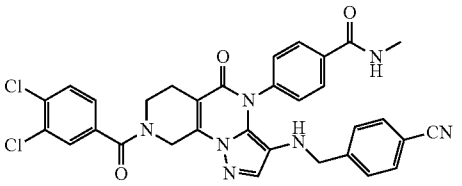
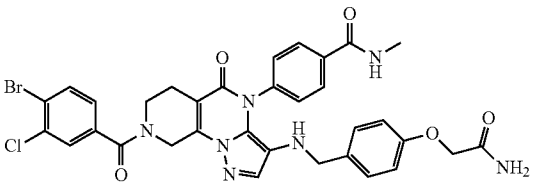
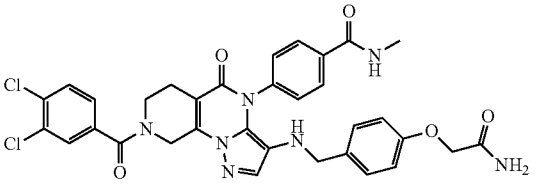
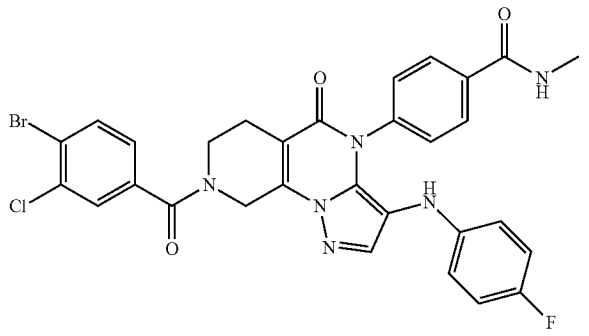
Compound	Cmpd No.	Name	^{1}H NMR	[M + 1]$^+$
	50	4-[5-(benzylamino)-12-(3,4-dichlorobenzoyl)-8-oxo-2,3,7,12-tetrazatricyclo [7.4.0.0 2,6] trideca-1(9),3,5-trien-7-yl] benzamide	(400 MHz, DMSO-d6) δ 8.12 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.85-7.72 (m, 2H), 7.57 (m, 5H), 7.16 (s, 3H), 6.91 (s, 2H), 4.81 (m, 2H), 3.89 (s, 1H), 3.73-3.53 (m, 3H), 2.55	587.15
	51	4-[5-[(4-cyanophenyl) methylamino]-12-(3,4-dichlorobenzoyl)-8-oxo-2,3,7,12-tetrazatricyclo [7.4.0.0 2,6] trideca-1(9),3,5-trien-7-yl]-N-methyl-benzamide	(300 MHz, Chloroform-d) δ 7.95 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.68-7.52 (m, 4H), 7.48 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.36 (s, 1H), 5.20-4.70 (m, 2H), 4.20-3.50 (m, 4H), 3.08 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.74 (s, 2H).	626.1
	52	4-[5-[[4-(2-amino-2-oxo-ethoxy) phenyl] methylamino]-12-(4-bromo-3-chloro-benzoyl)-8-oxo-2,3,7,12-tetrazatricyclo [7.4.0.0 2,6] trideca-1(9),3,5-trien-7-yl]-N-methyl-benzamide	(300 MHz, Chloroform-d) δ 7.92 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.46 (m, 3H), 7.25 (s, 1H), 6.96 (s, 2H), 6.81 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.72 (s, 1H), 5.20-4.70 (m, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.10-3.70 (m, 4H), 3.08 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.74 (s, 2H).	720.1
	53	4-[5-[[4-(2-amino-2-oxo-ethoxy) phenyl] methylamino]-12-(3,4-dichlorobenzoyl)-8-oxo-2,3,7,12-tetrazatricyclo [7.4.0.0 2,6] trideca-1(9),3,5-trien-7-yl]-N-methyl-benzamide	(300 MHz, DMSO-d6) δ 8.60 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.71-7.28 (m, 6H), 7.03-6.61 (m, 4H), 4.83 (m, 2H), 4.35 (s, 2H), 3.88 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.85 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.55 (s, 2H).	674.2
	54	4-[12-(4-bromo-3-chloro-benzoyl)-5-(4-fluoroanilino)-8-oxo-2,3,7,12-tetrazatricyclo [7.4.0.0 2,6] trideca-1(9),3,5-trien-7-yl]-N-methyl-benzamide	(400 MHz, Chloroform-d) δ 7.77-7.58 (m, 5H), 7.30-7.20 (m, 1H), 7.20-7.11 (m, 2H), 6.67 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 6.09-5.93 (m, 3H), 5.30-4.70 (m, 2H), 4.15-3.58 (m, 3H), 3.02 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.74 (s, 2H).	651.05

TABLE A-continued

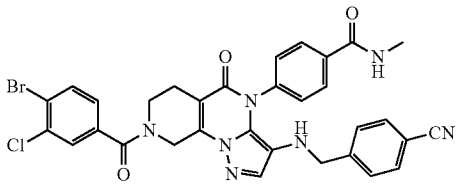
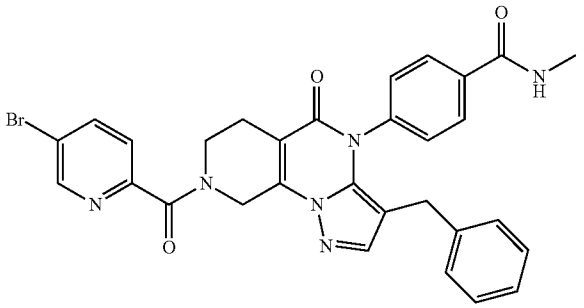
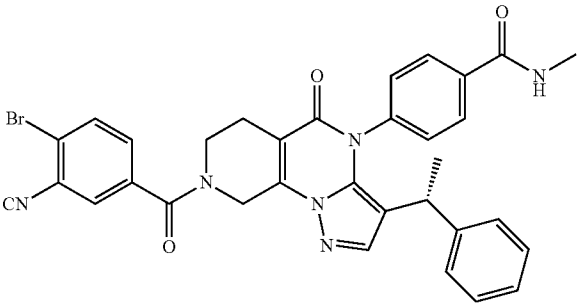
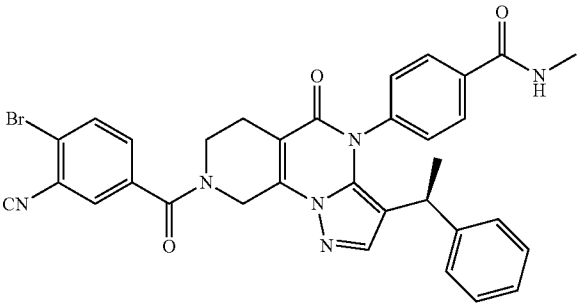
Compound	Cmpd No.	Name	^{1}H NMR	$[M + 1]^+$
	55	4-[12-(4-bromo-3-chloro-benzoyl)-5-[(4-cyanophenyl) methylamino]-8-oxo-2,3,7,12-tetrazatricyclo [7.4.0.0 2,6] trideca-1(9),3,5-trien-7-yl]-N-methyl-benzamide	(400 MHz, Chloroform-d) δ 7.97-7.87 (m, 2H), 7.72 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.64-7.50 (m, 3H), 7.49-7.42 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.25-7.21 (m, 1H), 7.09 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.20 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.20-4.80 (m, 2H), 4.10-3.60 (m, 4H), 3.06 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.72 (s, 2H), 1.90 (s, 1H).	672.1
	56	4-[5-benzyl-12-(5-bromopyridine-2-carbonyl)-8-oxo-2,3,7,12-tetrazatricyclo [7.4.0.0 2,6] trideca-1(9),3,5-trien-7-yl]-N-methyl-benzamide	(400 MHz, Chloroform-d) δ 8.70 (m, 1H), 7.98 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.78-7.66 (m, 3H), 7.49 (s, 1H), 7.21 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 7.17-7.08 (m, 3H), 6.67 (m, 2H), 6.17 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.20 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 4.09 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.93 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.10-3.00 (m, 5H), 2.80 (s, 2H).	599.00 (Br pattern)
	57	4-[12-(4-bromo-3-cyano-benzoyl)-8-oxo-5-[rac-(1R)-1-phenylethyl]-2,3,7,12-tetrazatricyclo [7.4.0.0 2,6] trideca-1(9),3,5-trien-7-yl]-N-methyl-benzamide	(300 MHz, Chloroform-d) δ 7.98-7.92 (m, 1H), 7.88-7.69 (m, 3H), 7.60 (s, 1H), 7.49-7.35 (m, 2H), 7.20-7.01 (m, 3H), 6.80-6.74 (m, 1H), 6.58 (s, 2H), 6.27 (s, 1H), 5.30-4.70 (m, 2H), 4.25-3.50 (m, 2H), 3.05 (m, 4H), 2.72 (s, 2H), 1.49-1.17 (m, 3H).	637.05 (Br pattern)
	58	4-[12-(4-bromo-3-cyano-benzoyl)-8-oxo-5-[rac-(1S)-1-phenylethyl]-2,3,7,12-tetrazatricyclo [7.4.0.0 2,6] trideca-1(9),3,5-trien-7-yl]-N-methyl-benzamide	(300 MHz, Chloroform-d) δ 7.98-7.92 (m, 1H), 7.89-7.51 (m, 4H), 7.49-7.35 (m, 2H), 7.20-7.01 (m, 3H), 6.80-6.74 (m, 1H), 6.58 (s, 2H), 6.27 (s, 1H), 5.30-4.70 (m, 2H), 4.25-3.50 (m, 2H), 3.05 (m, 4H), 2.72 (s, 2H), 1.49-1.17 (m, 3H).	635.05 (Br pattern)

TABLE A-continued

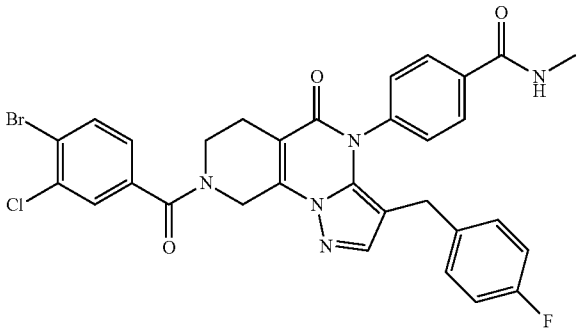
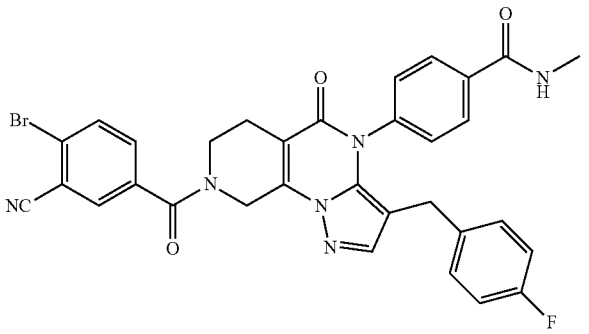
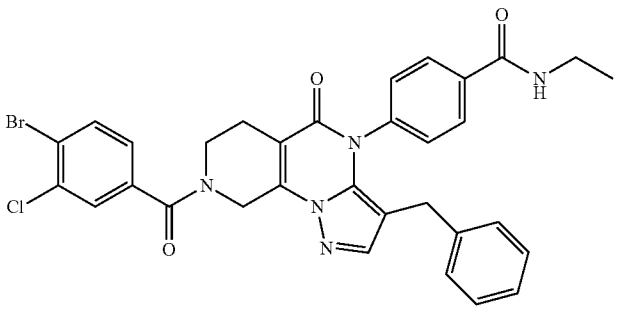
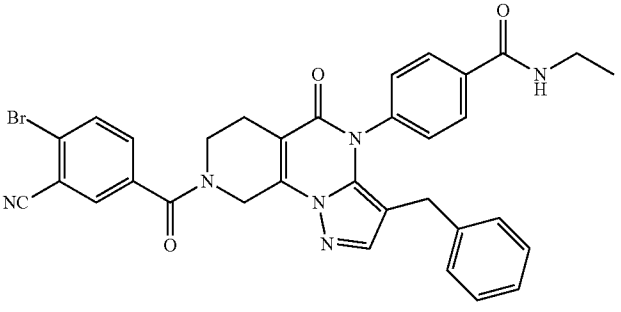
Compound	Cmpd No.	Name	^{1}H NMR	[M + 1]$^+$
	59	4-[12-(4-bromo-3-chloro-benzoyl)-5-[(4-fluorophenyl) methyl]-8-oxo-2,3,7,12-tetrazatricyclo [7.4.0.0 2,6] trideca-1(9),3,5-trien-7-yl]-N-methyl-benzamide	(300 MHz, Chloroform-d) δ 7.84-7.70 (m, 3H), 7.63 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.27-7.19 (m, 3H), 6.85 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 6.64 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 6.20 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.15 (m, 2H), 3.77 (m, 2H), 3.06 (m, 5H), 2.75 (s, 2H).	650.00 (Br pattern)
	60	4-[12-(4-bromo-3-cyano-benzoyl)-5-[(4-fluorophenyl) methyl]-8-oxo-2,3,7,12-tetrazatricyclo [7.4.0.0 2,6] trideca-1(9),3,5-trien-7-yl]-N-methyl-benzamide	(300 MHz, Chloroform-d) δ 7.88-7.73 (m, 4H), 7.61 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.27-7.18 (m, 2H), 6.84 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 6.64 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 6.25 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.04 (m, 2H), 3.89 (m, 2H), 3.16-2.93 (m, 5H), 2.76 (s, 2H).	641.05 (Br pattern)
	61	4-[5-benzyl-12-(4-bromo-3-chloro-benzoyl)-8-oxo-2,3,7,12-tetrazatricyclo [7.4.0.0 2,6] trideca-1(9),3,5-trien-7-yl]-N-ethyl-benzamide	(300 MHz, DMSO-d6) δ 8.56 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.33 (m, 1H), 7.89-7.86 (m, 3H), 7.75 (s, 1H), 7.45-7.17 (m, 8H), 4.56 (m, 2H), 3.93 (m, 3H), 3.55 (s, 1H), 3.34-3.25 (m, 2H), 2.57 (s, 2H), 1.13 (t, J = 7.2 Hz, 3H).	646.00 (Br, Cl pattern)
	62	4-[5-benzyl-12-(4-bromo-3-cyano-benzoyl)-8-oxo-2,3,7,12-tetrazatricyclo [7.4.0.0 2,6] trideca-1(9),3,5-trien-7-yl]-N-ethyl-benzamide	(300 MHz, DMSO-d6) δ 8.56 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.36 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.89-7.86 (m, 2H), 7.74 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 7.47-7.16 (m, 7H), 4.79-4.32 (m, 2H), 3.93 (m, 3H), 3.54 (s, 1H), 3.31-3.21 (m, 3H), 2.59 (s, 2H), 1.13 (t, J = 7.2 Hz, 3H).	637.05 (Br pattern)

TABLE A-continued

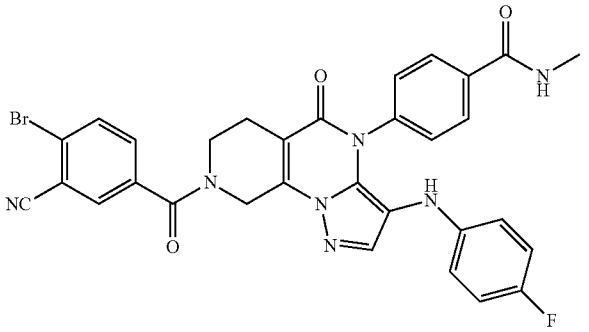
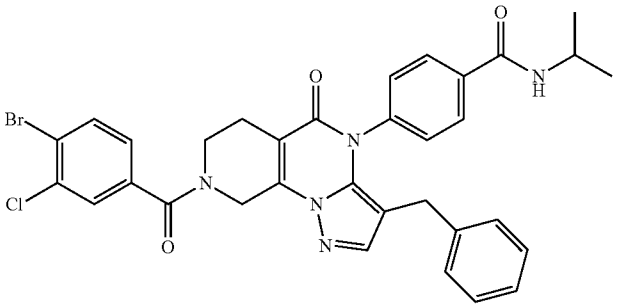
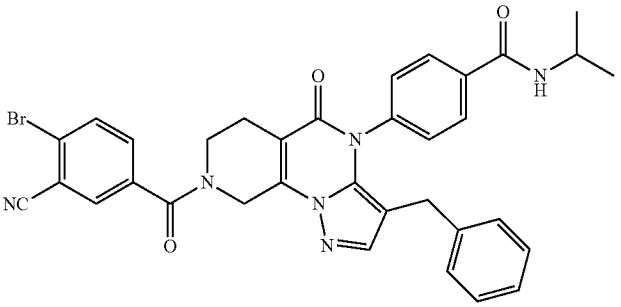
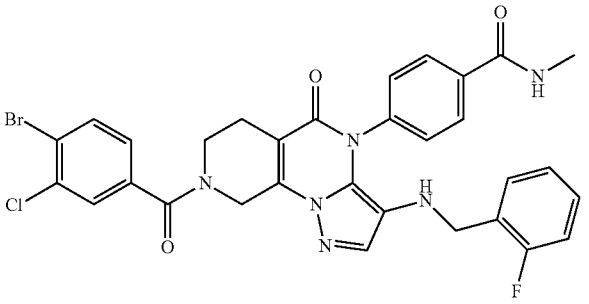
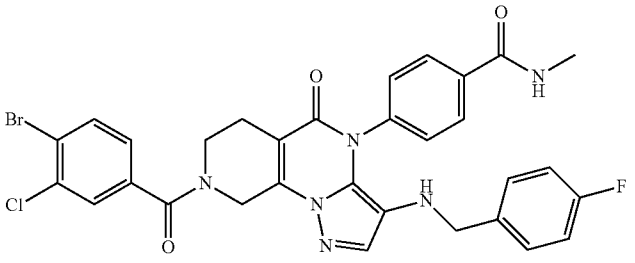
Compound	Cmpd No.	Name	^{1}H NMR	[M + 1]$^+$
	63	4-[12-(4-bromo-3-cyano-benzoyl)-5-(4-fluoroanilino)-8-oxo-2,3,7,12-tetrazatricyclo [7.4.0.0 2,6] trideca-1(9),3,5-trien-7-yl]-N-methyl-benzamide	(300 MHz, Chloroform-d) δ 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.77-7.57 (m, 4H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.70 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 6.05 (m, 3H), 5.20-4.70 (m, 2H), 4.20-3.50 (m, 3H), 3.05 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.77 (s, 2H).	642.10 (Br pattern)
	64	4-[5-benzyl-12-(4-bromo-3-chloro-benzoyl)-8-oxo-2,3,7,12-tetrazatricyclo [7.4.0.0 2,6] trideca-1(9),3,5-trien-7-yl]-N-isopropyl-benzamide	(400 MHz, DMSO-d6) δ 8.48-8.18 (m, 2H), 7.98-7.73 (m, 4H), 7.41-7.38 (m, 3H), 7.35-7.15 (m, 4H), 4.82-4.40 (m, 2H), 4.18-3.70 (m, 4H), 3.55 (s, 1H), 2.58 (s, 2H), 1.17 (d, J = 6.4 Hz, 6H).	660.15 (Br pattern)
	65	4-[5-benzyl-12-(4-bromo-3-cyano-benzoyl)-8-oxo-2,3,7,12-tetrazatricyclo [7.4.0.0 2,6] trideca-1(9),3,5-trien-7-yl]-N-isopropyl-benzamide	(400 MHz, DMSO-d6) δ 8.42-8.28 (m, 2H), 8.20-8.05 (m, 1H), 8.05-7.95 (m, 1H), 7.92-7.88 (m, 2H), 7.82-7.68 (m, 1H), 7.46-7.20 (m, 6H), 4.68 (s, 1H), 4.44 (s, 1H), 4.20-4.01 (m, 1H), 4.01-3.79 (m, 3H), 3.54 (s, 1H), 2.58 (m, 2H), 1.17 (d, J = 6.4 Hz, 6H).	651.10 (Br pattern)
	66	4-[12-(4-bromo-3-chloro-benzoyl)-5-[(2-fluorophenyl) methylamino]-8-oxo-2,3,7,12-tetrazatricyclo [7.4.0.0 2,6] trideca-1(9),3,5-trien-7-yl]-N-methyl-benzamide	(300 MHz, DMSO-d6) δ 8.58 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.05-7.87 (m, 3H), 7.85-7.75 (m, 1H), 7.71-7.36 (m, 4H), 7.30-7.15 (m, 1H), 7.12-6.79 (m, 3H), 5.00-4.60 (m, 2H), 3.95-3.50 (m, 4H), 2.84 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.70-2.51 (m, 2H).	663.1
	67	4-[12-(4-bromo-3-chloro-benzoyl)-5-[(4-fluorophenyl) methylamino]-8-oxo-2,3,7,12-tetrazatricyclo [7.4.0.0 2,6] trideca-1(9),3,5-trien-7-yl]-N-methyl-benzamide	(300 MHz, DMSO-d6) δ 8.59 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.05-7.87 (m, 3H), 7.85-7.75 (m, 1H), 7.71-7.36 (m, 4H), 7.05-6.80 (m, 4H), 5.10-4.60 (m, 2H), 4.00-3.50 (m, 4H), 2.84 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.70-2.51 (m, 2H).	663.1

TABLE A-continued

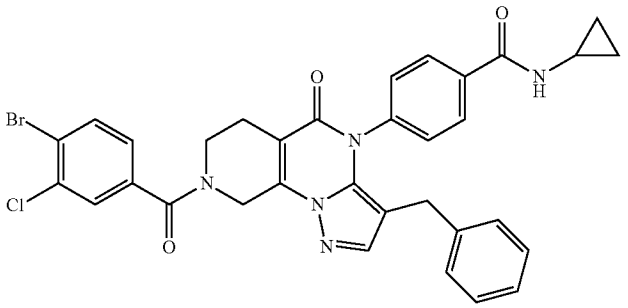
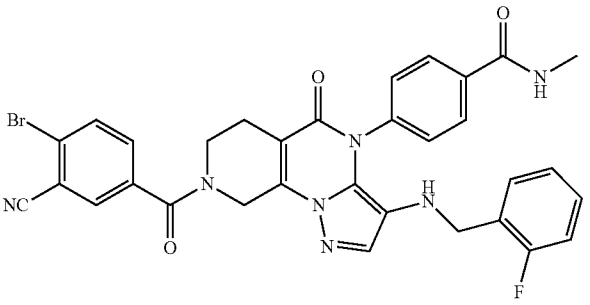
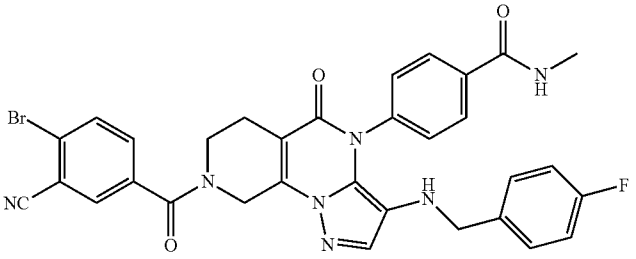
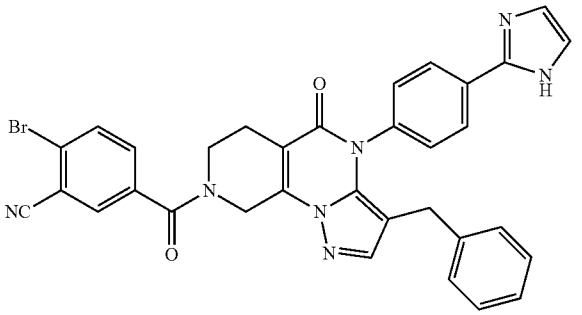
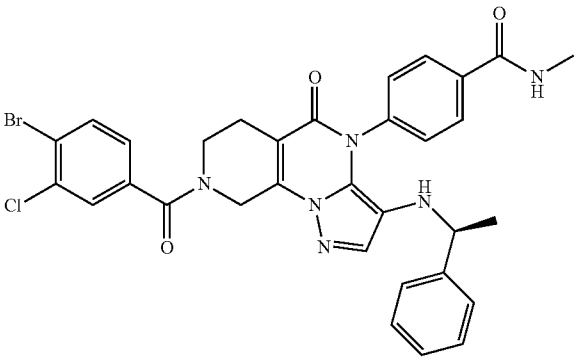
Compound	Cmpd No.	Name	^{1}H NMR	[M + 1]$^+$
	68	4-[5-benzyl-12-(4-bromo-3-chloro-benzoyl)-8-oxo-2,3,7,12-tetrazatricyclo [7.4.0.0 2,6] trideca-1(9),3,5-trien-7-yl]-N-cyclopropyl-benzamide	(400 MHz, CDCl3) δ 7.84-7.78 (m, 2H), 7.78-7.71 (m, 1H), 7.68-7.52 (m, 1H), 7.48-7.31 (m, 4H), 7.28-7.20 (m, 4H), 6.28 (s, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.10-3.82 (m, 3H), 3.62 (s, 1H), 2.94-2.82 (m, 1H), 2.82-2.65 (m, 2H), 1.01-0.80 (m, 2H), 0.65-0.43 (m, 2H).	658.10 (Br, Cl pattern)
	69	4-[12-(4-bromo-3-cyano-benzoyl)-5-[(2-fluorophenyl) methylamino]-8-oxo-2,3,7,12-tetrazatricyclo [7.4.0.0 2,6] trideca-1(9),3,5-trien-7-yl]-N-methyl-benzamide	(300 MHz, DMSO-d6) δ 8.59 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.23-8.07 (m, 1H), 8.07-7.94 (m, 3H), 7.89-7.70 (m, 1H), 7.71-7.43 (m, 3H), 7.29-7.16 (m, 1H), 7.12-6.80 (m, 3H), 5.04-4.61 (m, 2H), 4.02-3.50 (m, 4H), 2.84 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.67-2.54 (m, 2H).	656.15 (Br pattern)
	70	4-[12-(4-bromo-3-cyano-benzoyl)-5-[(4-fluorophenyl) methylamino]-8-oxo-2,3,7,12-tetrazatricyclo [7.4.0.0 2,6] trideca-1(9),3,5-trien-7-yl]-N-methyl-benzamide	(300 MHz, Chloroform-d) δ 7.97 C 7.87 (m, 2H), 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.65 C 7.54 (m, 1H), 7.50 C 7.34 (m, 3H), 6.95 (d, J = 7.1 Hz, 4H), 6.30 C 6.12 (m, 1H), 5.32 C 4.60 (m, 2H), 4.23 C 3.55 (m, 4H), 3.07 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.75 (s, 2H).	656.15 (Br pattern)
	73	5-[5-benzyl-7-[4-(1H-imidazol-2-yl) phenyl]-8-oxo-2,3,7,12-tetrazatricyclo [7.4.0.0 2,6] trideca-1(9),3,5-triene-12-carbonyl]-2-bromo-benzonitrile	(400 MHz, CDCl3) δ 7.99-7.65 (m, 4H), 7.65-7.51 (m, 1H), 7.41-7.28 (m, 6H), 7.22-7.15 (m, 2H), 7.15-6.91 (m, 2H), 5.05-4.45 (m, 2H), 4.18-3.78 (m, 3H), 3.78-3.42 (m, 1H), 2.85-2.69 (m, 2H).	632.05
	74	4-[12-(4-bromo-3-chloro-benzoyl)-8-oxo-5-[[rac-(1S)-1-phenylethyl]amino]-2,3,7,12-tetrazatricyclo [7.4.0.0 2,6] trideca-1(9),3,5-trien-7-yl]-N-methyl-benzamide	(300 MHz, Chloroform-d) δ 7.97 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.31-7.28 (m, 1H), 7.27-7.18 (m, 4H), 7.04 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 6.16 (s, 1H), 5.16-4.71 (m, 2H), 4.08-3.59 (m, 3H), 3.13-2.97 (m, 3H), 2.72 (s, 2H), 1.05 (d, J = 6.4 Hz, 3H).	661.1

TABLE A-continued

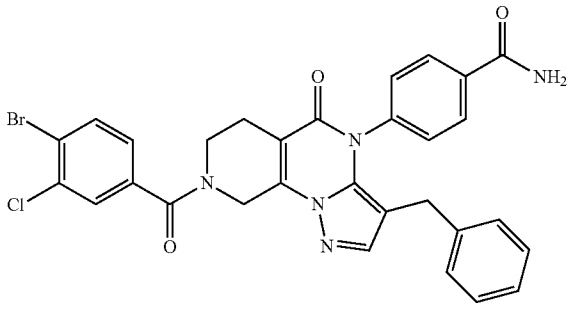
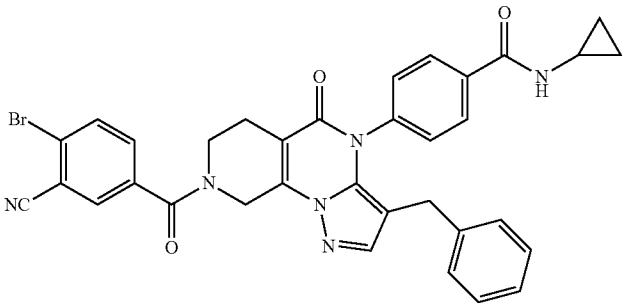
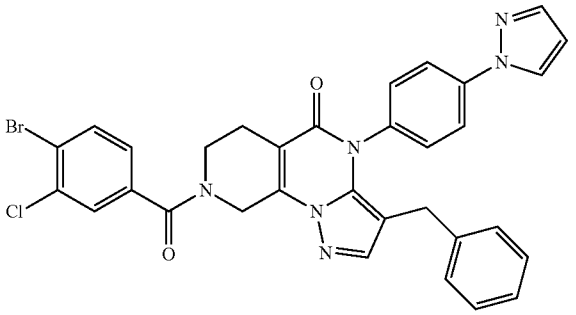
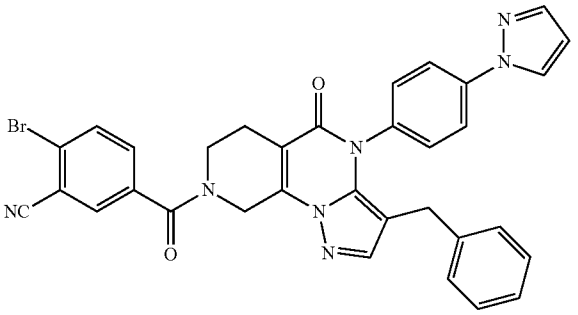
Compound	Cmpd No.	Name	^{1}H NMR	[M + 1]$^+$
	75	4-[5-benzyl-12-(4-bromo-3-chloro-benzoyl)-8-oxo-2,3,7,12-tetrazatricyclo [7.4.0.0 2,6] trideca-1(9),3,5-trien-7-yl] benzamide	(400 MHz, DMSO-d6) δ 8.42-8.19 (m, 1H), 8.00-7.83 (m, 3H), 7.78-7.69 (m, 1H), 7.45-7.19 (m, 8H), 4.75-4.35 (m, 2H), 4.09-3.75 (m, 3H), 3.55 (s, 1H), 2.65-2.55 (m, 2H).	618.10 (Br, Cl pattern)
	76	4-[5-benzyl-12-(4-bromo-3-cyano-benzoyl)-8-oxo-2,3,7,12-tetrazatricyclo [7.4.0.0 2,6] trideca-1(9),3,5-trien-7-yl]-N-cyclopropyl-benzamide	(400 MHz, CDCl3) δ 7.95-7.75 (m, 4H), 7.75-7.50 (m, 1H), 7.48-7.28 (m, 5H), 7.25-7.15 (m, 2H), 6.42 (s, 1H), 5.01-3.38 (m, 2H), 4.15-3.85 (m, 3H), 3.62 (s, 1H), 2.95-2.81 (m, 2H), 2.85-2.55 (m, 1H).	649.15 (Br pattern)
	77	5-benzyl-12-(4-bromo-3-chloro-benzoyl)-7-(4-pyrazol-1-ylphenyl)-2,3,7,12-tetrazatricyclo [7.4.0.0 2,6] trideca-1(9),3,5-trien-8-one	(400 MHz, CDCl3) δ 7.98-7.90 (m, 1H), 7.75-7.67 (m, 4H), 7.67-7.51 (m, 1H), 7.42-7.28 (m, 7H), 7.28-7.19 (m, 2H), 6.48 (s, 1H), 4.98-4.50 (m, 2H), 4.10-3.85 (m, 3H), 3.62 (s, 1H), 2.85-2.55 (m, 2H).	641.00 (Br, Cl pattern)
	78	5-[5-benzyl-8-oxo-7-(4-pyrazol-1-ylphenyl)-2,3,7,12-tetrazatricyclo [7.4.0.0 2,6] trideca-1(9),3,5-triene-12-carbonyl]-2-bromo-benzonitrile	(400 MHz, CDCl3) δ 8.14-7.90 (m, 1H), 7.88-7.78 (m, 5H), 7.69-7.48 (m, 1H), 7.48-7.28 (m, 5H), 7.28 C 7.20 (m, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.98-4.42 (m, 2H), 4.10-3.90 (m, 3H), 3.62 (s, 1H), 2.76 (m, 2H)	630.00 (Br pattern)

TABLE A-continued

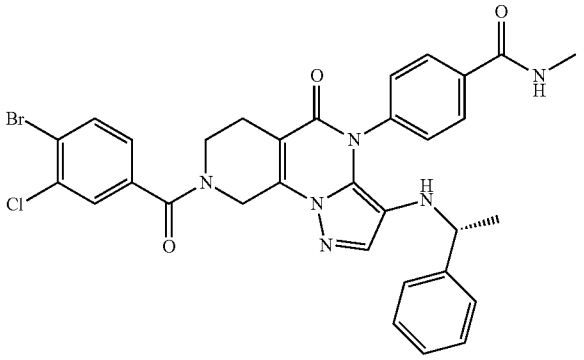
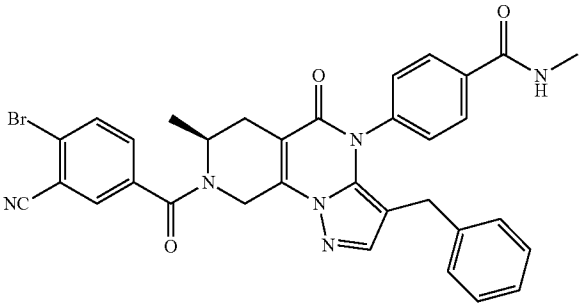
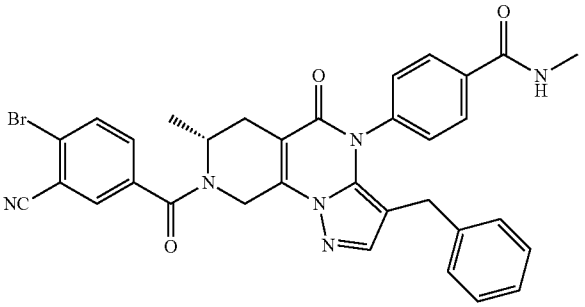
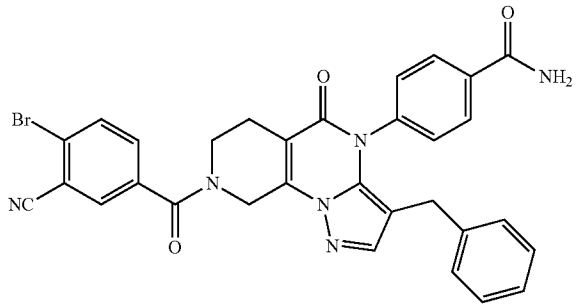
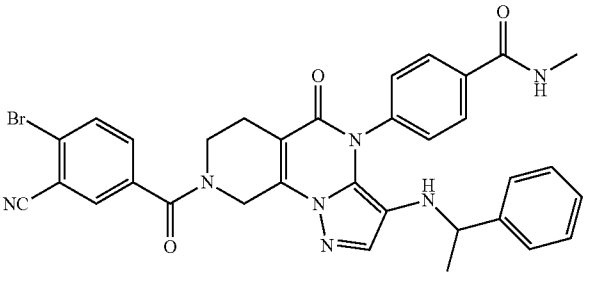
Compound	Cmpd No.	Name	^{1}H NMR	[M + 1]$^+$
	79	4-[12-(4-bromo-3-chloro-benzoyl)-8-oxo-5-[[rac-(1R)-1-phenylethyl]amino]-2,3,7,12-tetrazatricyclo [7.4.0.0 2,6] trideca-1(9),3,5-trien-7-yl]-N-methyl-benzamide	(300 MHz, Chloroform-d) δ 7.96 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.30-7.28 (m, 1H), 7.27-7.16 (m, 4H), 7.03 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 6.19 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 5.17-4.59 (m, 2H), 4.00-3.42 (m, 3H), 3.07 (dd, J = 4.9, 0.9 Hz, 3H), 2.72 (s, 2H), 1.04 (d, J = 6.6 Hz, 3H).	661.10 (Br, Cl pattern(
	80	N-methyl-4-[rac-(11S)-5-benzyl-12-(4-bromo-3-cyano-benzoyl)-11-methyl-8-oxo-2,3,7,12-tetrazatricyclo [7.4.0.0 2,6] trideca-1(9),3,5-trien-7-yl] benzamide	(300 MHz, Chloroform-d) δ 7.91-7.69 (m, 4H), 7.63-7.42 (m, 2H), 7.35-7.30 (m, 1H), 7.27-7.09 (m, 4H), 6.72 (t, J = 3.6 Hz, 2H), 6.19 (s, 1H), 6.01-5.18 (br, 1H), 5.01-3.84 (m, 2H), 3.18-3.01 (m, 5H), 2.91-2.61 (m, 2H), 1.46-1.33 (m, 3H).	637.10 (Br pattern)
	81	N-methyl-4-[rac-(11R)-5-benzyl-12-(4-bromo-3-cyano-benzoyl)-11-methyl-8-oxo-2,3,7,12-tetrazatricyclo [7.4.0.0 2,6] trideca-1(9),3,5-trien-7-yl] benzamide	(300 MHz, Chloroform-d) δ 7.91-7.69 (m, 4H), 7.63-7.42 (m, 2H), 7.35-7.30 (m, 1H), 7.27-7.09 (m, 4H), 6.72 (t, J = 3.6 Hz, 2H), 6.19 (s, 1H), 6.01-5.18 (br, 1H), 5.01-3.84 (m, 2H), 3.18-3.01 (m, 5H), 2.91-2.61 (m, 2H), 1.46-1.33 (m, 3H).	637.10 (Br pattern)
	82	4-[5-benzyl-12-(4-bromo-3-cyano-benzoyl)-8-oxo-2,3,7,12-tetrazatricyclo [7.4.0.0 2,6] trideca-1(9),3,5-trien-7-yl] benzamide	(400 MHz, CDCl3) δ 7.95-7.72 (m, 4H), 7.65-7.48 (m, 1H), 7.39-7.25 (m, 8H), 6.28-5.45 (m, 2H), 4.98-4.40 (m, 2H), 4.08-3.75 (m, 3H), 3.72-3.38 (m, 1H), 2.95-2.55 (m, 2H).	609.05 (Br pattern)
	83	4-[12-(4-bromo-3-cyano-benzoyl)-8-oxo-5-(1-phenylethylamino)-2,3,7,12-tetrazatricyclo [7.4.0.0 2,6] trideca-1(9),3,5-trien-7-yl]-N-methyl-benzamide	(400 MHz, Chloroform-d) δ 7.95 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.86-7.73 (m, 2H), 7.61-7.42 (m, 3H), 7.26-7.12 (m, 5H), 7.02 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 6.12 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.14-4.65 (m, 2H), 4.06-3.57 (m, 3H), 3.06 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.72 (s, 2H), 1.01 (d, J = 6.6 Hz, 3H).	652.15 (Br pattern)

TABLE A-continued

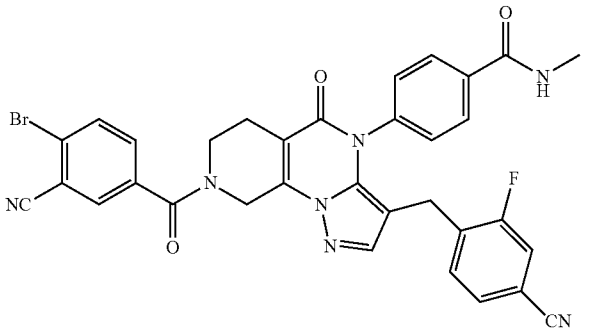
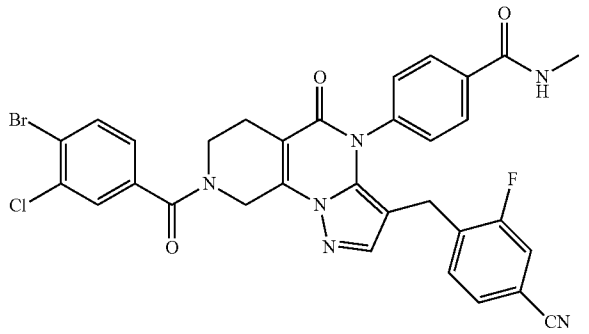
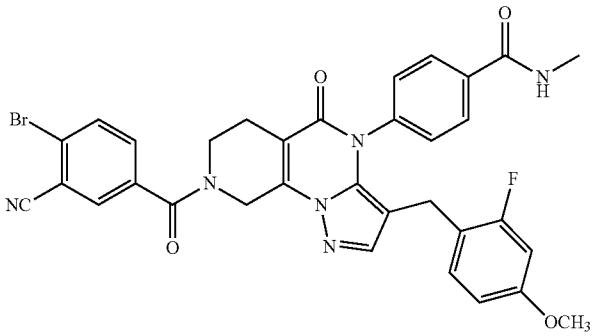
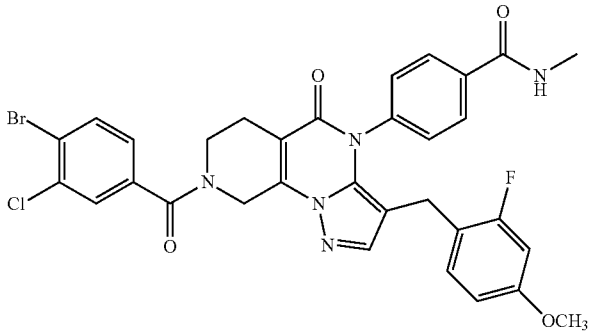
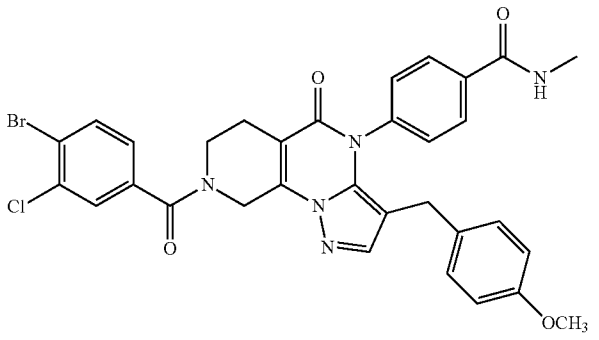
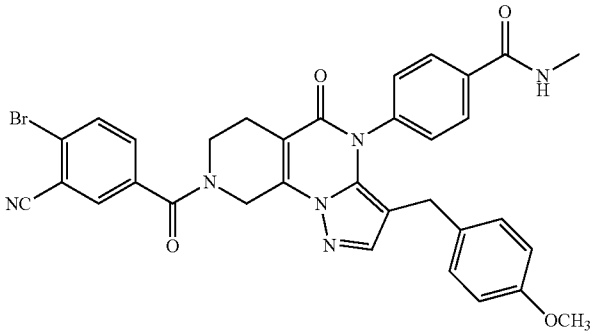
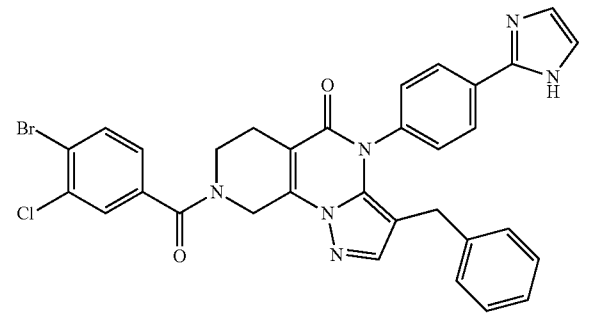
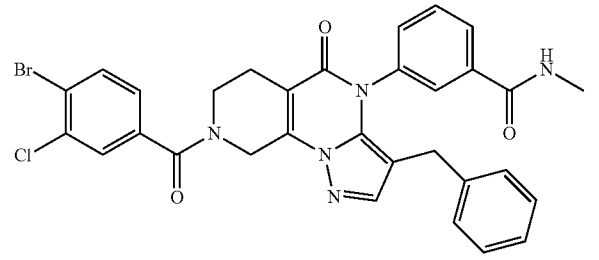
Compound	Cmpd No.	Name	^{1}H NMR	[M + 1]$^+$
	84	4-[12-(4-bromo-3-cyano-benzoyl)-5-[(4-cyano-2-fluoro-phenyl)methyl]-8-oxo-2,3,7,12-tetrazatricyclo [7.4.0.0 2,6] trideca-1(9),3,5-trien-7-yl]-N-methyl-benzamide	(300 MHz, Chloroform-d) δ 8.03-7.72 (m, 4H), 7.72-7.55 (m, 1H), 7.55-7.35 (m, 1H), 7.34-7.29 (m, 1H), 7.29-7.26 (m, 1H), 7.22-7.10 (m, 1H), 6.88 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.45-6.15 (m, 1H), 5.35-4.62 (m, 2H), 4.20-3.55 (m, 2H), 3.30-2.99 (m, 5H), 2.99-2.62 (m, 2H).	664.05 (Br pattern)
	85	4-[12-(4-bromo-3-chloro-benzoyl)-5-[(4-cyano-2-fluoro-phenyl)methyl]-8-oxo-2,3,7,12-tetrazatricyclo [7.4.0.0 2,6] trideca-1(9),3,5-trien-7-yl]-N-methyl-benzamide	(300 MHz, Chloroform-d) δ 7.90-7.70 (m, 3H), 7.62 (s, 1H), 7.55-7.38 (m, 1H), 7.32-7.29 (m, 2H), 7.25-7.22 (m, 1H), 7.22-7.19 (m, 1H), 6.88 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.35-6.10 (m, 1H), 5.39-4.79 (m, 2H), 4.22-3.70 (m, 2H), 3.30-2.91 (m, 5H), 2.91-2.50 (m, 2H).	675
	86	4-[12-(4-bromo-3-cyano-benzoyl)-5-[(2-fluoro-4-methoxy-phenyl)methyl]-8-oxo-2,3,7,12-tetrazatricyclo [7.4.0.0 2,6] trideca-1(9),3,5-trien-7-yl]-N-methyl-benzamide	(400 MHz, DMSO-d6) δ 8.56 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.25-7.99 (m, 2H), 7.98-7.70 (m, 3H), 7.55-7.30 (m, 3H), 6.80-6.40 (m, 3H), 5.03-4.60 (m, 2H), 4.10-3.48 (m, 5H), 3.00-2.71 (m, 5H), 2.60-2.58 (m, 2H).	671.10 (Br pattern)
	87	4-[12-(4-bromo-3-chloro-benzoyl)-5-[(2-fluoro-4-methoxy-phenyl)methyl]-8-oxo-2,3,7,12-tetrazatricyclo [7.4.0.0 2,6] trideca-1(9),3,5-trien-7-yl]-N-methyl-benzamide	(300 MHz, Chloroform-d) δ 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.31-7.30 (m, 1H), 7.30-7.27 (m, 1H), 6.65 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.59-6.40 (m, 2H), 6.31-6.08 (m, 1H), 5.35-4.60 (m, 2H), 4.25-3.57 (m, 5H), 3.05 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.95 (s, 2H), 2.85-2.67 (m, 2H).	680.05

TABLE A-continued

Compound	Cmpd No.	Name	^{1}H NMR	[M + 1]$^+$
	88	4-[12-(4-bromo-3-chloro-benzoyl)-5-[(4-methoxyphenyl) methyl]-8-oxo-2,3,7,12-tetrazatricyclo [7.4.0.0 2,6] trideca-1(9),3,5-trien-7-yl]-N-methyl-benzamide	(300 MHz, CDCL3) δ 7.79-7.72 (m, 3H), 7.62 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.27-7.23 (m, 3H), 6.69 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.59 (d, J =8 .7 Hz, 2H), 6.18 (d, J = 4.5 Hz, 1H),5.30-4.80 (m, 2H), 3.77-3.73 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.05-3.01 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.73-2.60 (m, 2H), 1.60-1.56 (m, 1H).	662.05
	89	4-[12-(4-bromo-3-cyano-benzoyl)-5-[(4-methoxyphenyl) methyl]-8-oxo-2,3,7,12-tetrazatricyclo [7.4.0.0 2,6] trideca-1(9),3,5-trien-7-yl]-N-methyl-benzamide	(400 MHz, DMSO-d6) δ 8.57 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.18-8.13 (m, 1H), 8.12-8.02 (m, 1H), 7.90-7.75 (m, 3H), 7.58-7.42 (m, 3H), 6.69 C 6.67 (m, 4H), 5.00-4.76 (m, 2H), 3.93-3.80 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.68-3.61 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.89-2.81 (m, 2H), 2.67-2.50 (m, 2H).	653.05
	90	5-benzyl-12-(4-bromo-3-chloro-benzoyl)-7-[4-(1H-imidazol-2-yl)phenyl]-2,3,7,12-tetrazatricyclo [7.4.0.0 2,6] trideca-1(9),3,5-trien-8-one	(400 MHz, CDCl3) δ 7.89-7.70 (m, 3H), 7.70-7.51 (m, 1H), 7.45-7.28 (m, 5H), 7.28-7.20 (m, 2H), 7.20-7.12 (m, 2H), 7.12-6.99 (m, 2H), 5.10-4.75 (m, 1H), 4.75-4.35 (m, 1H), 4.19-3.81 (m, 3H), 3.75-3.50 (m, 1H), 2.90-2.45 (m, 2H).	641.1
	91	3-[5-benzyl-12-(4-bromo-3-chloro-benzoyl)-8-oxo-2,3,7,12-tetrazatricyclo [7.4.0.0 2,6] trideca-1(9),3,5-trien-7-yl]-N-methyl-benzamide	(300 MHz, Chloroform-d) δ 7.89 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.60-7.47 (m, 2H), 7.45-7.39 (m, 1H), 7.37-7.30 (m, 1H), 7.28-7.11 (m, 4H), 6.71 (m, 2H), 5.62 (br s, 1H), 5.35-4.76 (m, 2H), 4.18-3.60 (m, 2H), 3.21 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 3.09-2.98 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.74 br (s, 2H).	632.00 (Br pattern)

Example 26

Synthesis of Compounds 92-112

Compounds 92-112 provided in Table B can be obtained using the intermediates and/or protocols of Examples 1-24, using methods and conditions known to those skilled in the art.

TABLE B

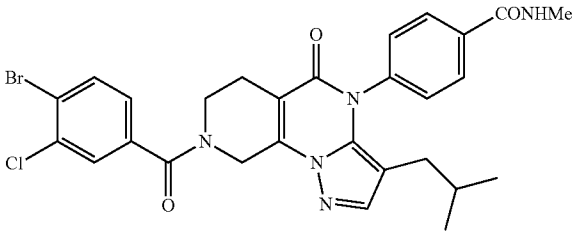
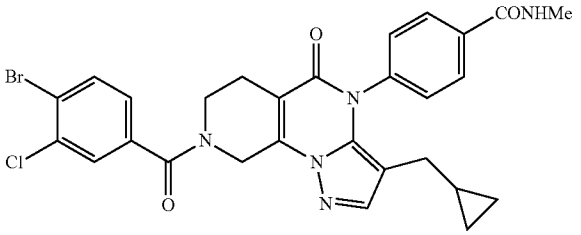
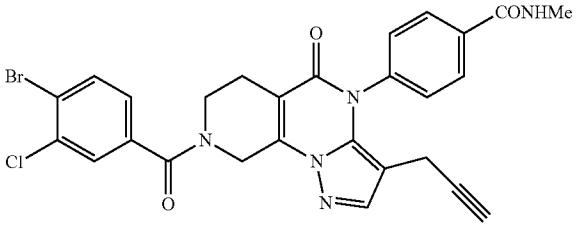
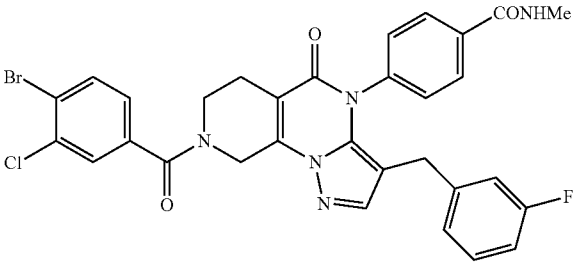
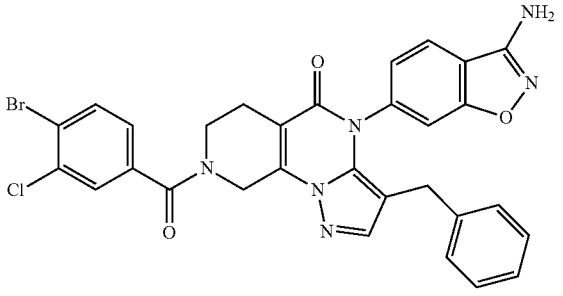
Structure	Cmpd #	Name
	92	4-(8-(4-bromo-3-chlorobenzoyl)-3-isobutyl-5-oxo-6,7,8,9-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrido[4,3-e]pyrimidin-4(5H)-yl)-N-methylbenzamide
	93	4-(8-(4-bromo-3-chlorobenzoyl)-3-(cyclopropylmethyl)-5-oxo-6,7,8,9-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrido[4,3-e]pyrimidin-4(5H)-yl)-N-methylbenzamide
	94	4-(8-(4-bromo-3-chlorobenzoyl)-5-oxo-3-(prop-2-yn-1-yl)-6,7,8,9-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrido[4,3-e]pyrimidin-4(5H)-yl)-N-methylbenzamide
	95	4-(8-(4-bromo-3-chlorobenzoyl)-3-(3-fluorobenzyl)-5-oxo-6,7,8,9-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrido[4,3-e]pyrimidin-4(5H)-yl)-N-methylbenzamide
	96	4-(3-aminobenzo[d]isoxazol-6-yl)-3-benzyl-8-(4-bromo-3-chlorobenzoyl)-6,7,8,9-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrido[4,3-e]pyrimidin-5(4H)-one

TABLE B-continued

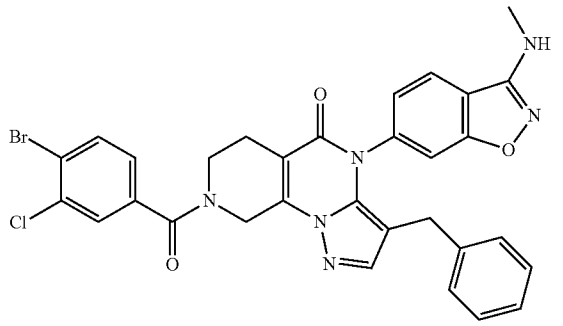
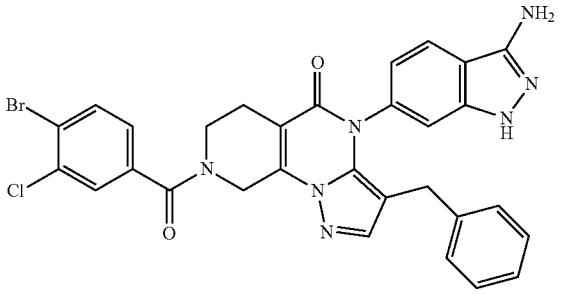
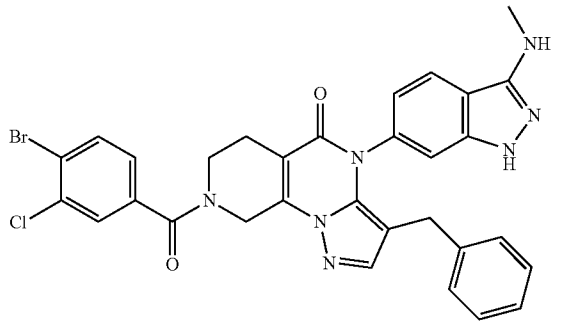
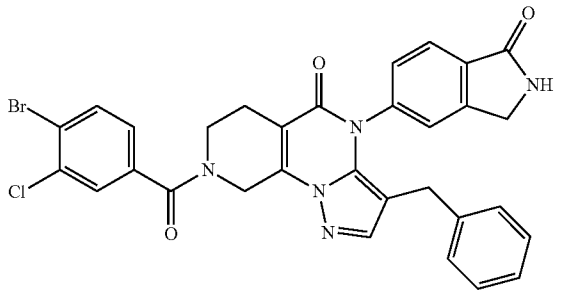
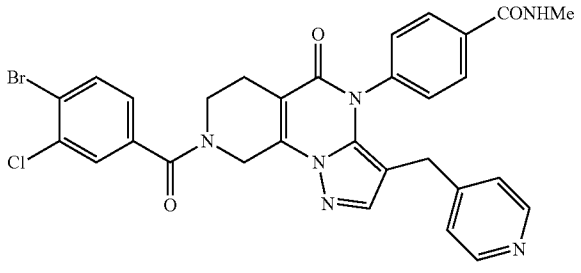
Structure	Cmpd #	Name
	97	3-benzyl-8-(4-bromo-3-chlorobenzoyl)-4-(3-(methylamino)benzo[d]isoxazol-6-yl)-6,7,8,9-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrido[4,3-e]pyrimidin-5(4H)-one
	98	4-(3-amino-1H-indazol-6-yl)-3-chlorobenzoyl)-6,7,8,9-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrido[4,3-e]pyrimidin-5(4H)-one
	99	3-benzyl-8-(4-bromo-3-chlorobenzoyl)-4-(3-(methylamino)-1H-indazol-6-yl)-6,7,8,9-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrido[4,3-e]pyrimidin-5(4H)-one
	100	3-benzyl-8-(4-bromo-3-chlorobenzoyl)-4-(1-oxoisoindolin-5-yl)-6,7,8,9-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrido[4,3-e]pyrimidin-5(4H)-one
	101	4-(8-(4-bromo-3-chlorobenzoyl)-5-oxo-3-(pyridin-4-ylmethyl)-6,7,8,9-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrido[4,3-e]pyrimidin-4(5H)-yl)-N-methylbenzamide

TABLE B-continued

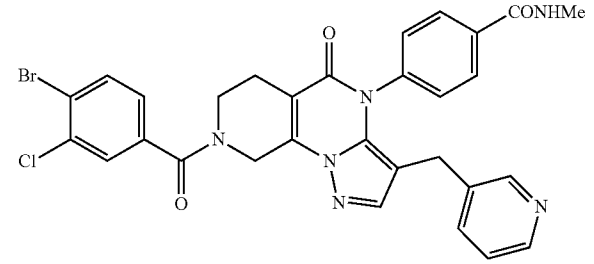
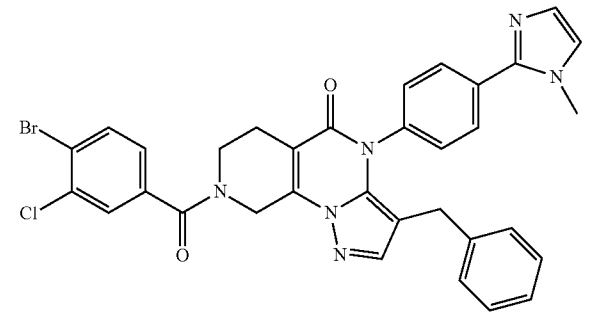
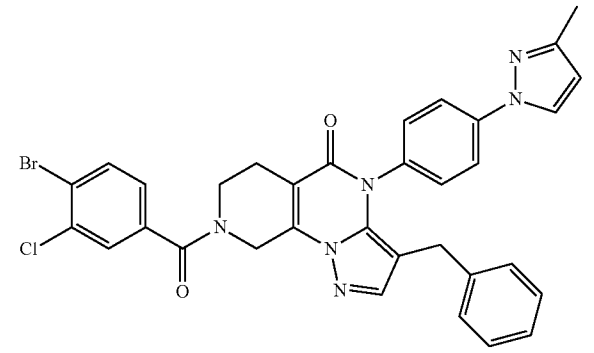
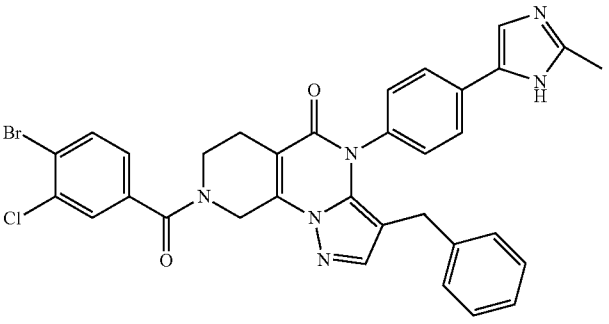
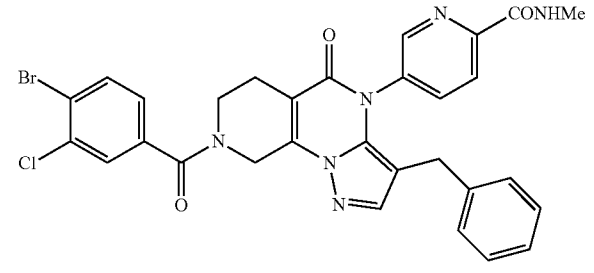
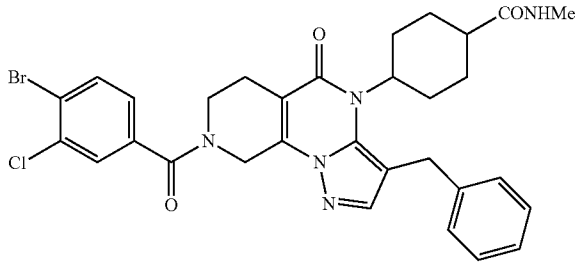
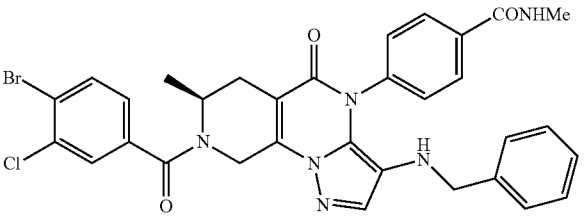
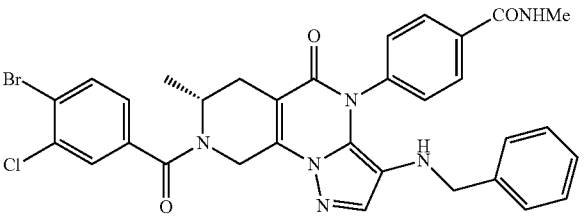
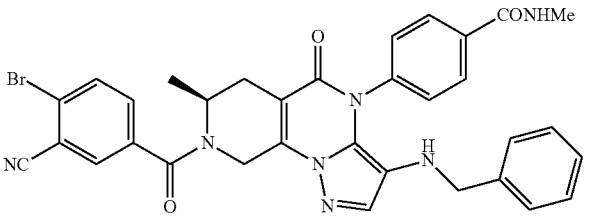
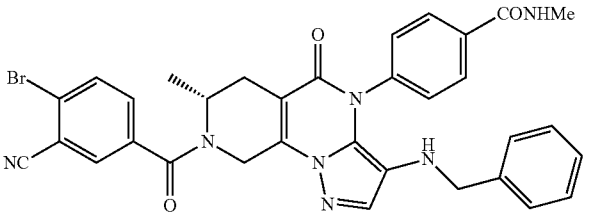
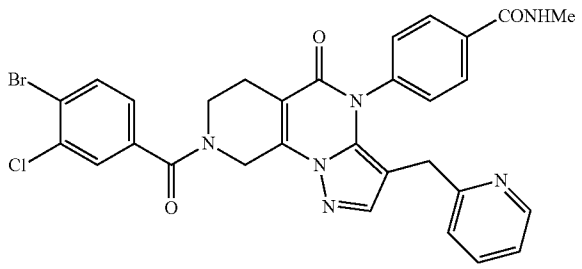
Structure	Cmpd #	Name
	102	4-(8-(4-bromo-3-chlorobenzoyl)-5-oxo-3-(pyridin-3-ylmethyl)-6,7,8,9-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrido[4,3-e]pyrimidin-4(5H)-yl)-N-methylbenzamide
	103	3-benzyl-8-(4-bromo-3-chlorobenzoyl)-4-(4-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)phenyl)-6,7,8,9-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrido[4,3-e]pyrimidin-5(4H)-one
	104	3-benzyl-8-(4-bromo-3-chlorobenzoyl)-4-(4-(3-methyl-1H-pyrazol-1-yl)phenyl)-6,7,8,9-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrido[4,3-e]pyrimidin-5(4H)-one
	105	3-benzyl-8-(4-bromo-3-chlorobenzoyl)-4-(4-(2-methyl-1H-imidazol-5-yl)phenyl)-6,7,8,9-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrido[4,3-e]pyrimidin-5(4H)-one
	106	5-(3-benzyl-8-(4-bromo-3-chlorobenzoyl)-5-oxo-6,7,8,9-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrido[4,3-e]pyrimidin-4(5H)-yl)-N-methylpicolinamide

TABLE B-continued

Structure	Cmpd #	Name
	107	4-(3-benzyl-8-(4-bromo-3-chlorobenzoyl)-5-oxo-6,7,8,9-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrido[4,3-e]pyrimidin-4(5H)-yl)-N-methylcyclohexane-1-carboxamide
	108	(S)-4-(3-(benzylamino)-8-(4-bromo-3-chlorobenzoyl)-7-methyl-5-oxo-6,7,8,9-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrido[4,3-e]pyrimidin-4(5H)-yl)-N-methylbenzamide
	109	(R)-4-(3-(benzylamino)-8-(4-bromo-3-chlorobenzoyl)-7-methyl-5-oxo-6,7,8,9-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrido[4,3-e]pyrimidin-4(5H)-yl)-N-methylbenzamide
	110	(S)-4-(3-(benzylamino)-8-(4-bromo-3-cyanobenzoyl)-7-methyl-5-oxo-6,7,8,9-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrido[4,3-e]pyrimidin-4(5H)-yl)-N-methylbenzamide
	111	(R)-4-(3-(benzylamino)-8-(4-bromo-3-cyanobenzoyl)-7-methyl-5-oxo-6,7,8,9-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrido[4,3-e]pyrimidin-4(5H)-yl)-N-methylbenzamide
	112	4-(8-(4-bromo-3-chlorobenzoyl)-5-oxo-3-(pyridin-2-ylmethyl)-6,7,8,9-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrido[4,3-e]pyrimidin-4(5H)-yl)-N-methylbenzamide

Example A

HBV-DNA Antiviral Assay Using HepG2.117 Cells

The following assay procedure describes the HBV antiviral assay, using HepG2.117 cells, which carry a stably integrated genotype D HBV genome under the control of a Tet-off promoter, and intracellular HBV DNA quantification as endpoint. Cell viability is assessed in parallel by measuring the intracellular ATP content using ATPlite (Perkin Elmer).

On day 0, HepG2.117 cells (which are maintained in routine cell culture with doxycycline present in the medium at a final concentration of 1 μg/mL) were seeded in 96-well plates (white with clear bottom) at a density of 2.0×10^4 cells/well (0.1 mL/well) in medium without doxycycline to induce pgRNA transcription and subsequent formation of HBV particles. The cells were incubated at 37° C. and 5% CO_2.

On day 1, medium was removed from each well, the test articles were diluted in culture medium without doxcycyline and 100 μL was added to cell culture wells (9 concentrations, 4-fold dilution). For each plate, 6 untreated (merely DMSO) wells were included. The final concentration of DMSO in the culture medium was 2%. Each plate was prepared in duplicate (one for HBV DNA extraction, one for ATPlite measurement). The cells were incubated at 37° C. and 5% CO_2 for 3 days.

On day 4, cell viability was assessed using ATPlite and cell lysates were prepared for HBV DNA extraction and subsequent quantification by qPCR.

HBV DNA Quantification by qPCR

Medium was removed from each well and 100 μL of 0.33% NP-40 in H_2O was added to each well. Plates were sealed, incubated at 4° C. for 5 mins, vortexed extensively and centrifuged briefly. Next, 35 μL of lysate was added to 65 μL QuickExtract DNA Extraction Solution (Epicentre) in a PCR plate for each well. PCR plate was incubated at 65° C. for 6 mins, 98° C. for 2 mins and finally cooled to 4° C. HBV DNA was then quantified by qPCR with HBV-specific primers and probes as specified in Table 1 using the Bio-Rad SSOAdvanced Universal Probes Supermix on a CFX96 machine (Bio-Rad). The PCR cycle program consisted of 95° C. for 3 mins, followed by 40 cycles at 95° C. for 10 sec and 60° C. for 30 sec.

TABLE 1

HBV DNA Primers and Probe for HepG2.117 assay

Items	Name	Sequence (5' → 3')
HBV Primer	HBV-forward	GTGTCTGCGGCGTTTTATCA (SEQ ID NO: 1)
	HBV-reverse	GACAAACGGGCAACATACCTT (SEQ ID NO: 2)
HBV Probe	HBV probe	FAM/CCTCTKCAT/ZEN/CCTGCTGCTATGCCTCATC/3IABkFQ/ (SEQ ID NO: 3)

A DNA standard was prepared by dilution of an IDT gBlock corresponding to the amplicon with concentrations ranging from 10^2 to 10^8 copies/input (i.e. per 4 μL) and used to generate a standard curve by plotting Cq values vs. HBV DNA standard concentration. The quantity of HBV DNA in each sample was determined by interpolating from the standard curve.

Cell Viability

Using the other plates, the cell viability was quantified by ATPlite according to the manufacturer's manual. In brief, 50 μL of cell lysis solution was added to the culture plates and shaken for 5', followed by addition of 50 μL substrate into each well and further shaking. The plates were incubated at room temperature for 10 mins and luminescence signal was subsequently measured on a VarioSkan Lux (ThermoFisher) plate reader.

Data Analysis

Cell viability was calculated as follows: % Cell viability=(luminescence value of test sample)/(average luminescence value of 2% DMSO control)×100%. HBV DNA inhibition was calculated as follows: 100−(HBV DNA copy number of test sample)/(average HBV DNA copy number of 2% DMSO control)×100%. No normalization to entecavir was required due to the excellent dynamic window of this assay. The CC_{50}, EC_{50} and EC_{90} values were determined by dose-response curves fitted by GraphPad Prism using "log (agonist) vs. response—Variable slope".

As shown in Table 2, compounds of Formula (I) are active against HBV, where 'A' indicates an $EC_{50}\leq100$ nM, 'B' indicates an $EC_{50}>100$ nM and ≤500 nM, 'C' indicates an $EC_{50}>500$ nM and ≤5000 nM, and 'D' indicates an $EC_{50}>5000$ nM. Cell viability assessments indicated a large window between effective antiviral concentrations and cytotoxic compound concentrations.

TABLE 2

Compound	EC50 - HepG2.117
1	C
2	C
3	D
4	D
5	C
6	C
7	D
8	C
9	B
10	B
11	D
12	B
13	C
14	C
15	D
16	D
17	D
18	C
19	D
20	D
21	D
22	D
23	C
24	B
25	A
26	C
27	A
28	B
29	A
30	B
31	A
32	A
33	C
34	A
35	A
36	B
37	A
38	A
39	A
40	A
41	C
42	A
43	A

TABLE 2-continued

Compound	EC50 - HepG2.117
44	B
45	A
46	A
47	A
48	A
49	A
50	A
51	C
52	B
53	C
54	A
55	B
56	C
57	A
58	A
59	A
60	A
61	C
62	C
63	B
64	C
65	C
66	A
67	A
68	D
69	B
70	B
71	A
72	A
73	C

TABLE 2-continued

Compound	EC50 - HepG2.117
74	A
75	C
76	D
77	D
78	D
79	B
80	B
81	A
82	D
83	B
84	C
85	A
86	B
87	A
88	A
89	A
90	C

Although the foregoing has been described in some detail by way of illustrations and examples for purposes of clarity and understanding, it will be understood by those of skill in the art that numerous and various modifications can be made without departing from the spirit of the present disclosure. Therefore, it should be clearly understood that the forms disclosed herein are illustrative only and are not intended to limit the scope of the present disclosure, but rather to also cover all modification and alternatives coming with the true scope and spirit of the invention.

SEQUENCE LISTING

<160> NUMBER OF SEQ ID NOS: 3

<210> SEQ ID NO 1
<211> LENGTH: 20
<212> TYPE: DNA
<213> ORGANISM: Artiificial Sequence
<220> FEATURE:
<223> OTHER INFORMATION: Synthetic HBV-forward primer

<400> SEQUENCE: 1

gtgtctgcgg cgttttatca 20

<210> SEQ ID NO 2
<211> LENGTH: 21
<212> TYPE: DNA
<213> ORGANISM: Artificial Sequence
<220> FEATURE:
<223> OTHER INFORMATION: Synthetic HBV-reverse primer

<400> SEQUENCE: 2

gacaaacggg caacatacct t 21

<210> SEQ ID NO 3
<211> LENGTH: 28
<212> TYPE: DNA
<213> ORGANISM: Artificial Sequence
<220> FEATURE:
<223> OTHER INFORMATION: Synthetic HBV-probe
<220> FEATURE:
<221> NAME/KEY: modified_base
<222> LOCATION: 1
<223> OTHER INFORMATION: N=FAM-C
<220> FEATURE:
<221> NAME/KEY: modified_base
<222> LOCATION: 9
<223> OTHER INFORMATION: N=T-ZEN
<220> FEATURE:

-continued

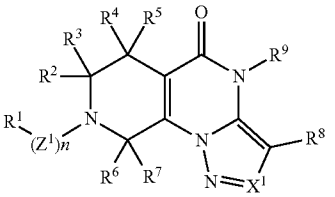
<221> NAME/KEY: modified_base
<222> LOCATION: 28
<223> OTHER INFORMATION: N=C-3IABkFQ

<400> SEQUENCE: 3

nctctkcanc ctgctgctat gcctcatn 28

What is claimed is:

1. A compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, having the structure:



(I)

wherein:

n is 0 or 1;

Z^1 is —C(=O)—, —NH—C(=O)—or —O—C(=O)—;

R^1 is selected from the group consisting of an optionally substituted aryl, an optionally substituted heteroaryl, an optionally substituted heterocyclyl, an optionally substituted aryl(C_{1-4} alkyl), an optionally substituted heteroaryl(C_{1-4} alkyl) and an optionally substituted heterocyclyl(C_{1-4} alkyl);

R^2 and R^3 are independently selected from the group consisting of hydrogen, an unsubstituted C_{1-4} alkyl, an unsubstituted C_{1-4} haloalkyl, an optionally substituted aryl, an optionally substituted heteroaryl, an optionally substituted heterocyclyl, an optionally substituted aryl(C_{1-4} alkyl), an optionally substituted heteroaryl(C_{1-4} alkyl) and an optionally substituted heterocyclyl(C_{1-4} alkyl);

R^4 and R^5 are independently selected from the group consisting of hydrogen, an unsubstituted C_{1-4} alkyl, an unsubstituted C_{1-4} haloalkyl, an optionally substituted aryl, an optionally substituted heteroaryl, an optionally substituted heterocyclyl, an optionally substituted aryl(C_{1-4} alkyl), an optionally substituted heteroaryl(C_{1-4} alkyl) and an optionally substituted heterocyclyl(C_{1-4} alkyl);

R^6 and R^7 are independently selected from the group consisting of hydrogen, an unsubstituted C_{1-4} alkyl and an unsubstituted C_{1-4} haloalkyl;

R^8 is selected from the group consisting of hydrogen, an unsubstituted C_{1-4} alkyl, an unsubstituted C_{2-4} alkenyl, an unsubstituted C_{2-4} alkynyl, an unsubstituted C_{1-4} haloalkyl, an optionally substituted cycloalkyl, an optionally substituted cycloalkenyl, an optionally substituted aryl, an optionally substituted heteroaryl, an optionally substituted heterocyclyl, an optionally substituted cycloalkyl(C_{1-4} alkyl), an optionally substituted cycloalkenyl(C_{1-4} alkyl), an optionally substituted aryl(C_{1-4} alkyl), an optionally substituted heteroaryl(C_{1-4} alkyl), an optionally substituted heterocyclyl(C_{1-4} alkyl), an optionally substituted N-amido, an optionally substituted N-sulfonamido, $—NR^{10}R^{11}$ and $—C(=O)NR^{12}R^{13}$;

R^9 is selected from the group consisting of hydrogen, an unsubstituted C_{1-4} alkyl, an optionally substituted monocyclic C_{4-6} cycloalkyl, an optionally substituted aryl, an optionally substituted heteroaryl, an optionally substituted heterocyclyl, an optionally substituted aryl(C_{1-4} alkyl), an optionally substituted heteroaryl(C_{1-4} alkyl) and an optionally substituted heterocyclyl(C_{1-4} alkyl);

R^{10} and R^{12} are independently hydrogen or an unsubstituted C_{1-4} alkyl;

R^{11} and R^{13} are independently selected from the group consisting of hydrogen, an unsubstituted C_{1-4} alkyl, an unsubstituted C_{1-4} haloalkyl, an optionally substituted cycloalkyl, an optionally substituted cycloalkenyl, an optionally substituted aryl, an optionally substituted heteroaryl, an optionally substituted heterocyclyl, an optionally substituted cycloalkyl(C_{1-4} alkyl), an optionally substituted cycloalkenyl(C_{1-4} alkyl), an optionally substituted aryl(C_{1-4} alkyl), an optionally substituted heteroaryl(C_{1-4} alkyl) and an optionally substituted heterocyclyl(C_{1-4} alkyl); or

R^{10} and R^{11} are taken together along with the nitrogen to which R^{10} and R^{11} are attached to form an optionally substituted 4- to 8-membered monocyclic heterocyclyl, an optionally substituted 8- to 13-membered fused-bicyclic heterocyclyl or an optionally substituted 7- to 13-membered spiro-bicyclic heterocyclyl;

R^{12} and R^{13} are taken together along with the nitrogen to which R^{12} and R^{13} are attached to form an optionally substituted 4- to 8-membered monocyclic heterocyclyl, an optionally substituted 8- to 13-membered fused-bicyclic heterocyclyl or an optionally substituted 7- to 13-membered spiro-bicyclic heterocyclyl;

R^2 and R^3 are taken together along with the carbon to which R^2 and R^3 are attached to form an optionally substituted monocyclic C_{3-6} cycloalkyl or an optionally substituted 3 to 6 member monocyclic heterocyclyl; or

R^4 and R^5 are taken together along with the carbon to which R^4 and R^5 are attached to form an optionally substituted monocyclic C_{3-6} cycloalkyl or an optionally substituted 3 to 6 member monocyclic heterocyclyl; or

R^2 and R^4 are taken together along with the carbons to which R^2 and R^4 are each attached to form an optionally monocyclic C_{5-7} cycloalkyl or an optionally substituted 5 to 7 member monocyclic heterocyclyl; or

R^3 and R^5 are taken together along with the carbons to which R^3 and R^5 are each attached to form an optionally monocyclic C_{5-7} cycloalkyl or an optionally substituted 5 to 7 member monocyclic heterocyclyl; or

R^6 and R^7 are taken together along with the carbon to which R^6 and R^7 are attached to form an optionally substituted monocyclic C_{3-4} cycloalkyl, an optionally substituted oxetane or an optionally substituted thietane; and

X^1 is N or CR^{14}, wherein R^{14} is hydrogen, cyano, an unsubstituted C_{1-4} alkyl, a substituted C_{1-4} alkyl or an optionally substituted aryl(C_{1-4} alkyl), wherein the sub-

stituted C_{1-4} alkyl is substituted one or more times with a substituents selected from the group consisting of cyano, halogen, hydroxy and an unsubstituted C_{1-4} alkoxy.

2. The compound of claim **1**, wherein n is 1.

3. The compound of claim **2**, wherein Z^1 is —C(=O)—.

4. The compound of claim **2**, wherein Z^1 is —NH—C(=O)—.

5. The compound of claim **1**, wherein R^1 is an optionally substituted aryl.

6. The compound of claim **5**, wherein R^1 is an optionally substituted phenyl.

7. The compound of claim **1**, wherein R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 and R^7 are each hydrogen.

8. The compound of claim **1**, wherein X^1 is N.

9. The compound of claim **1**, wherein X^1 is CR^{14}; and R^{14} is hydrogen.

10. The compound claim **1**, wherein R^8 is hydrogen, an unsubstituted C_{1-4} alkyl, an unsubstituted C_{2-4} alkynyl, an optionally substituted cycloalkyl(C_{1-4} alkyl), an optionally substituted aryl(C_{1-4} alkyl), an optionally substituted N-amido or an optionally substituted N-sulfonamido.

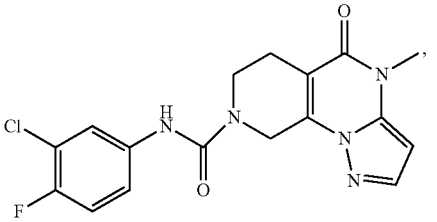
11. The compound of claim **1**, wherein R^8 is —$NR^{10}R^{11}$ or —C(=O)$NR^{12}R^{13}$.

12. The compound of claim **11**, wherein R^{10} is hydrogen; and R^{11} is an unsubstituted C_{1-4} alkyl, an unsubstituted C_{1-4} haloalkyl, an optionally substituted cycloalkyl, an optionally substituted cycloalkenyl, an optionally substituted aryl, an optionally substituted heteroaryl, an optionally substituted heterocyclyl, an optionally substituted cycloalkyl(C_{1-4} alkyl), an optionally substituted cycloalkenyl(C_{1-4} alkyl), an optionally substituted aryl(C_{1-4} alkyl), an optionally substituted heteroaryl(C_{1-4} alkyl) and an optionally substituted heterocyclyl(C_{1-4} alkyl).

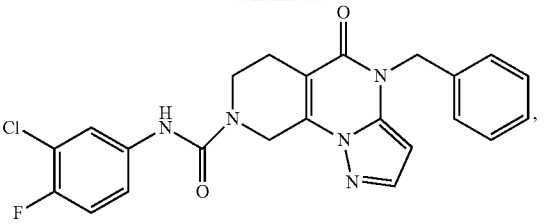
13. The compound of claim **11**, wherein R^{12} is hydrogen; and R^{13} is an unsubstituted C_{1-4} alkyl, an unsubstituted C_{1-4} haloalkyl, an optionally substituted cycloalkyl, an optionally substituted cycloalkenyl, an optionally substituted aryl, an optionally substituted heteroaryl, an optionally substituted heterocyclyl, an optionally substituted cycloalkyl(C_{1-4} alkyl), an optionally substituted cycloalkenyl(C_{1-4} alkyl), an optionally substituted aryl(C_{1-4} alkyl), an optionally substituted heteroaryl(C_{1-4} alkyl) and an optionally substituted heterocyclyl(C_{1-4} alkyl).

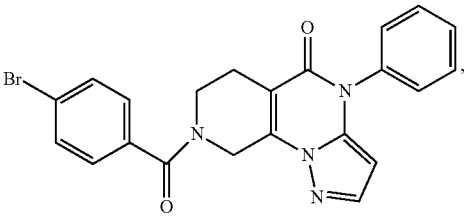
14. The compound of claim **1**, wherein R^9 is an unsubstituted C_{1-4} alkyl, an optionally substituted aryl(C_{1-4} alkyl), an optionally substituted heteroaryl or an optionally substituted monocyclic C_{4-6} cycloalkyl.

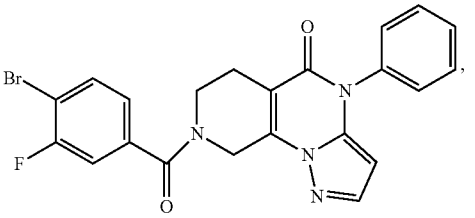
15. The compound of claim **1**, wherein the compound is selected from the group consisting of:

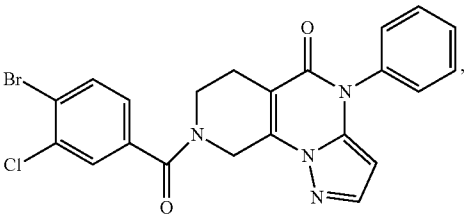


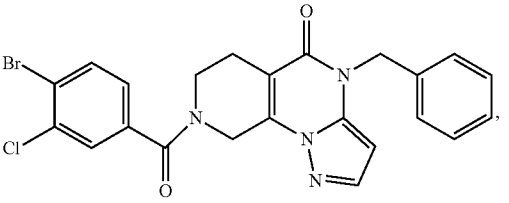
-continued

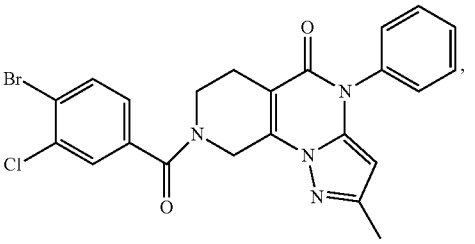


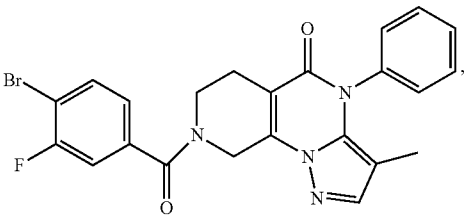




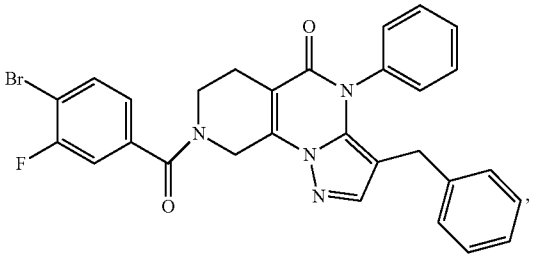


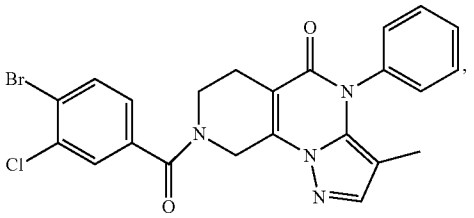


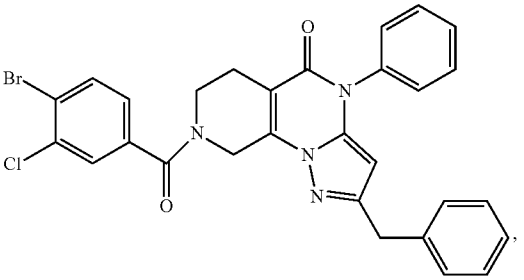


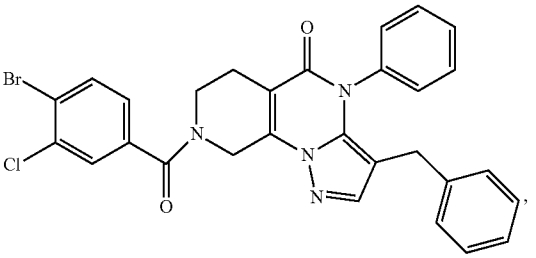


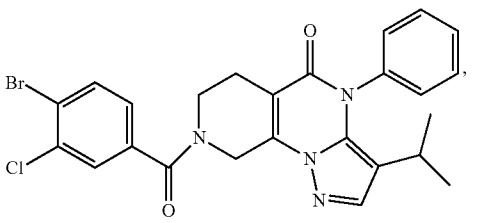
-continued

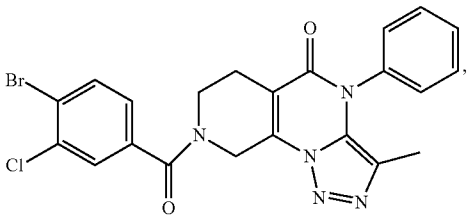


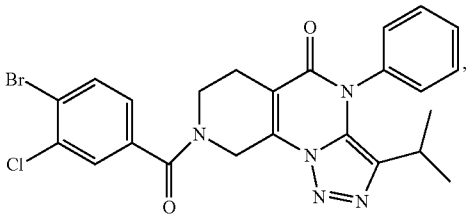




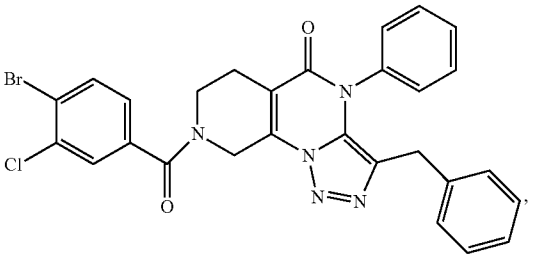


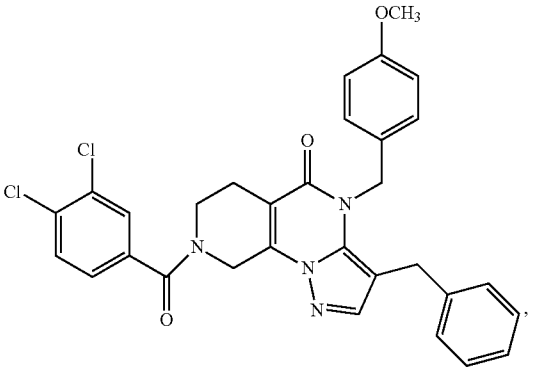


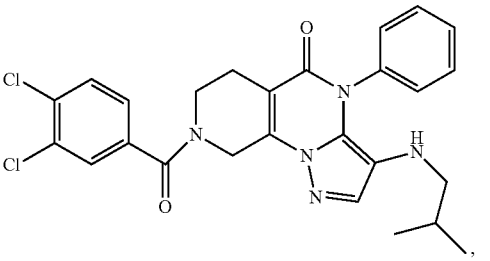


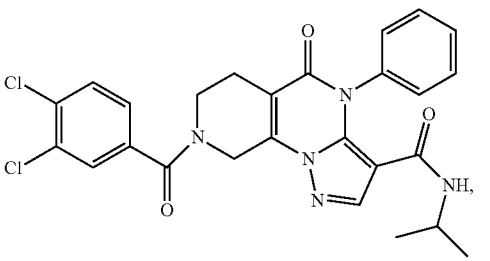


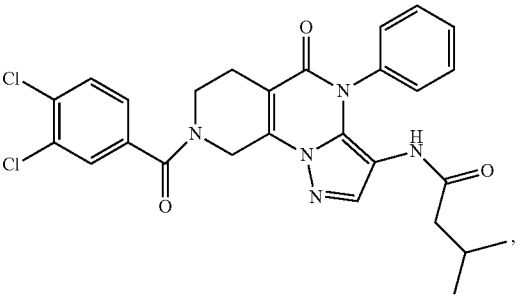
-continued

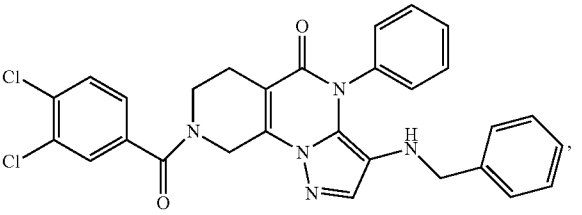




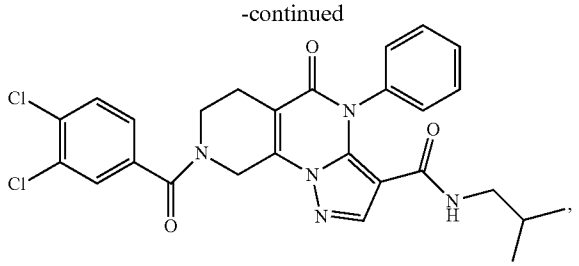


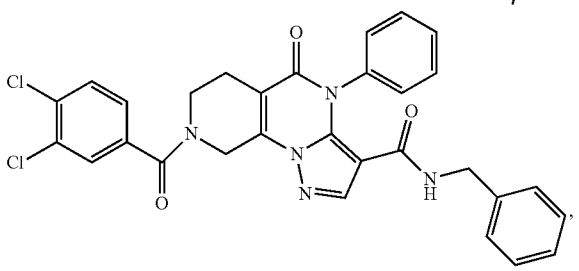


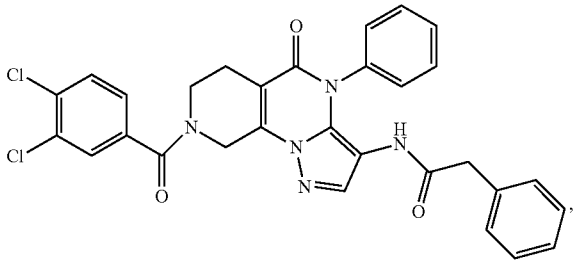


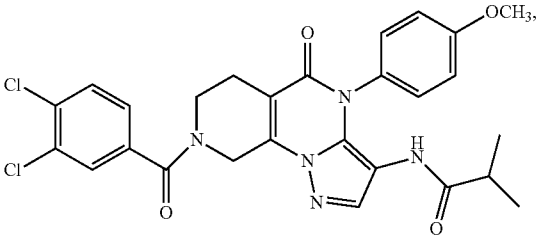


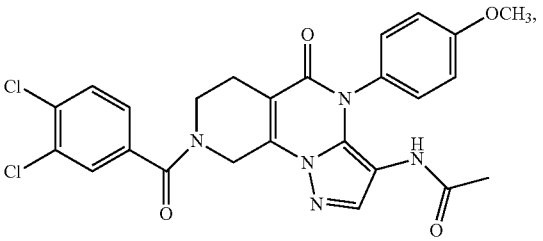
-continued

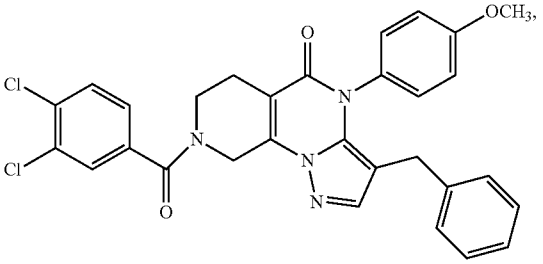


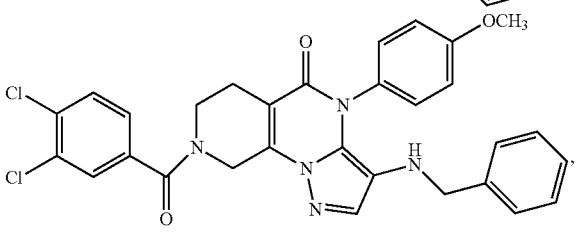




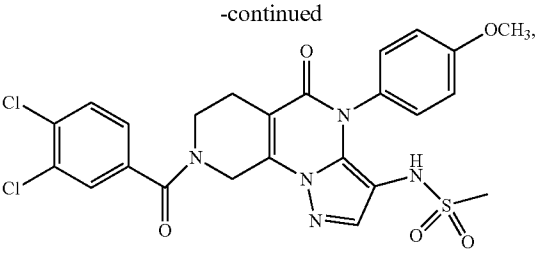


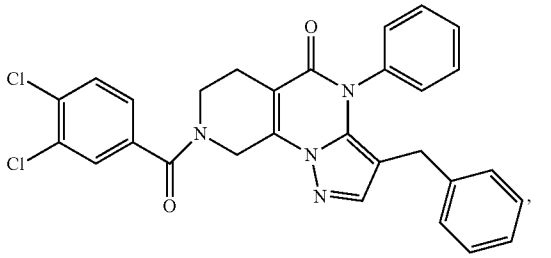


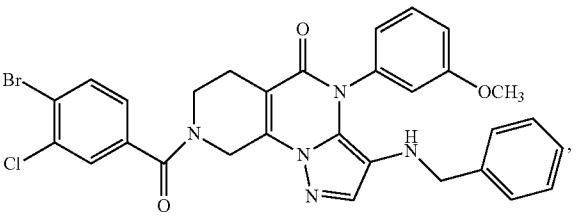


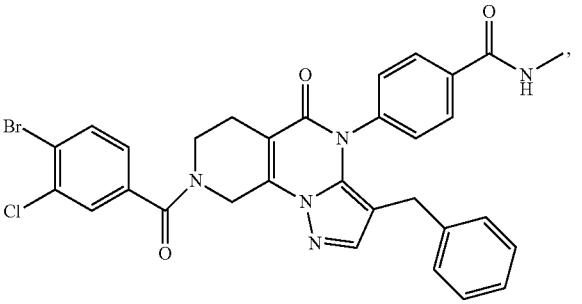


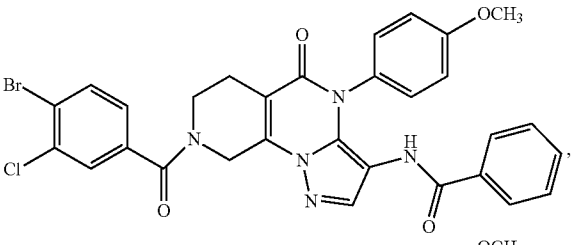
-continued

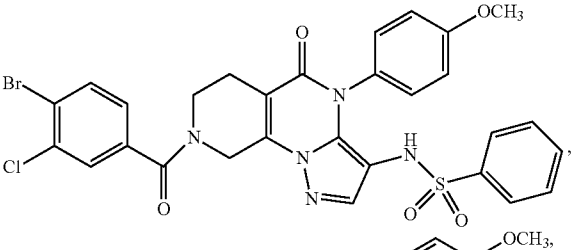


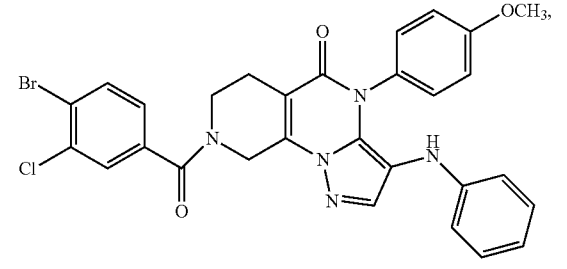




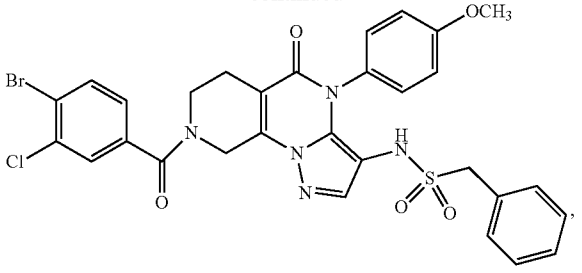


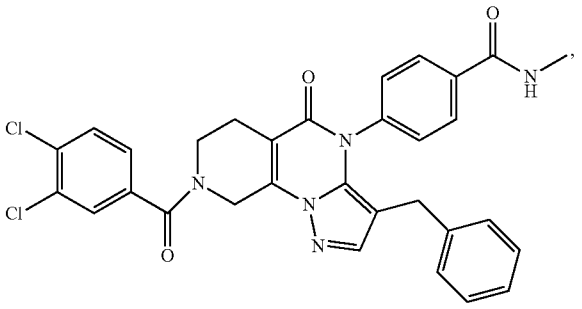


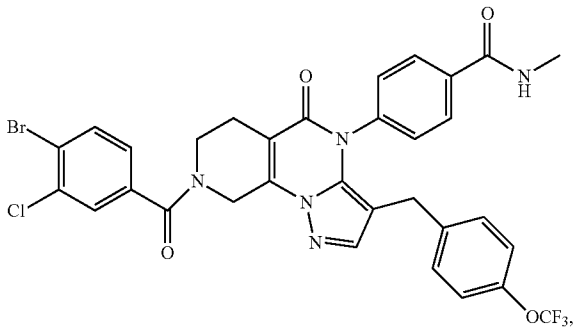


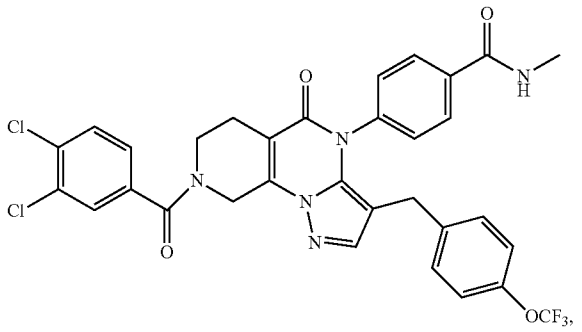


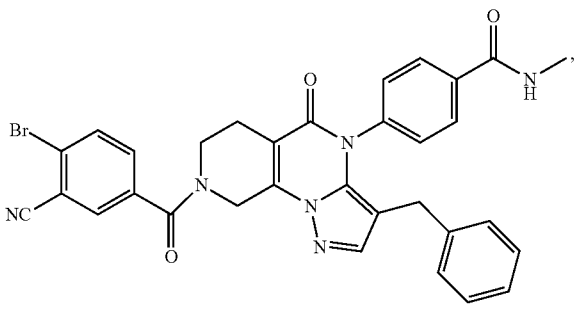
-continued



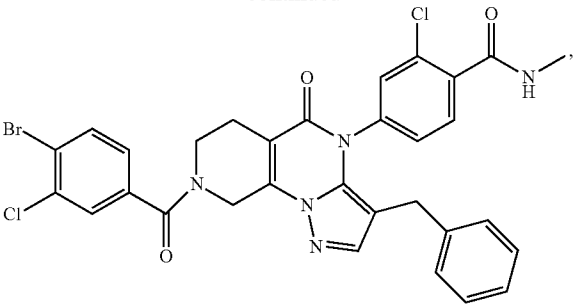


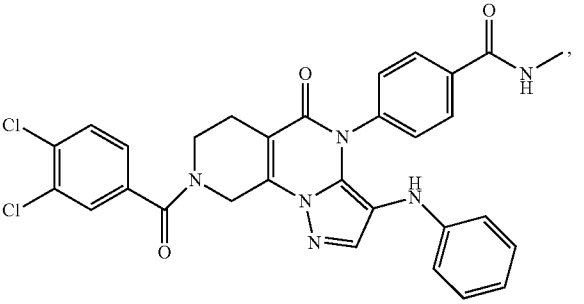


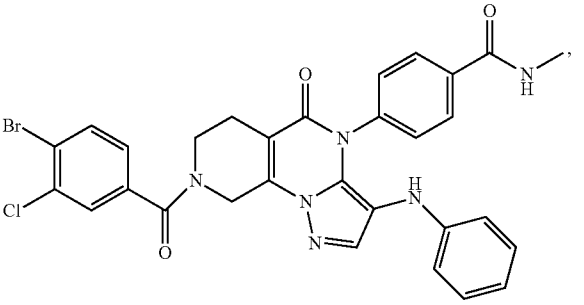


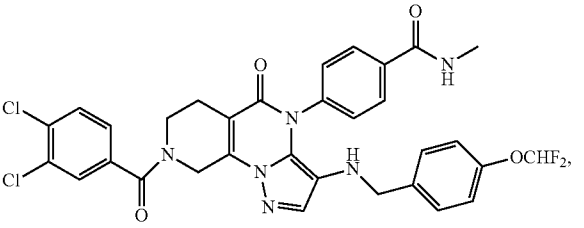


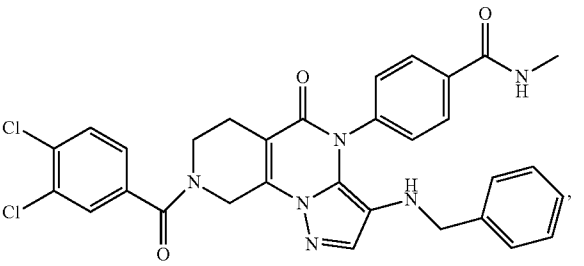
-continued

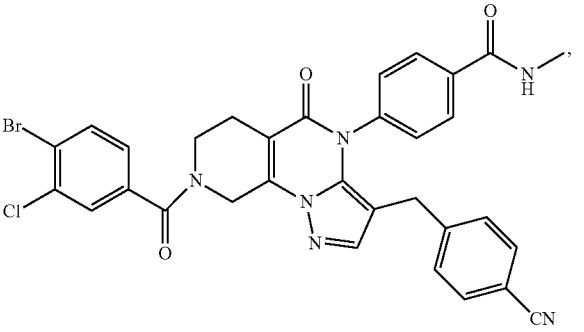




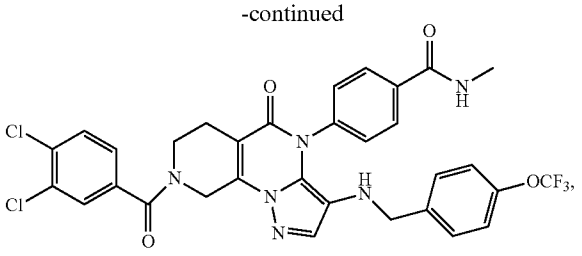


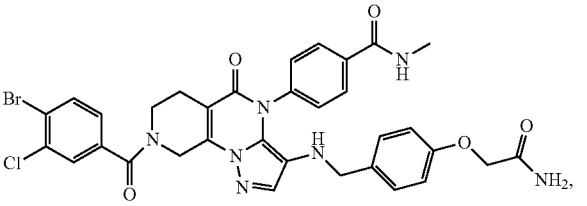


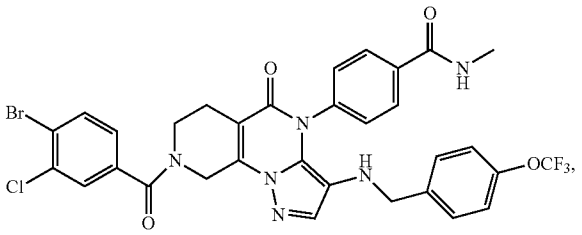


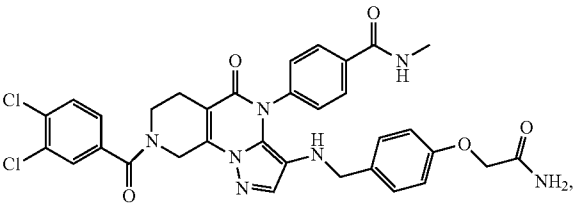


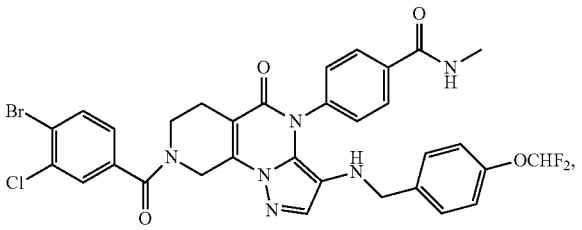
-continued

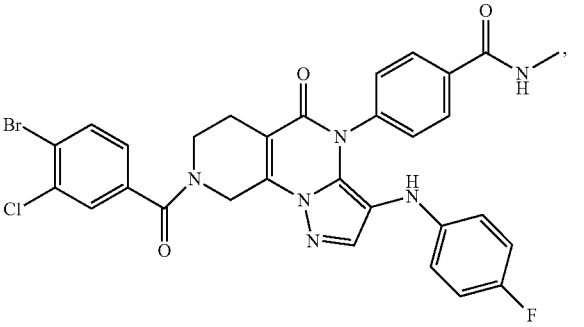


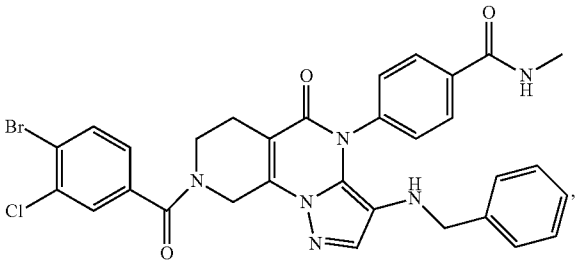


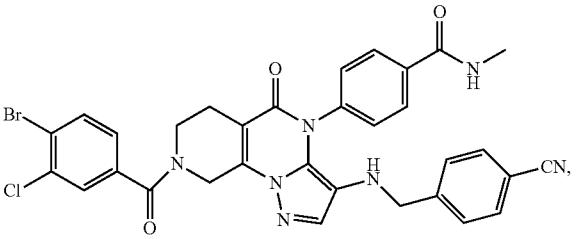


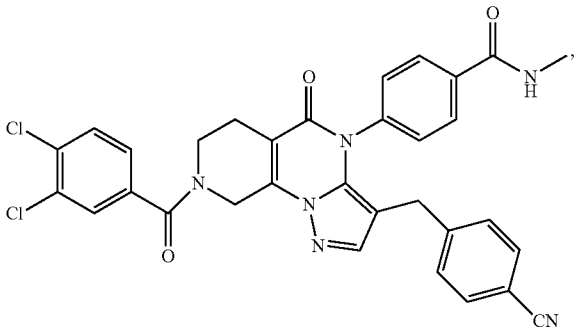


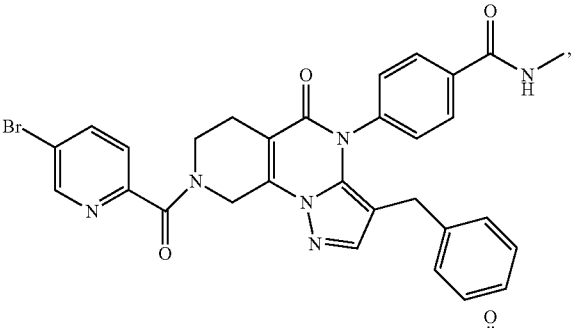


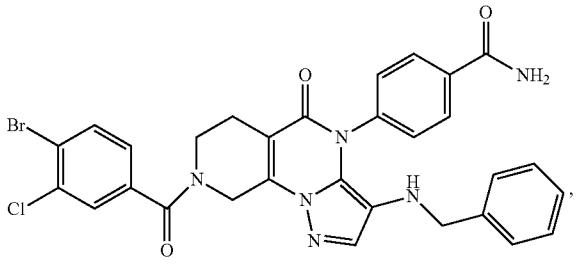


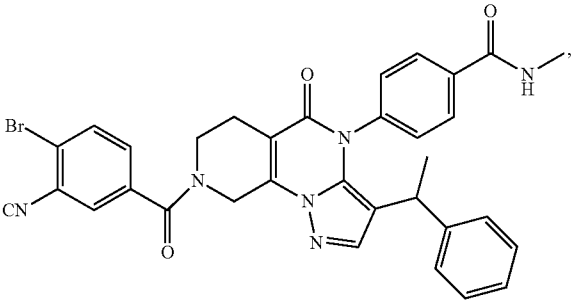




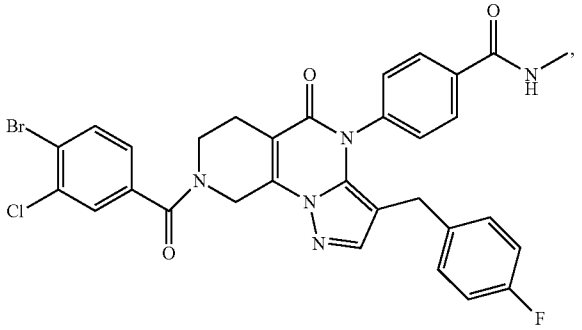


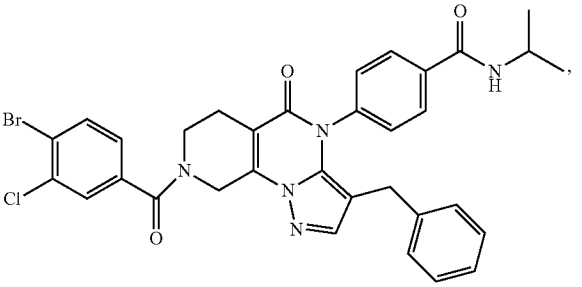


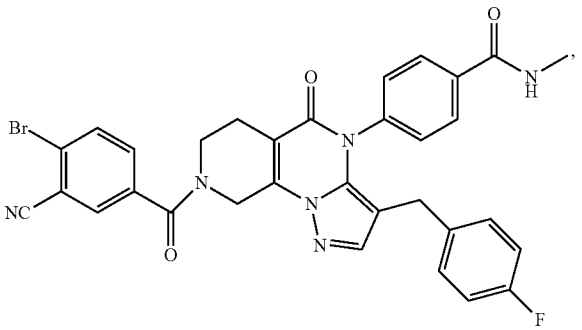


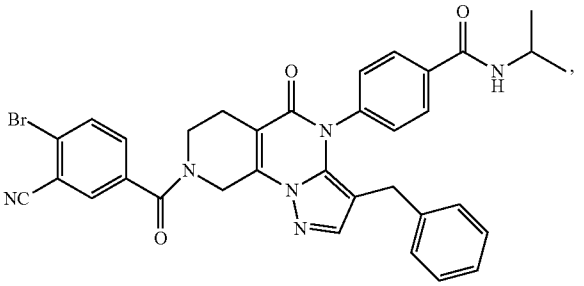


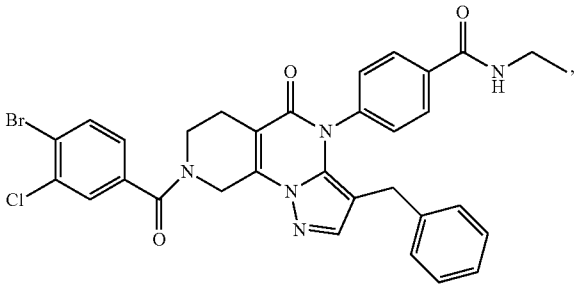
-continued

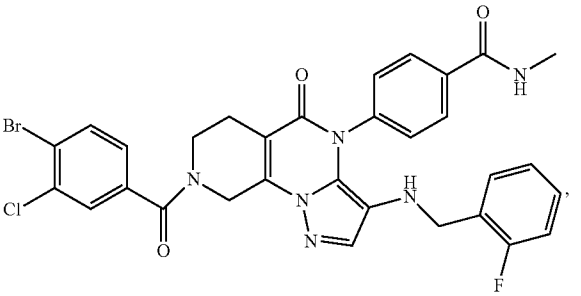


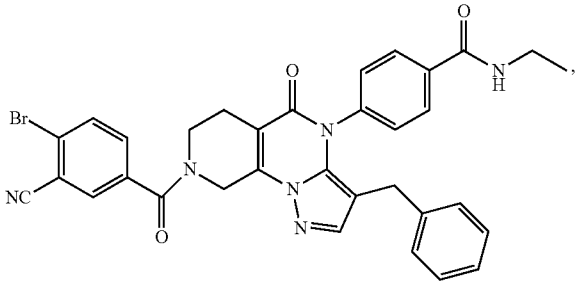


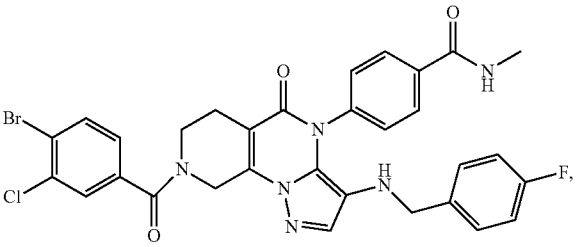


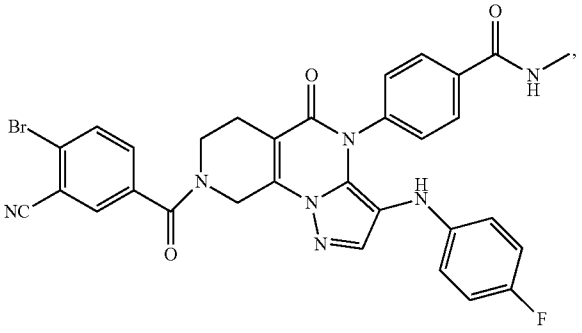


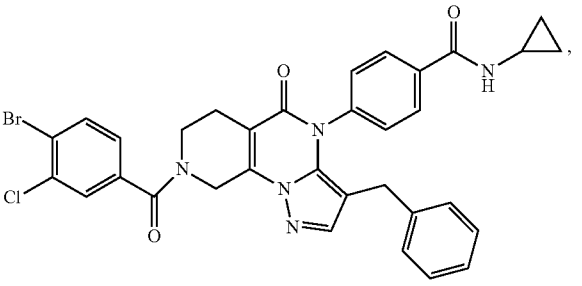


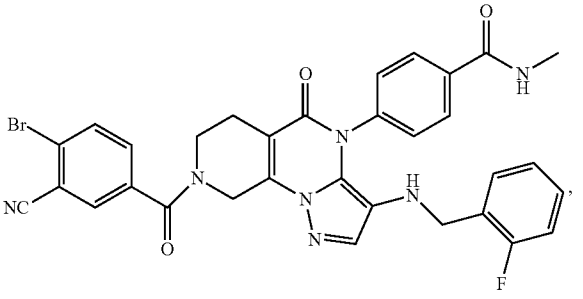




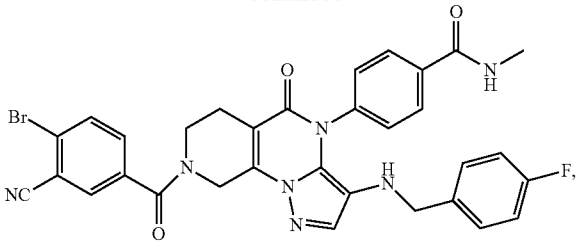


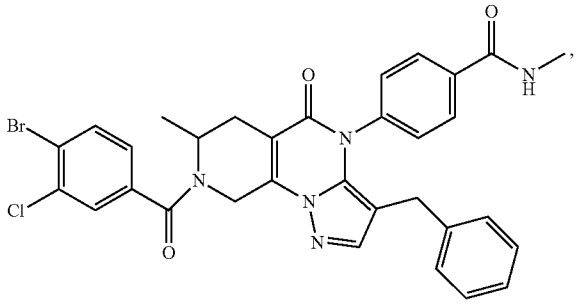


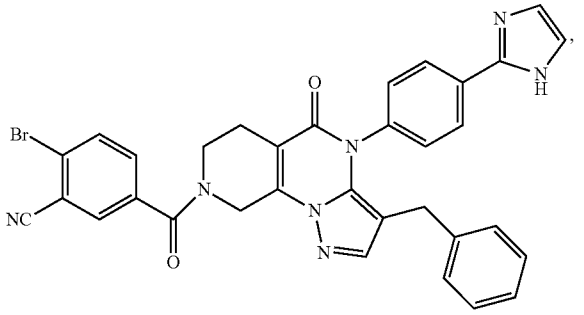


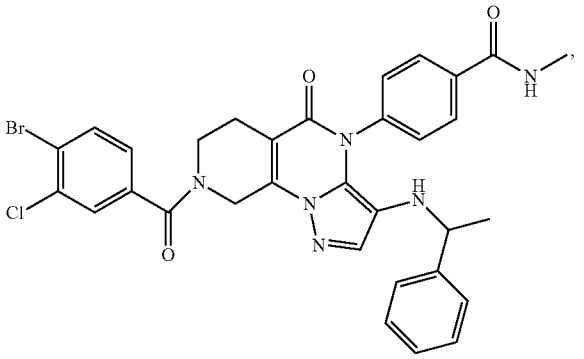


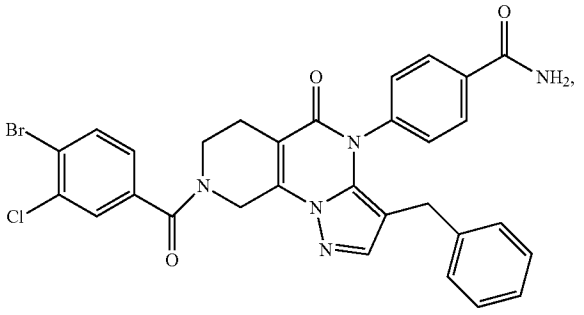
-continued



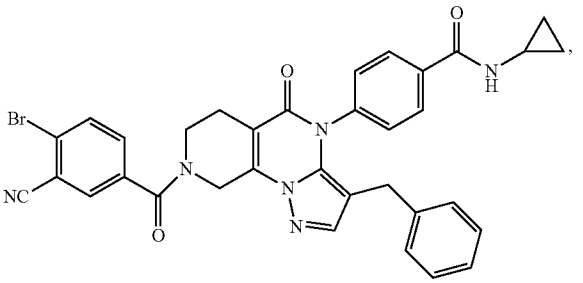


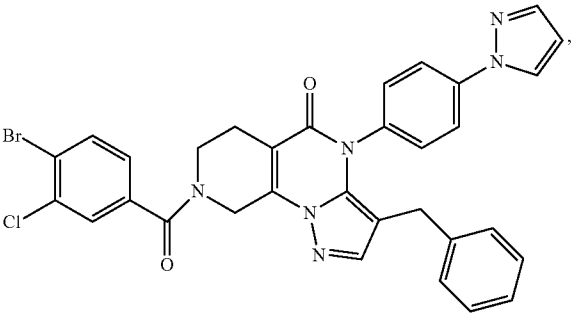


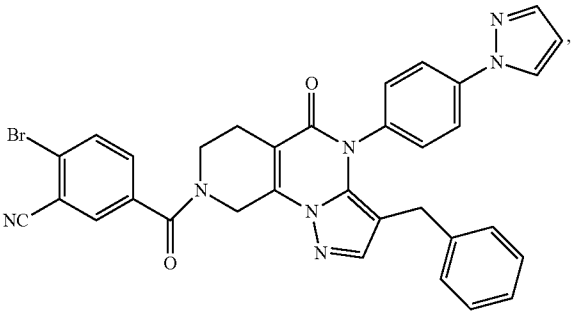


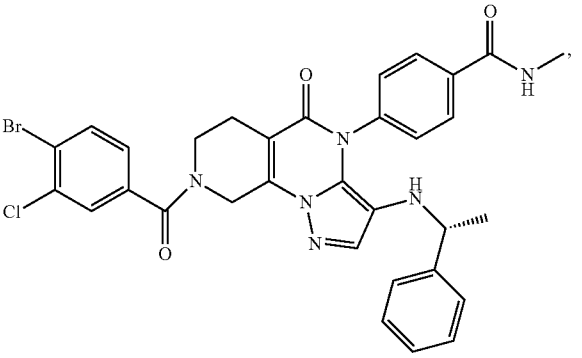


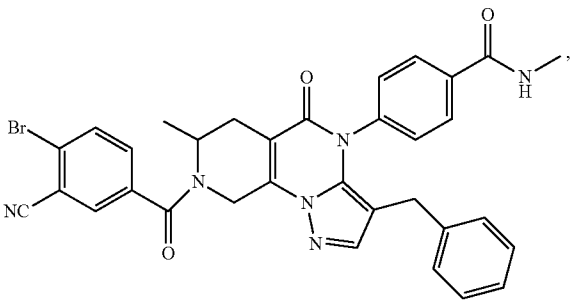
-continued



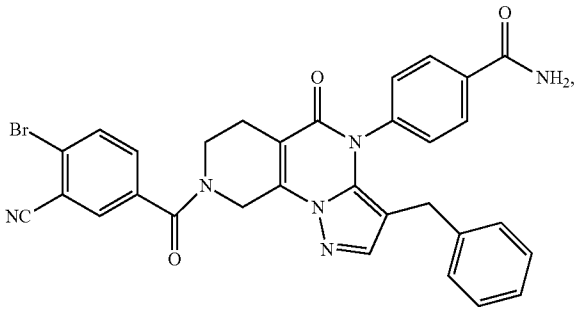


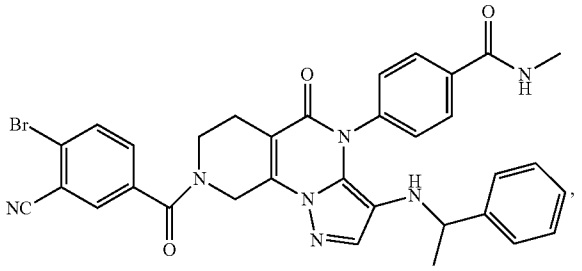


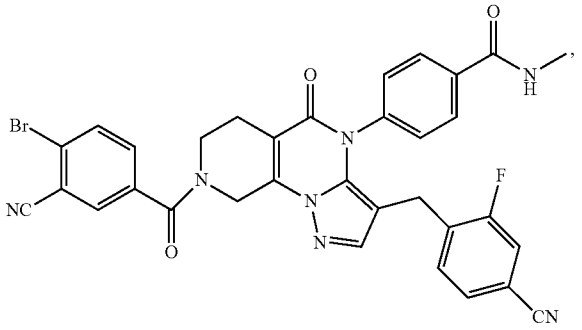


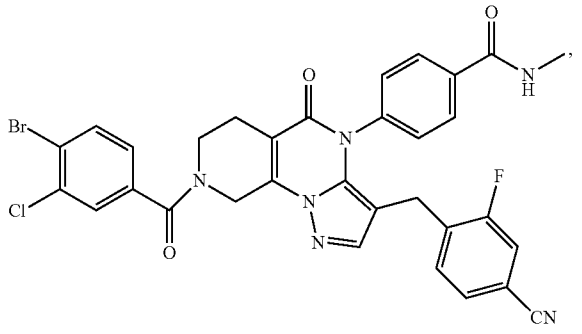


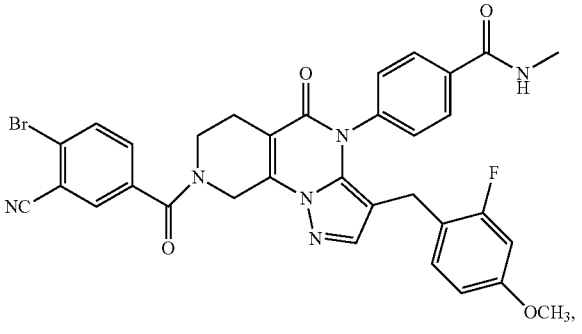
-continued



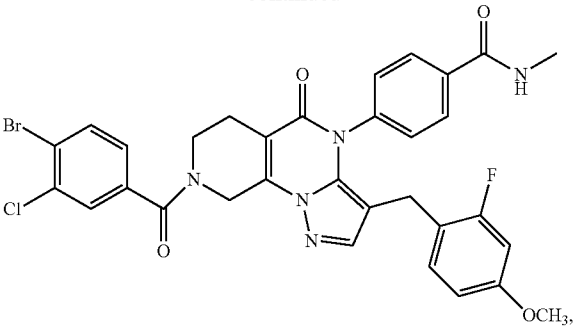


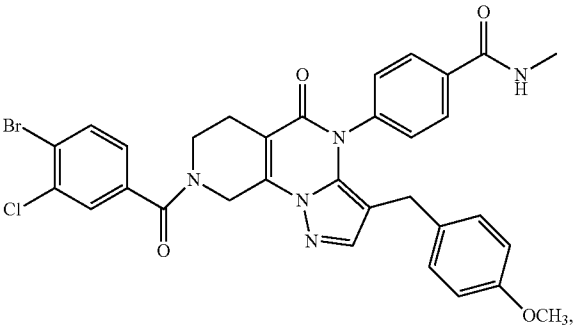


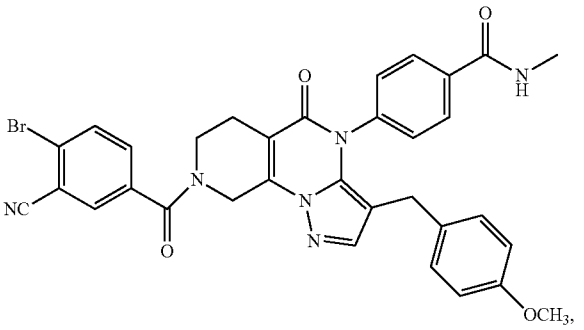


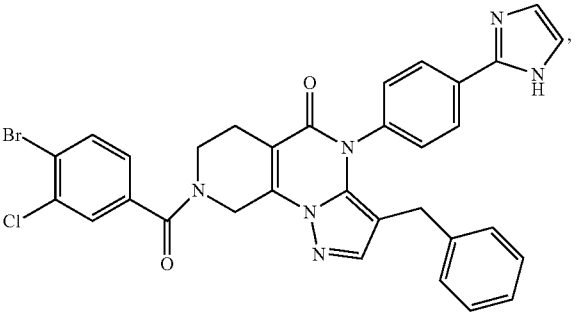


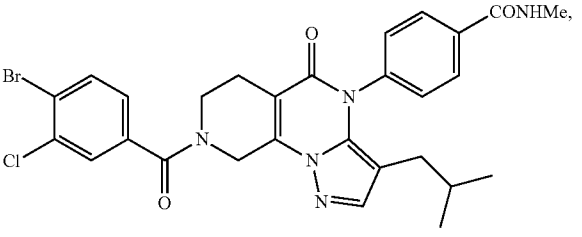
-continued



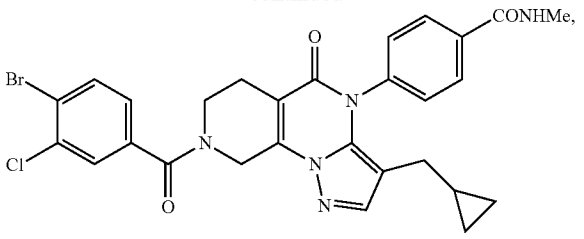


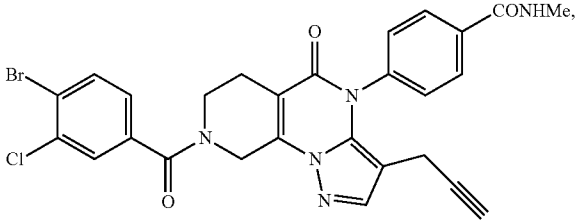


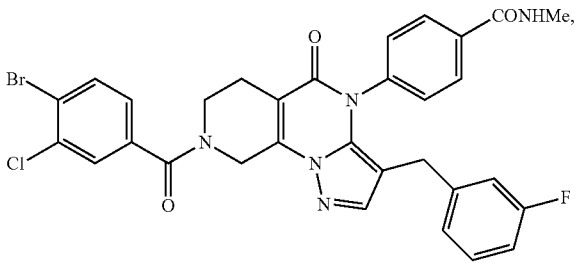


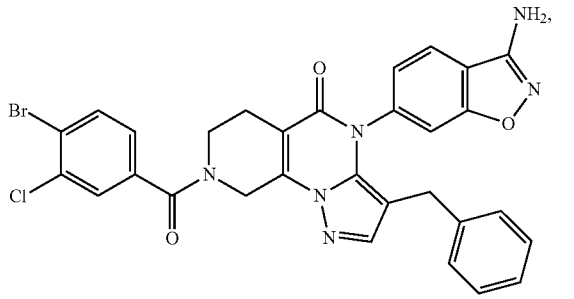


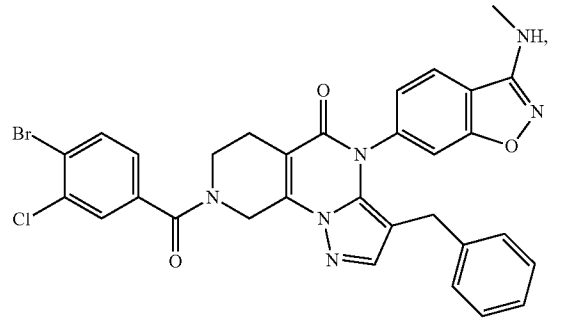
-continued

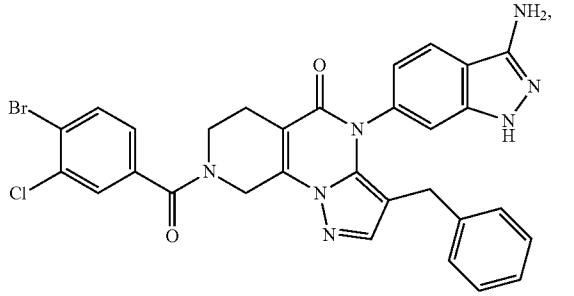




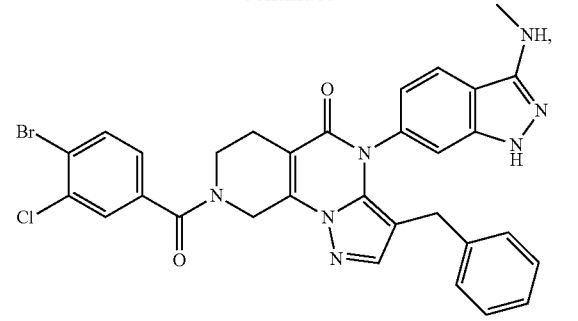


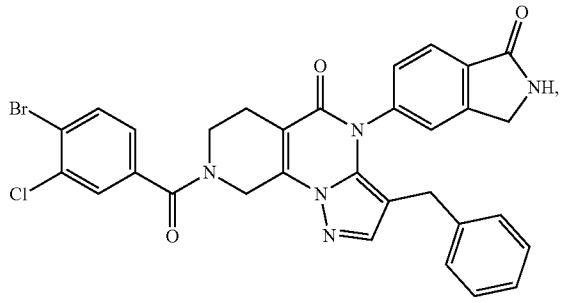


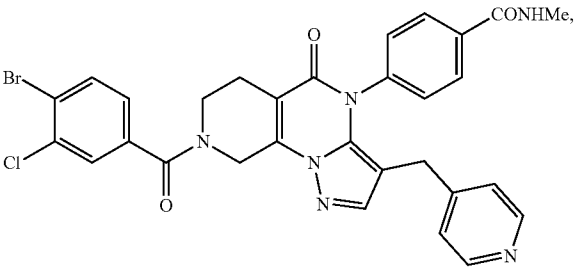


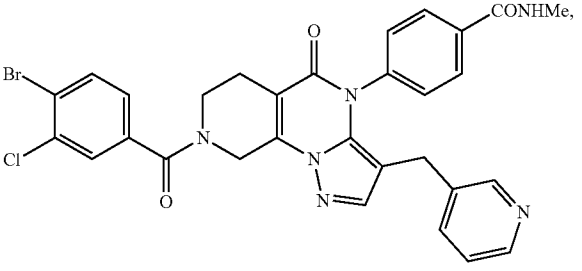


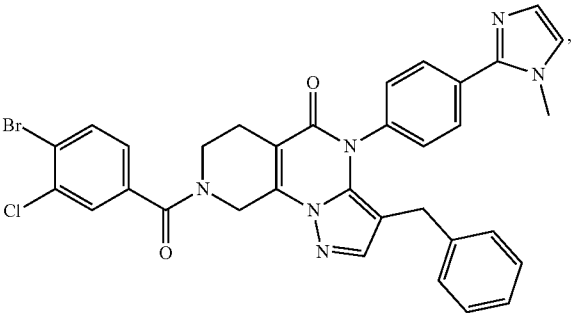
-continued



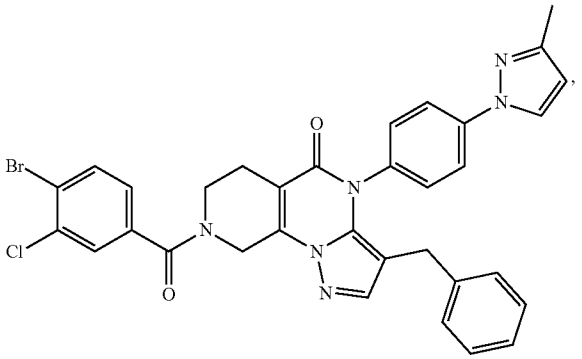


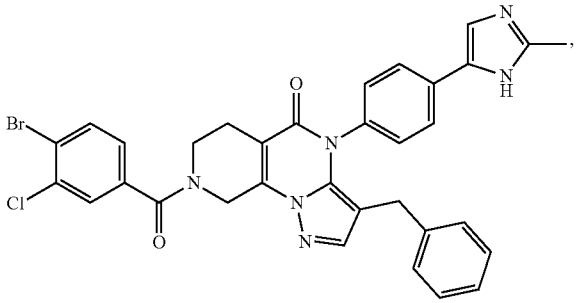


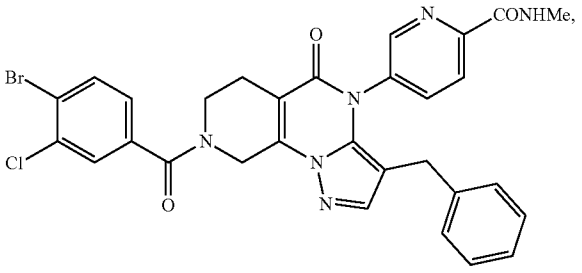


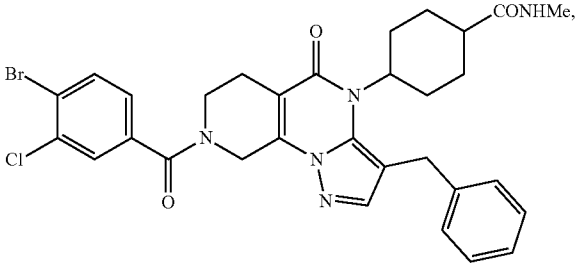


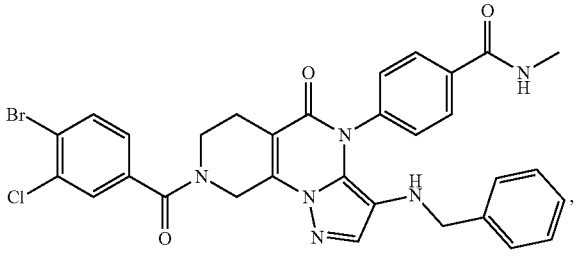
-continued

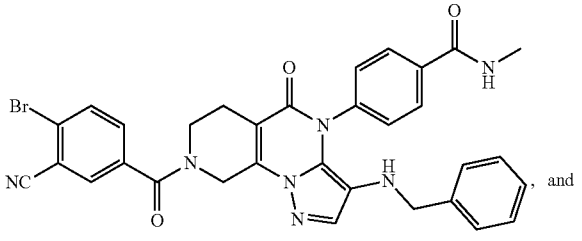




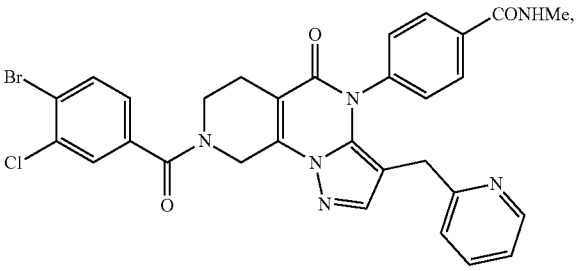






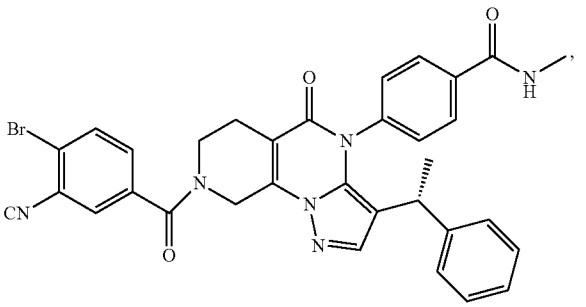


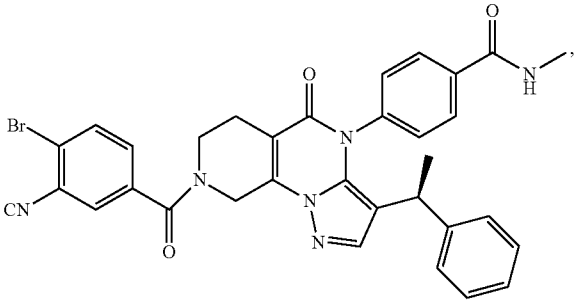
-continued

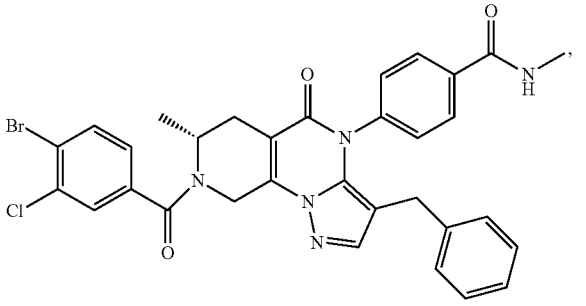


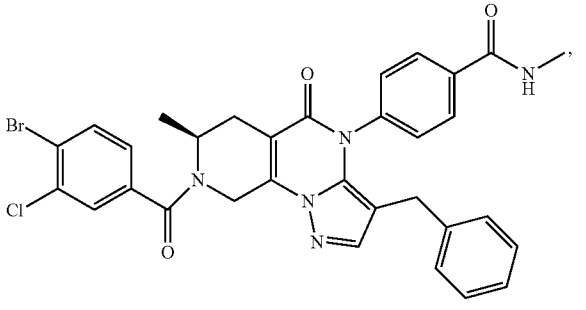
or a pharmaceutically acceptable salt of any of the foregoing.

16. The compound of claim **1**, wherein the compound is selected from the group consisting of:

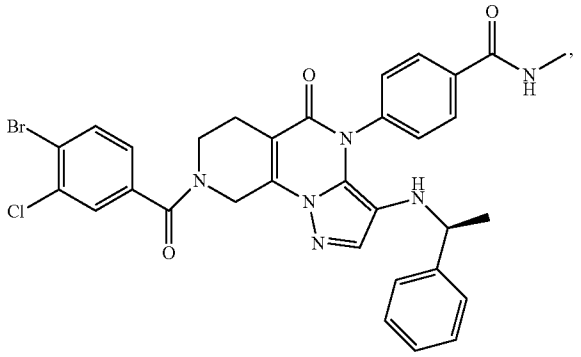


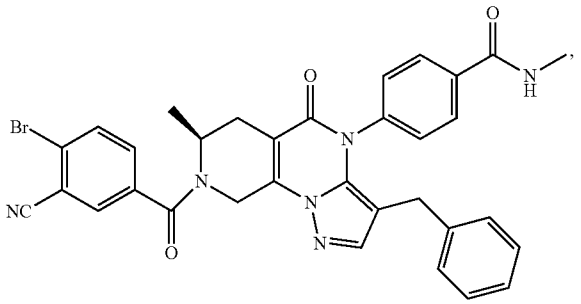


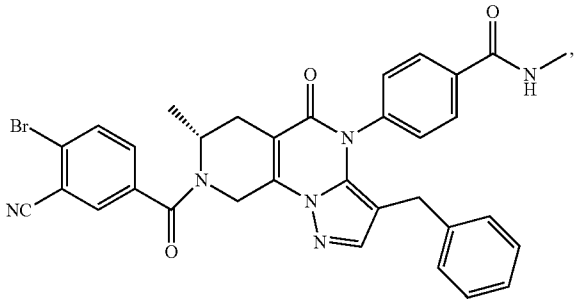


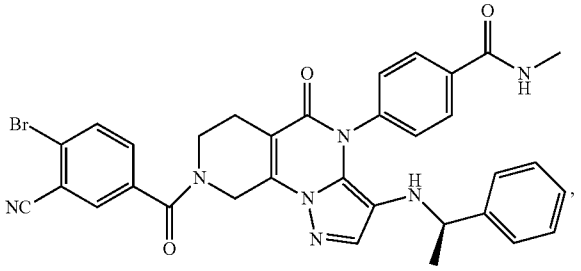


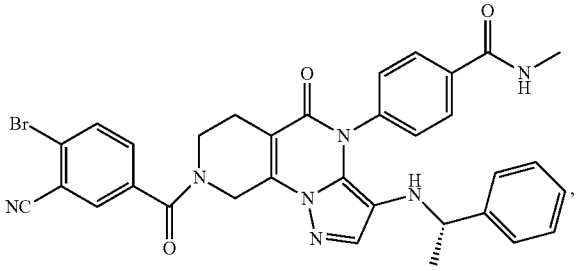
-continued



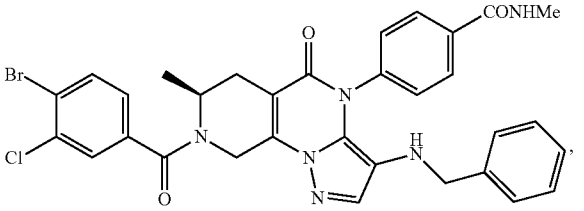


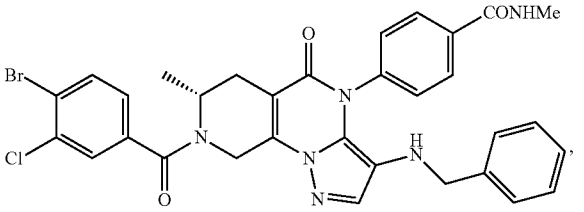


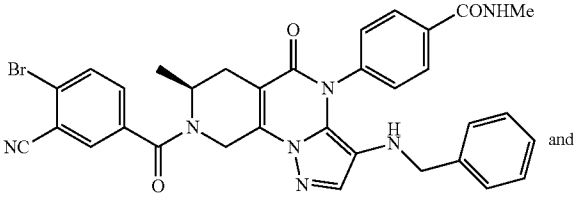




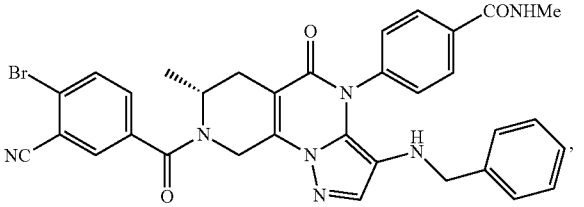
-continued







and



or a pharmaceutically acceptable salt of any of the foregoing.

17. A pharmaceutical composition comprising an effective amount of a compound claim **1**, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and excipient.

18. A method for treating hepatitis B in a subject comprising administering to the subject in need thereof an effective amount of a compound of claim **1**, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, suffering from hepatitis B.

19. A method of claim **18** further comprising treating hepatitis D in a subject suffering from hepatitis D.

20. The method of claim **18**, further comprising administering an additional agent selected from the group consisting of an interferon, a nucleoside analog, a nucleotide analog, a sequence specific oligonucleotide, a nucleic acid polymer, an entry inhibitor and a small molecule immunomodulator.

* * * * *

COMPUESTOS TRICÍCLICOS

INCORPORACIÓN COMO REFERENCIA A CUALQUIER SOLICITUD DE PRIORIDAD

Todas y cada una de las solicitudes para las que se identifica una reivindicación de prioridad extranjera o nacional, por ejemplo, en la hoja de datos de la solicitud o solicitud como se presentó con la presente solicitud, se incorporan en la presente descripción como referencia en virtud del 37 CFR 1.57, y las Reglas 4.18 y 20.6, que incluyen la solicitud provisional de los EE. UU. núm. 62/854.597, presentada el 30 de mayo de 2019.

ANTECEDENTES

Campo

La presente solicitud se relaciona con los campos de química, bioquímica y medicina. En la presente descripción se describen compuestos de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, composiciones farmacéuticas que incluyen un compuesto descrito en la presente descripción (que incluye sales farmacéuticamente aceptables de un compuesto descrito en la presente descripción) y métodos para sintetizarlas. En la presente descripción también se describen los métodos para tratar

enfermedades y/o afecciones con un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Descripción

El virus de la hepatitis B (HBV, por sus siglas en inglés) es un virus de ADN y un miembro de la familia *Hepadnaviridae*. El HBV infecta a más de 300 millones a nivel mundial y es un agente causante de cáncer hepático y enfermedad hepática tal como hepatitis crónica, cirrosis y carcinoma hepatocelular. Aunque existen fármacos aprobados para tratar el HBV, ya sea al potenciar el sistema inmunitario o ralentizar la replicación del virus HBV, el HBV continúa siendo un problema debido a las desventajas asociadas con cada uno de los fármacos aprobados.

REFERENCIA AL LISTADO DE SECUENCIAS

La presente solicitud se presenta con un Listado de secuencias en formato electrónico. El Listado de secuencias se proporciona como un archivo titulado ALIG026.txt, creado el 27 de mayo de 2020, que tiene un tamaño de aproximadamente 1 kb. La información en el formato electrónico del listado de secuencias se incorpora en la presente descripción como referencia en su totalidad.

SUMARIO

Algunas modalidades descritas en la presente descripción se relacionan con un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Algunas modalidades descritas en la presente descripción se relacionan con una composición farmacéutica que puede contener una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Algunas modalidades descritas en la presente descripción se relacionan con un método para tratar una infección por HBV y/o HDV que puede incluir administrar a un sujeto identificado que padece de infección por HBV y/o HDV una cantidad eficaz de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente descripción, o una composición farmacéutica que incluye una cantidad eficaz de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente descripción. Otras modalidades descritas en la presente descripción se relacionan con un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente descripción, o una composición farmacéutica que incluye una cantidad eficaz de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente descripción para el uso para tratar una infección por HBV y/o HDV.

Algunas modalidades descritas en la presente descripción se relacionan con un método para inhibir la replicación del HBV y/o HDV que puede incluir poner en contacto una célula infectada con la HBV y/o HDV con una cantidad eficaz de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente descripción, o una composición farmacéutica que incluye una cantidad eficaz de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente descripción. Otras modalidades descritas en la presente descripción se relacionan con un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente descripción, o una composición farmacéutica que incluye una cantidad eficaz de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente descripción para el uso para inhibir la replicación del HBV y/o HDV.

Estas otras modalidades se describen con mayor detalle más abajo.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

El HBV es un ADN circular parcialmente bicatenario de aproximadamente 3,2 pares de kilobases (kb) y se clasifica en ocho genotipos, A a H. La vía de replicación del HBV se ha estudiado con mayor detalle. T. J. Liang, Hepatology (2009) 49(5 Suppl):S13-S21. Parte de la replicación incluye la formación de la forma (ADNccc) circular covalentemente cerrada. La presencia de ADNccc da lugar al riesgo de reemergencia viral a lo largo de la vida del organismo huésped. Los portadores del HBV pueden transmitir la enfermedad durante muchos años. Un estimado de 300 millones de personas viven con infección por el virus de la hepatitis B, y se estima que más de 750.000 personas a nivel mundial mueren de hepatitis B cada año. Además, los individuos inmunosupresores o individuos que se someten a quimioterapia están especialmente en riesgo de reactivar una infección por HBV. La HBV puede ser aguda y/o crónica. La infección por HBV aguda puede ser ya sea asintomática o estar presente con hepatitis aguda sintomática.

La HBV puede transmitirse por la sangre, el semen y/u otro fluido corporal. Este puede producirse a través del contacto directo sangre a sangre, sexo sin protección, compartir agujas, y de una madre infectada a su bebé durante el parto. El antígeno de superficie del HBV (HBsAg, por sus siglas en inglés) se usa con más frecuencia para detectar

la presencia de esta infección. Los medicamentos actualmente disponibles no curan una infección por HBV y/o HDV. Más bien, los medicamentos suprimen la replicación del virus.

El virus de la hepatitis D (HDV) es un virus de ADN, también en la familia de virus Hepadnaviridae. La HDV puede propagarse solo en presencia del HBV. Las rutas de transmisión de HDV son similares a las del HBV. La transmisión del HDV puede producirse ya sea por medio de una infección simultánea con HBV (coinfección) o, además, del estado portador de hepatitis B crónica o hepatitis B (superinfección). Tanto la superinfección como la coinfección con HDV resultan en complicaciones más graves en comparación con la infección con HBV sola. Estas complicaciones incluyen una mayor probabilidad de experimentar insuficiencia hepática en infecciones agudas y una progresión rápida a cirrosis hepática, con un mayor riesgo de desarrollar cáncer hepático en infecciones crónicas. En combinación con hepatitis B, la hepatitis D tiene la tasa de mortalidad máxima de todas las infecciones por hepatitis, a 20 %. Actualmente no existe ninguna cura o vacuna para la hepatitis D.

Definiciones

A menos que se defina de cualquier otra manera, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente descripción tienen el mismo significado que entiende comúnmente el experto en la técnica. Todas las

patentes, solicitudes, solicitudes publicadas y otras publicaciones mencionadas en la presente descripción se incorporan como referencia en su totalidad, a menos que se especifique de cualquier otra manera. En caso de existir una pluralidad de definiciones para un término de la presente descripción, prevalecen las contenidas en esta sección, a menos que se especifique de cualquier otra manera.

Cuando un grupo se describe como “opcionalmente sustituido”, ese grupo puede estar sustituido o no sustituido con uno o más de los sustituyentes indicados. De la misma manera, cuando un grupo se describe como “sustituido o no substituido”, si está sustituido, el o los sustituyentes pueden seleccionarse de uno o más de los sustituyentes indicados. Si no se indican sustituyentes, significa que el grupo “opcionalmente sustituido” o “sustituido” indicado puede sustituirse con uno o más grupo(s) individualmente e seleccionados independientemente de deuterio, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril(alquilo), heteroaril(alquilo), heterociclil(alquilo), hidroxi, alcoxi, acilo, ciano, halógeno, tiocarbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, C-carboxi, O-carboxi, isocianato, tiocianato, nitro, azido, sililo, sulfenilo, sulfinilo, sulfonilo, haloalquilo, haloalcoxi,

trihalometanosulfonilo, trihalometanosulfonamido, un amino, un grupo amino monosustituido y un grupo amino disustituido.

Como se usa en la presente descripción, "C_a a C_b", en el que "a" y "b" son enteros, se refiere a la cantidad de átomos de carbono en un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo, o la cantidad de átomos de carbono en el anillo de un grupo cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo. Es decir, el alquilo, alquenilo, alquinilo, anillo del cicloalquilo, anillo del cicloalquenilo, anillo del arilo, anillo del heteroarilo o anillo del heterociclilo pueden contener de "a" a "b", inclusive, átomos de carbono. Por lo tanto, por ejemplo, un grupo "alquilo C_1 a C_4" se refiere a todos los grupos alquilo que tienen de 1 a 4 carbonos, es decir, CH_3-, CH_3CH_2-, $CH_3CH_2CH_2$-, $(CH_3)_2CH$-, $CH_3CH_2CH_2CH_2$-, $CH_3CH_2CH(CH_3)$-, $(CH_3)_2CHCH_2$- y $(CH_3)_3C$-. Si no se designa "a" y "b" con respecto a un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, debe asumirse el rango más amplio descrito en estas definiciones.

Como se usa en la presente descripción, "alquilo" se refiere a una cadena de hidrocarburos lineal o ramificada que comprende un grupo hidrocarburo completamente saturado (sin enlaces dobles o triples). El grupo alquilo puede tener 1 a 20 átomos de carbono (siempre que aparece en la presente descripción, un rango numérico tal como "1 a 20" se refiere

a cada entero en el rango dado; p. ej., “1 a 20 átomos de carbono” significa que el grupo alquilo puede consistir en 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, etc., hasta y que incluye 20 átomos de carbono, aunque la presente definición también cubre el caso del término “alquilo” donde no se designa ningún rango numérico). El grupo alquilo también puede ser un alquilo de tamaño medio que tiene 1 a 10 átomos de carbono. El grupo alquilo también podría ser un alquilo inferior que tiene 1 a 6 átomos de carbono. El grupo alquilo de los compuestos puede denominarse “alquilo C_1-C_4” o denominaciones similares. A manera de ejemplo solamente, “alquilo C_1-C_4” indica que hay uno a cuatro átomos de carbono en la cadena alquilo, es decir, la cadena alquilo se selecciona de metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y t-butilo. Los grupos alquilo típicos incluyen, pero de ninguna manera se limitan a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo terciario, pentilo y hexilo. El grupo alquilo puede estar sustituido o no sustituido.

Como se usa en la presente descripción, “alquenilo” se refiere a un grupo alquilo que contiene uno o más enlaces dobles en la cadena de hidrocarburos lineal o ramificada. La longitud de un alquenilo puede variar. Por ejemplo, el alquenilo puede ser un alquenilo C_{2-4}, alquenilo C_{2-6} o alquenilo C_{2-8}. Los ejemplos de grupos

alquenilo incluyen alenilo, vinilmetilo y etenilo. Un grupo alquenilo puede estar sustituido o no sustituido.

Como se usa en la presente descripción, “alquinilo” se refiere a un grupo alquilo que contiene uno o más enlaces triples en la cadena de hidrocarburos lineal o ramificada. La longitud de un alquinilo puede variar. Por ejemplo, el alquinilo puede ser un alquinilo C_{2-4}, alquinilo C_{2-6} o alquinilo C_{2-8}. Los ejemplos de alquinilos incluyen etinilo y propinilo. Un grupo alquinilo puede estar sustituido o no sustituido.

Como se usa en la presente descripción, “cicloalquilo” se refiere a un sistema de anillos hidrocarbonados mono o policíclicos completamente saturados (sin enlaces dobles o triples). Cuando están compuestos de dos o más anillos, los anillos pueden estar conectados entre sí en una manera fundida. Los grupos cicloalquilo pueden contener 3 a 10 átomos en el(los) anillo(s). 3 a 8 átomos en el(los) anillo(s) o 3 a 6 átomos en el(los) anillo(s). Un grupo cicloalquilo puede estar sustituido o no sustituido. Los grupos cicloalquilo típicos incluyen, pero de ninguna manera se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

Como se usa en la presente descripción, “cicloalquenilo” se refiere a un sistema de anillos hidrocarbonados mono o policíclicos que contiene uno o más enlaces dobles en al menos un anillo; aunque, si hay más

de uno, los enlaces dobles no pueden formar un sistema de electrones pi totalmente deslocalizados a lo largo de todos los anillos (de cualquier otra manera, el grupo sería “arilo”, como se define en la presente descripción). Cuando están compuestos de dos o más anillos, los anillos pueden estar conectados entre sí en una manera fundida. Un cicloalquenilo pueden contener 3 a 10 átomos en el(los) anillos o 3 a 8 átomos en el(los) anillos. Un grupo cicloalquenilo puede estar sustituido o no sustituido.

Como se usa en la presente descripción, “arilo” se refiere a un sistema de anillos aromáticos carbocíclicos (solo carbono) monocíclicos o policíclicos (que incluye sistemas de anillos fundidos donde dos anillos carbocíclicos comparten un enlace químico) que tiene un sistema de electrones pi totalmente deslocalizados a lo largo de todos los anillos. El número de átomos de carbono en un grupo arilo puede variar. Por ejemplo, el grupo arilo puede ser un grupo arilo C_6-C_{14}, un grupo arilo C_6-C_{10}, o un grupo arilo C_6. Los ejemplos de grupos arilo incluyen, pero no se limitan a, benceno, naftaleno y azuleno. Un grupo arilo puede estar sustituido o no sustituido.

Como se usa en la presente descripción, “heteroarilo” se refiere a un sistema de anillo aromático monocíclico, bicíclico y tricíclico (un sistema de anillo con un sistema de electrones pi totalmente deslocalizados) que contiene uno o más heteroátomos (por ejemplo, 1, 2, 3,

4 o 5 heteroátomos), es decir, un elemento diferente de carbono, que incluye, pero no se limita a, nitrógeno, oxígeno y azufre. El número de átomos en el o los anillos de un grupo heteroarilo puede variar. Por ejemplo, el grupo heteroarilo puede contener 4 a 14 átomos en el o los anillos, 5 a 10 átomos en el o los anillos o 5 a 6 átomos en el o los anillos. Además, el término "heteroarilo" incluye sistemas de anillos condensados donde dos anillos, tales como al menos un anillo arilo y al menos un anillo heteroarilo, o al menos dos anillos heteroarilo, comparten al menos un enlace químico. Los ejemplos de anillos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, furano, furazano, tiofeno, benzotiofeno, ftalazina, pirrol, oxazol, benzoxazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,4-oxadiazol, tiazol, 1,2,3-tiadiazol, 1,2,4-tiadiazol, benzotiazol, imidazol, benzimidazol, indol, indazol, pirazol, benzopirazol, isoxazol, benzoisoxazol, isotiazol, triazol, benzotriazol, tiadiazol, tetrazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, purina, pteridina, quinolina, isoquinolina, quinazolina, quinoxalina, cinolina y triazina. Un grupo heteroarilo puede estar sustituido o no sustituido.

Como se usa en la presente descripción, "heterociclilo" se refiere a un sistema de anillo monocíclico, bicíclico y tricíclico, en donde los átomos de carbono junto con de 1 a 5 heteroátomos constituyen dicho sistema de anillo. Un heterociclo puede contener opcionalmente uno o más enlaces

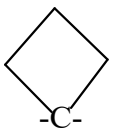
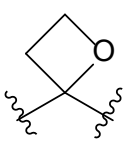
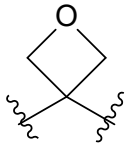
insaturados situados de tal manera, sin embargo, que no se crea un sistema de electrones pi totalmente deslocalizados a lo largo de todos los anillos. El número de átomos en el o los anillos de un grupo heterociclilo puede variar. Por ejemplo, el grupo heterociclilo puede contener 4 a 14 átomos en el o los anillos, 5 a 10 átomos en el o los anillos o 5 a 6 átomos en el o los anillos. El o los heteroátomos son elementos diferentes de carbono que incluyen, pero no se limitan a, oxígeno, azufre y nitrógeno. Un heterociclo puede contener, además, una o más funcionalidades carbonilo o tiocarbonilo, de manera que la definición incluye sistemas oxo y sistemas tio, tales como lactamas, lactonas, imidas cíclicas, tioimidas cíclicas y carbamatos cíclicos. Cuando están compuestos de dos o más anillos, los anillos pueden estar conectados entre sí en una manera fundida. Además, puede cuaternizarse cualquier nitrógeno en un heterociclilo. Los grupos heterociclilo pueden estar sustituidos o no sustituidos. Los ejemplos de tales grupos “heterociclilo” incluyen, pero no se limitan a, 1,3-dioxina, 1,3-dioxano, 1,4-dioxano, 1,2-dioxolano, 1,3-dioxolano, 1,4-dioxolano, 1,3-oxatiano, 1,4-oxatiina, 1,3-oxatiolano, 1,3-ditiol, 1,3-ditiolano, 1,4-oxatiano, tetrahidro-1,4-tiazina, 2H-1,2-oxazina, maleimida, succinimida, ácido barbitúrico, ácido tiobarbitúrico, dioxopiperazina, hidantoína, dihidrouracilo, trioxano, hexahidro-1,3,5-triazina, imidazolina, imidazolidina, isoxazolina, isoxazolidina, oxazolina,

oxazolidina, oxazolidinona, tiazolina, tiazolidina, morfolina, oxirano, piperidina N-óxido, piperidina, piperazina, pirrolidina, pirrolidona, pirrolidiona, 4-piperidona, pirazolina, pirazolidina, 2-oxopirrolidina, tetrahidropirano, 4H-pirano, tetrahidrotiopirano, tiamorfolina, tiamorfolina sulfóxido, tiamorfolina sulfona y sus análogos benzofusionados (p. ej., benzimidazolidinona, tetrahidroquinolina y 3,4-metilendioxifenilo).

Como se usa en la presente descripción, "aril(alquilo)" se refieren a un grupo arilo conectado, como un sustituyente, por medio de un grupo alquileno inferior. El grupo alquileno y arilo inferior de un aril(alquilo) puede estar sustituido o no sustituido. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, bencilo, 2-fenil(alquilo), 3-fenil(alquilo) y naftil(alquilo).

Como se usa en la presente descripción, "heteroaril(alquilo)" se refiere a un grupo heteroarilo conectado, como un sustituyente, por medio de un grupo alquileno inferior. El grupo alquileno y heteroarilo inferior de heteroaril(alquilo) puede estar sustituido o no sustituido. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, 2-tienil(alquilo), 3-tienil(alquilo), furil(alquilo), tienil(alquilo), pirrolil(alquilo), piridil(alquilo), isoxazolil(alquilo), imidazolil(alquilo) y sus análogos benzo-fusionados.

Un "(heterociclil)alquilo" se refieren a un grupo heterocíclico conectado, como un sustituyente, por medio de un grupo alquileno inferior. El alquileno inferior y el heterociclilo de un heterociclil(alquilo) pueden estar sustituidos o no sustituidos. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, tetrahidro-2H-piran-4-il(metilo), piperidin-4-il(etilo), piperidin-4-il(propilo), tetrahidro-2H-tiopiran-4-il(metilo) y 1,3-tiazinan-4-il(metilo).

Los "grupos alquileno inferiores" son grupos de anclaje $-CH_2-$ de cadena lineal que forman enlaces para conectar fragmentos moleculares por medio de sus átomos de carbono terminales. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, metileno ($-CH_2-$), etileno ($-CH_2CH_2-$), propileno ($-CH_2CH_2CH_2-$) y butileno ($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$). Un grupo alquileno inferior puede sustituirse al reemplazar uno o más hidrógenos del grupo alquileno inferior con uno o más sustituyentes enumerados según la definición de "opcionalmente sustituido" y/o al sustituir ambos hidrógenos en el mismo carbono con un grupo cicloalquilo (p. ej.,  y ) o un heterociclilo monocíclico (tal como  y ).

Como se usa en la presente descripción, "alcoxi" se refiere a la fórmula –OR en donde R es un alquilo, un

alquenilo, un alquinilo, un cicloalquilo, un cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril(alquilo), heteroaril(alquilo) o heterociclil(alquilo) como se define en la presente descripción. Una lista no limitante de alcoxis son metoxi, etoxi, n-propoxi, 1-metiletoxi (isopropoxi), n-butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, fenoxi y benzoxi. Un alcoxi puede estar sustituido o no sustituido.

Como se usa en la presente descripción, "acilo" se refiere a un hidrógeno, un alquilo, un alquenilo, un alquinilo, un cicloalquilo, un cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril(alquilo), heteroaril(alquilo) o heterociclil(alquilo) conectado, como sustituyentes, por medio de un grupo carbonilo. Los ejemplos incluyen formilo, acetilo, propanoilo, benzoilo, y acrilo. Un acilo puede estar sustituido o no sustituido.

Como se usa en la presente descripción, "hidroxialquilo" se refiere a un grupo alquilo en el cual uno o más de los átomos de hidrógeno están reemplazados por un grupo hidroxi. Los grupos hidroxialquilo ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-hidroxipropilo y 2,2-dihidroxietilo. Un hidroxialquilo puede estar sustituido o no sustituido.

Como se usa en la presente descripción, "alcoxialquilo" se refiere a un grupo alquilo en el cual uno o más de los átomos de hidrógeno están reemplazados por un grupo alcoxi. Los grupos alcoxialquilo ilustrativos

incluyen, pero no se limitan a, metoximetilo, etoximetilo, metoxietilo y etoxietilo. Un alcoxialquilo puede estar sustituido o no sustituido.

Como se usa en la presente descripción, "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo en el cual uno o más de los átomos de hidrógeno están reemplazados por un halógeno (p. ej., monohaloalquilo, dihaloalquilo y trihaloalquilo). Tales grupos incluyen, pero no se limitan a, clorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 1-cloro-2-fluorometilo y 2-fluoroisobutilo. Un haloalquilo puede estar sustituido o no sustituido.

Como se usa en la presente descripción, "haloalcoxi" se refiere a un grupo O-alquilo en el cual uno o más de los átomos de hidrógeno están reemplazados por un halógeno (p. ej., monohaloalcoxi, dihaloalcoxi y trihaloalcoxi). Tales grupos incluyen, pero no se limitan a, clorometoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 1-cloro-2-fluorometoxi y 2-fluoroisobutoxi. Un haloalcoxi puede estar sustituido o no sustituido.

Un grupo "sulfenilo" se refiere a un grupo "-SR" en el cual R puede ser hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril(alquilo), heteroaril(alquilo) o heterociclil(alquilo). Un sulfenilo puede estar sustituido o no sustituido.

Un grupo “sulfinilo” se refiere a un grupo “-S(=O)-R” en el cual R puede ser el mismo que el definido con respecto a sulfenilo. Un sulfinilo puede estar sustituido o no sustituido.

Un grupo “sulfonilo” se refiere a un grupo “SO_2R” en el cual R puede ser el mismo que el definido con respecto a sulfenilo. Un sulfonilo puede estar sustituido o no sustituido.

Un grupo “O-carboxi” se refiere a un grupo “RC(=O)O-” en el cual R puede ser hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril(alquilo), heteroaril(alquilo) o heterociclil(alquilo), como se define en la presente descripción. Un O-carboxi puede estar sustituido o no sustituido.

Los términos “éster” y “C-carboxi” se refieren a un grupo “-C(=O)OR” en el cual R puede ser el mismo que el definido con respecto a O-carboxi. Un éster y C-carboxi pueden estar sustituidos o no sustituidos.

Un grupo “tiocarbonilo” se refiere a un grupo “-C(=S)R” en el cual R puede ser el mismo que el definido con respecto a O-carboxi. Un tiocarbonilo puede estar sustituido o no sustituido.

Un grupo “trihalometanosulfonilo” se refiere a un grupo “X_3CSO_2-” en donde cada X es un halógeno.

Un grupo “trihalometanosulfonamido” se refiere a un grupo “$X_3CS(O)_2N(R_A)-$” en donde cada X es un halógeno, y R_A es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril(alquilo), heteroaril(alquilo) o heterociclil(alquilo).

Como se usa en la presente descripción, el término “amino” se refiere a un grupo $-NH_2$.

Como se usa en la presente descripción, el término “hidroxi” se refiere a un grupo –OH.

Un grupo “ciano” se refiere a un grupo “-CN”.

Como se usa en la presente descripción, el término “azido” se refiere a un grupo $-N_3$.

Un grupo “isocianato” se refiere a un grupo “-NCO”.

Un grupo “tiocianato” se refiere a un grupo “-CNS”.

Un grupo “isotiocianato” se refiere a un grupo “-NCS”.

Un grupo “mercapto” se refiere a un grupo “-SH”.

Un grupo “carbonilo” se refiere a un grupo C=O.

Un grupo “S-sulfonamido” se refiere a un grupo “$-SO_2N(R_AR_B)$” en el cual R_A y R_B pueden ser independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril(alquilo), heteroaril(alquilo) o heterociclil(alquilo). Un S-sulfonamido puede estar sustituido o no sustituido.

Un grupo “N-sulfonamido” se refiere a un grupo “$RSO_2N(R_A)-$” en el cual R y R_A pueden ser independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril(alquilo), heteroaril(alquilo) o heterociclil(alquilo). Un N-sulfonamido puede estar sustituido o no sustituido.

Un grupo “O-carbamilo” se refiere a un grupo “$-OC(=O)N(R_AR_B)$” en el cual R_A y R_B pueden ser independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril(alquilo), heteroaril(alquilo) o heterociclil(alquilo). Un O-carbamilo puede estar sustituido o no sustituido.

Un grupo “N-carbamilo” se refiere a un grupo “$ROC(=O)N(R_A)-$” en el cual R y R_A pueden ser independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril(alquilo), heteroaril(alquilo) o heterociclil(alquilo). Un N-carbamilo puede estar sustituido o no sustituido.

Un grupo “O-tiocarbamilo” se refiere a un grupo “$-OC(=S)-N(R_AR_B)$” en el cual R_A y R_B pueden ser independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril(alquilo),

heteroaril(alquilo) o heterociclil(alquilo). Un O-tiocarbamilo puede estar sustituido o no sustituido.

Un grupo "N-tiocarbamilo" se refiere a un grupo "ROC(=S)N(R_A)-" en el cual R y R_A pueden ser independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril(alquilo), heteroaril(alquilo) o heterociclil(alquilo). Un N-tiocarbamilo puede estar sustituido o no sustituido.

Un grupo "C-amido" se refiere a un grupo "-C(=O)N(R_AR_B)" en el cual R_A y R_B pueden ser independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril(alquilo), heteroaril(alquilo) o heterociclil(alquilo). Un C-amido puede estar sustituido o no sustituido.

Un grupo "N-amido" se refiere a un grupo "RC(=O)N(R_A)-" en el cual R y R_A pueden ser independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril(alquilo), heteroaril(alquilo) o heterociclil(alquilo). Un N-amido puede estar sustituido o no sustituido.

Como se usa en la presente descripción, el término "átomo de halógeno" o "halógeno" significa cualquiera de los átomos radioestables de la columna 7 de la tabla periódica de los elementos, tal como, flúor, cloro, bromo y yodo.

Cuando los números de sustituyentes no se especifican (p. ej., haloalquilo), puede haber uno o más sustituyentes presentes. Por ejemplo, “haloalquilo” puede incluir uno o más halógenos iguales o diferentes. Como otro ejemplo, “alcoxifenilo C_1-C_3” puede incluir uno o más grupos alcoxi iguales o diferentes que contienen uno, dos o tres átomos.

Como se usan en la presente descripción, las abreviaturas para cualesquiera grupos protectores, aminoácidos y otros compuestos, son, a menos que se indique de otra manera, de acuerdo con su uso común, abreviaturas reconocidas, o la nomenclatura de la IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature (ver, Biochem. 11:942-944 (1972)).

El término “sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a una sal de un compuesto que no causa irritación significativa a un organismo al cual se administra y no anula la actividad biológica y las propiedades del compuesto. En algunas modalidades, la sal es una sal de adición ácida del compuesto. Las sales farmacéuticas pueden obtenerse mediante la reacción de un compuesto con ácidos inorgánicos tales como ácido halohídrico (p. ej., ácido clorhídrico o ácido bromhídrico), ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico. Las sales farmacéuticas también pueden obtenerse mediante la reacción de un compuesto con un ácido orgánico tal como ácidos sulfónicos o carboxílicos alifáticos o aromáticos, por ejemplo, ácido

fórmico, acético, succínico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, nicotínico, metanosulfónico, etanosulfónico, p-toluenosulfónico, salicílico o ácido naftalensulfónico. Las sales farmacéuticas también pueden obtenerse mediante la reacción de un compuesto con una base para formar una sal tal como una sal de amonio, una sal de metal alcalino, tal como una sal de sodio o potasio, una sal de metal alcalinotérreo, tal como una sal de calcio o magnesio, una sal de bases orgánicas tales como diciclohexilamina, N-metil-D-glucamina, tris(hidroximetil)metilamina, alquilamina C_1-C_7, ciclohexilamina, trietanolamina, etilendiamina, y sales con aminoácidos tales como arginina y lisina.

A menos que se indique expresamente de cualquier otra manera, los términos y frases usados en esta solicitud y las variaciones de estos, especialmente en las reivindicaciones adjuntas, deben interpretarse como sin límites determinados, a diferencia de limitantes. Como ejemplos de lo anterior, el término ‘que incluye/n’ debe interpretarse como ‘que incluye/n, sin limitarse a’, ‘que incluye/n, pero no se limita/n a’, o lo similar; como se usa en la presente descripción, el término ‘que comprende/n’ es sinónimo de ‘que incluye/n’, ‘que contiene/n’, o ‘caracterizado/s por’, y es inclusivo o sin límites determinados, y no excluye elementos o etapas de

método adicionales no mencionados; el término ‘que tiene/n’ debería interpretarse como ‘que tiene/n al menos’; el término ‘que incluye’ debe interpretarse como ‘que incluye, pero no se limita a’;’ el término ‘ejemplo’ se usa para proporcionar casos ilustrativos del elemento en cuestión, no una lista exhaustiva o limitante de este. Además, el término “que comprende/n” debe interpretarse como sinónimo de las frases “que tiene/n al menos” o “que incluye/n al menos”. Cuando se usa en el contexto de un compuesto o composición, el término “que comprende” significa que el compuesto o composición incluye al menos las características o componentes mencionados, pero también pueden incluir características o componentes adicionales.

Con respecto al uso de sustancialmente cualquier término plural y/o singular en la presente descripción, los expertos en la técnica pueden trasladar del plural al singular y/o del singular al plural según lo adecuado al contexto y/o aplicación. Por razones de claridad, en la presente descripción pueden establecerse expresamente diversas permutaciones singular/plural. El artículo indefinido “un” o “una” no excluye una pluralidad.

Se entiende que, en cualquier compuesto descrito en la presente descripción con uno o más centros quirales, si no se indica expresamente una estereoquímica absoluta, entonces cada centro puede ser independientemente de

configuración (R) o configuración (S) o una mezcla de estas. Por lo tanto, los compuestos proporcionados en la presente descripción pueden ser enantioméricamente puros, enantioméricamente enriquecidos, mezcla racémica, diaestereoméricamente puros, diaestereoméricamente enriquecidos, o una mezcla estereoisomérica. Además se entiende que en cualquier compuesto descrito en la presente descripción con uno o más enlaces dobles que genera isómeros geométricos que pueden definirse como E o Z, cada enlace doble puede ser independientemente E o Z o una mezcla de estos. De la misma manera, se entiende que en cualquier compuesto descrito también quedan incluidas todas las formas tautoméricas.

Se entiende que cuando los compuestos descritos en la presente descripción tienen valencias libres, entonces las valencias deben ocuparse con hidrógeno o isótopos de este, p. ej., hidrógeno 1 (protio) e hidrógeno 2 (deuterio).

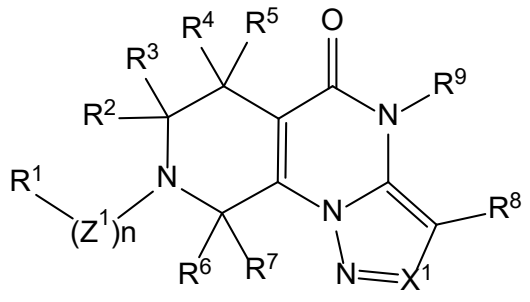
Se entiende que los compuestos descritos en la presente descripción pueden marcarse isotópicamente. La sustitución con isótopos tales como deuterio puede permitir ciertas ventajas terapéuticas obtenidas de una mayor estabilidad metabólica, tal como, por ejemplo, un aumento de la vida media *in vivo* o una disminución de los requisitos de dosificación. Cada elemento químico representado en la estructura de un compuesto puede incluir cualquier isótopo de dicho elemento. Por ejemplo, en la

estructura de un compuesto, un átomo de hidrógeno puede describirse o entenderse explícitamente como presente en el compuesto. En cualquier posición del compuesto que un átomo de hidrógeno pueda estar presente, el átomo de hidrógeno puede ser cualquier isótopo de hidrógeno, que incluye, pero no se limita a, hidrógeno 1 (protio) e hidrógeno 2 (deuterio). Por lo tanto, en la presente descripción la referencia a un compuesto abarca todas las formas isotópicas posibles, a menos que el contexto lo indique claramente de cualquier otra manera.

Donde se proporciona un rango de valores, se entiende que el límite superior e inferior, y cada valor intermedio entre el límite superior e inferior del rango, quedan comprendidos dentro de las modalidades.

Compuestos

Algunas modalidades descritas en la presente descripción se relacionan con un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



(I)

en donde: n puede ser 0 o 1; Z^1 puede ser –C(=O)–, –NH–C(=O)– o –O–C(=O)–; R^1 puede seleccionarse de un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un aril(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido, un heteroaril(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido y un heterociclil(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido; R^2 y R^3 pueden seleccionarse independientemente de hidrógeno, un alquilo C_{1-4} no sustituido, un haloalquilo C_{1-4} no sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un aril(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido, un heteroaril(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido y un heterociclil(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido; R^4 y R^5 pueden seleccionarse independientemente de hidrógeno, un alquilo C_{1-4} no sustituido, un haloalquilo C_{1-4} no sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un aril(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido, un heteroaril(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido y un heterociclil(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido; R^6 y R^7 pueden seleccionarse independientemente de hidrógeno, un alquilo C_{1-4} no sustituido y un haloalquilo C_{1-4} no sustituido; R^8 puede seleccionarse de hidrógeno, un alquilo C_{1-4} no sustituido, un alquenilo C_{2-4} no sustituido, un alquinilo C_{2-4} no sustituido, un haloalquilo C_{1-4} no sustituido, un

cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un cicloalquil(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido, un aril(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido, un heteroaril(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido, un heterociclil(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido, un N-amido opcionalmente sustituido, un N-sulfonamido opcionalmente sustituido, $-NR^{10}R^{11}$ y $-C(=O)NR^{12}R^{13}$; R^9 puede seleccionarse de hidrógeno, un alquilo C_{1-4} no sustituido, un cicloalquilo C_{4-6} monocíclico opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un aril(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido, un heteroaril(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido y un heterociclil(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido; R^{10} y R^{12} pueden ser independientemente hidrógeno o un alquilo C_{1-4} no sustituido; R^{11} y R^{13} pueden seleccionarse independientemente de hidrógeno, un alquilo C_{1-4} no sustituido, un haloalquilo C_{1-4} no sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un cicloalquil(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido, un cicloalquenil(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido, un

aril(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido, un heteroaril(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido y un heterociclil(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido; o R^{10} y R^{11} pueden tomarse en conjunto con el nitrógeno al cual R^{10} y R^{11} están unidos para formar un heterociclilo monocíclico de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido, un heterociclilo bicíclico fusionado de 8 a 13 miembros opcionalmente sustituido o un heterociclilo espirobicíclico de 7 a 13 miembros opcionalmente sustituido; R^{12} y R^{13} pueden tomarse en conjunto con el nitrógeno al cual R^{12} y R^{13} están unidos para formar un heterociclilo monocíclico de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido, un heterociclilo bicíclico fusionado de 8 a 13 miembros opcionalmente sustituido o un heterociclilo espirobicíclico de 7 a 13 miembros opcionalmente sustituido; R^2 y R^3 pueden tomarse en conjunto con el carbono al cual R^2 y R^3 están unidos para formar un cicloalquilo C_{3-6} monocíclico opcionalmente sustituido o un heterociclilo monocíclico de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido. o R^4 y R^5 pueden tomarse en conjunto con el carbono al cual R^4 y R^5 están unidos para formar un cicloalquilo C_{3-6} monocíclico opcionalmente sustituido o un heterociclilo monocíclico de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido. o R^2 y R^4 pueden tomarse en conjunto con los carbonos a los cuales R^2 y R^4 están unidos cada uno para formar un cicloalquilo C_{5-7} monocíclico opcionalmente o un heterociclilo monocíclico de 5 a 7 miembros opcionalmente

sustituido; o R^3 y R^5 pueden tomarse en conjunto con los carbonos a los cuales R^3 y R^5 están unidos cada uno para formar un cicloalquilo C_{5-7} monocíclico opcionalmente o un heterociclilo monocíclico de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido; o R^6 y R^7 pueden tomarse en conjunto con el carbono al cual R^6 y R^7 están unidos para formar un cicloalquilo C_{3-4} monocíclico opcionalmente sustituido, un oxetano opcionalmente sustituido o un tietano opcionalmente sustituido; y X^1 puede ser N o CR^{14}, en donde R^{14} puede ser hidrógeno, ciano, un alquilo C_{1-4} no sustituido, un alquilo C_{1-4}sustituido o un aril(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido, en donde el alquilo C_{1-4} sustituido está sustituido una o más veces con un sustituyente seleccionado de ciano, halógeno, hidroxi y un alcoxi C_{1-4} no sustituido.

Algunas modalidades descritas en la presente descripción se relacionan con un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde: n puede ser 0 o 1; Z^1 puede ser –C(=O)–, –NH–C(=O)– o –O–C(=O)–; R^1 puede seleccionarse de un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un aril(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido, un heteroaril(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido y un heterociclil(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido; R^2 y R^3 pueden seleccionarse independientemente de hidrógeno, un alquilo C_{1-4} no sustituido, un haloalquilo C_{1-4} no sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un

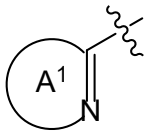
heteroarilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un aril(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido, un heteroaril(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido y un heterociclil(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido; R^4 y R^5 pueden seleccionarse independientemente de hidrógeno, un alquilo C_{1-4} no sustituido, un haloalquilo C_{1-4} no sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un aril(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido, un heteroaril(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido y un heterociclil(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido; R^6 y R^7 pueden seleccionarse independientemente de hidrógeno, un alquilo C_{1-4} no sustituido y un haloalquilo C_{1-4} no sustituido; R^8 puede seleccionarse de hidrógeno, un alquilo C_{1-4} no sustituido, un haloalquilo C_{1-4} no sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un cicloalquil(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido, un cicloalquenil(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido, un aril(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido, un heteroaril(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido, un heterociclil(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido, $-NR^{10}R^{11}$ y $-C(=O)NR^{12}R^{13}$; R^9 puede seleccionarse de hidrógeno, un alquilo C_{1-4} no sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente

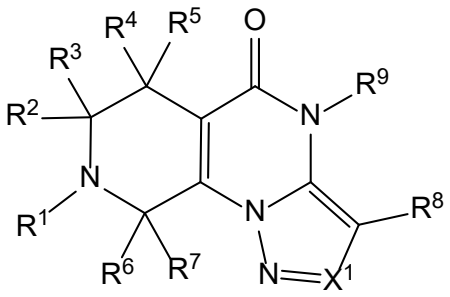
sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un aril(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido, un heteroaril(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido y un heterociclil(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido; R^{10} y R^{12} pueden ser independientemente hidrógeno o un alquilo C_{1-4} no sustituido; R^{11} y R^{13} pueden seleccionarse independientemente de hidrógeno, un alquilo C_{1-4} no sustituido, un haloalquilo C_{1-4} no sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un cicloalquil(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido, un cicloalquenil(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido, un aril(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido, un heteroaril(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido y un heterociclil(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido; o R^{10} y R^{11} pueden tomarse en conjunto con el nitrógeno al cual R^{10} y R^{11} están unidos para formar un heterociclilo monocíclico de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido, un heterociclilo bicíclico fusionado de 8 a 13 miembros opcionalmente sustituido o un heterociclilo espirobicíclico de 7 a 13 miembros opcionalmente sustituido; R^{12} y R^{13} pueden tomarse en conjunto con el nitrógeno al cual R^{12} y R^{13} están unidos para formar un heterociclilo monocíclico de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido, un heterociclilo bicíclico fusionado de 8 a 13 miembros opcionalmente sustituido o un

heterociclilo espirobicíclico de 7 a 13 miembros opcionalmente sustituido; R^2 y R^3 pueden tomarse en conjunto con el carbono al cual R^2 y R^3 están unidos para formar un cicloalquilo C_{3-6} monocíclico opcionalmente sustituido o un heterociclilo monocíclico de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido; o R^4 y R^5 pueden tomarse en conjunto con el carbono al cual R^4 y R^5 están unidos para formar un cicloalquilo C_{3-6} monocíclico opcionalmente sustituido o un heterociclilo monocíclico de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido; o R^2 y R^4 pueden tomarse en conjunto con los carbonos a los cuales R^2 y R^4 están unidos cada uno para formar un cicloalquilo C_{5-7} monocíclico opcionalmente o un heterociclilo monocíclico de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido; o R^3 y R^5 pueden tomarse en conjunto con los carbonos a los cuales R^3 y R^5 están unidos cada uno para formar un cicloalquilo C_{5-7} monocíclico opcionalmente o un heterociclilo monocíclico de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido; o R^6 y R^7 pueden tomarse en conjunto con el carbono al cual R^6 y R^7 están unidos para formar un cicloalquilo C_{3-4} monocíclico opcionalmente sustituido, un oxetano opcionalmente sustituido o un tietano opcionalmente sustituido; y X^1 puede ser N o CR^{14}, en donde R^{14} puede ser hidrógeno, ciano, un alquilo C_{1-4} no sustituido, un alquilo C_{1-4} sustituido o un aril(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido, en donde el alquilo C_{1-4} sustituido puede estar

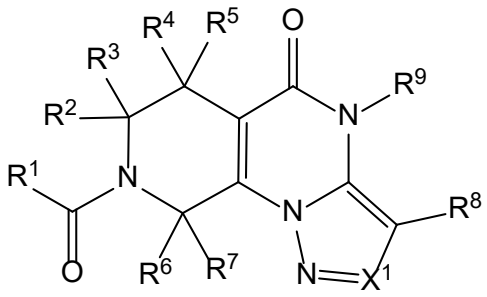
sustituido una o más veces con un sustituyente seleccionado de ciano, halógeno, hidroxi y un alcoxi C_{1-4} no sustituido.

Una variedad de entidades puede estar presente para Z^1 y R^1. En algunas modalidades, n puede ser 0; y R^1 puede seleccionarse de un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un aril(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido, un heteroaril(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido y un heterociclil(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido de tal manera que la Fórmula (I), y sales farmacéuticamente aceptables de esta pueden ser la Fórmula (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable de esta. En otras modalidades, n puede ser 1; Z^1 puede ser –C(=O)–, –NH–C(=O)– o –O–C(=O)–; y R^1 puede seleccionarse de un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un aril(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido, un heteroaril(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido y un heterociclil(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido. Como se muestra más abajo, cuando Z^1 es –C(=O)–, –NH–C(=O)– o –O–C(=O)–, la Fórmula (I) puede ser la Fórmula (Ib), (Ic) o (Id), o una sal farmacéuticamente aceptable de estas, respectivamente. Como se describe en la presente descripción, n puede ser 0 y R^1 puede ser un heteroarilo opcionalmente sustituido o un heterociclilo opcionalmente sustituido. Un ejemplo de n es 0; y R^1 es un heteroarilo

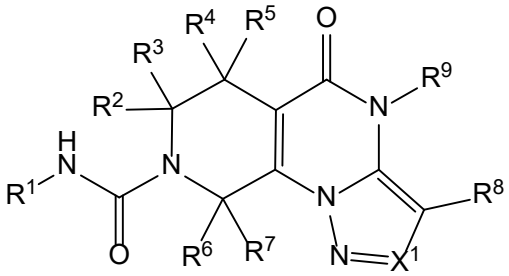
opcionalmente sustituido o un heterociclilo opcionalmente sustituido  , en donde el anillo A^1 puede ser un heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido o un heterociclilo bicíclico opcionalmente sustituido de tal manera que la Fórmula (I), y las sales farmacéuticamente aceptables de esta pueden ser la Fórmula (Ie), o una sal farmacéuticamente aceptable de esta.



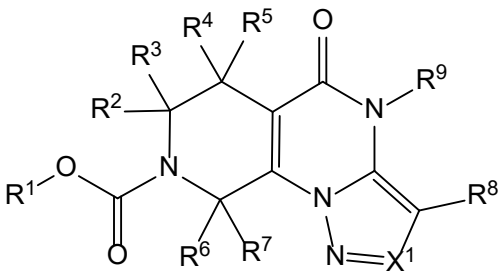
(Ia)



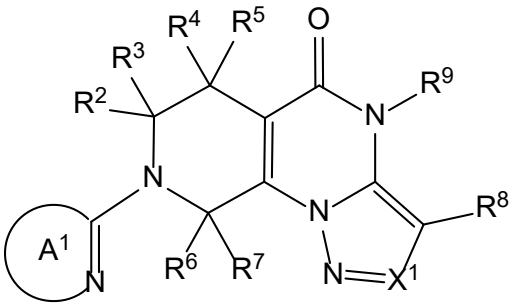
(Ib)



(Ic)



(Id)



(Ie).

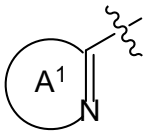
En algunas modalidades, X^1 puede ser N (nitrógeno). En otras modalidades, X^1 puede ser CH. En aun otras modalidades, X^1 puede ser CR^{14}, en donde R^{14} puede ser ciano, un alquilo C_{1-4} no sustituido o un alquilo C_{1-4} sustituido, en donde el alquilo C_{1-4} sustituido está sustituido una o más veces con un sustituyente seleccionado de ciano, halógeno, hidroxi y un alcoxi C_{1-4} no sustituido. En aun otras modalidades, X^1 puede ser CR^{14}, en donde R^{14} puede ser un aril(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido.

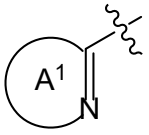
Diversas entidades cíclicas pueden estar presentes para R^1. En algunas modalidades, R^1 puede ser una entidad carbocíclica aromática opcionalmente substituida, por ejemplo, un arilo opcionalmente substituido. Por ejemplo, R^1 puede ser un fenilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^1 puede ser un fenilo no substituido. En otras modalidades, R^1 puede ser un fenilo sustituido. Cuando R^1 es un fenilo sustituido, el fenilo puede estar monosustituido. El fenilo monosustituido puede ser un fenilo parasustituido, un fenilo metasustituido o un fenilo ortosustituido. El fenilo sustituido puede sustituirse por múltiples entidades, tales como 2, 3 o 4 o más veces. En algunas modalidades, R^1 puede ser un fenilo disustituido. Cuando más de una entidad está presente, las entidades pueden ser entidades iguales o diferentes entidades pueden ser diferentes. En algunas modalidades, R^1 puede ser un naftilo sustituido o no sustituido.

Como se describe en la presente descripción, R^1 puede ser una entidad monocíclica o multicíclica (por ejemplo, una bicíclica) que incluye uno o más heteroátomos en el o los anillos. En algunas modalidades, R^1 puede ser un heteroarilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^1 puede ser un heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido. Por ejemplo, R^1 puede ser un heteroarilo monocíclico de 5 miembros o 6 miembros, en donde el anillo heteroarilo puede ser sustituido o no sustituido. En otras modalidades, R^1 puede ser un heteroarilo bicíclico sustituido o no sustituido. El heteroarilo bicíclico puede ser un heteroarilo de 9 miembros sustituido o no sustituido o de 10 miembros sustituido o no sustituido. El heteroarilo puede incluir uno o más heteroátomos, tales como N (nitrógeno), O (oxígeno) y/o S (azufre).

En algunas modalidades, R^1 puede ser un heterociclilo opcionalmente sustituido. El heterociclilo puede ser un heterociclilo monocíclico o un heterociclilo bicíclico. En algunas modalidades, R^1 puede ser un heterociclilo monocíclico sustituido o no sustituido, tal como un heterociclilo monocíclico de 6 miembros sustituido o no sustituido o de 5 miembros sustituido o no sustituido. En otras modalidades, R^1 puede ser un heterociclilo bicíclico sustituido o no sustituido, que incluye un heterociclilo de 9 miembros sustituido o no sustituido o de 10 miembros sustituido o no sustituido. La cantidad y tipos de

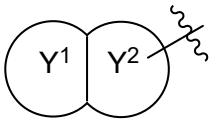
heteroátomos que pueden estar presentes en un heterociclilo para R^1 pueden variar. Por ejemplo, 1, 2, 3 o más de 3 heteroátomos, tales como N (nitrógeno), O (oxígeno) y/o S (azufre), pueden estar presentes en un heterociclilo de R^1.

En algunas modalidades, n puede ser 0; y R^1 puede ser 

, en donde el anillo A^1 puede ser un heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido. En otras modalidades, R^1 puede ser 

, en donde el anillo A^1 puede ser un heterociclilo bicíclico opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, el anillo A^1 puede ser un heteroarilo bicíclico de 9 miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido. En otras modalidades, el Anillo A^1 puede ser un heteroarilo bicíclico de 10 miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido. En aun otras modalidades, el anillo A^1 puede ser un heterociclilo bicíclico de 9 miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido. En aun otras modalidades adicionales, el anillo A^1 puede ser un heterociclilo bicíclico de 10 miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido.

En algunas modalidades, R^1 puede ser un heteroarilo bicíclico que contiene nitrógeno o un heterociclilo bicíclico que contiene nitrógeno. En algunas modalidades, R^1 puede seleccionarse de un heteroarilo bicíclico [5,5] sustituido o

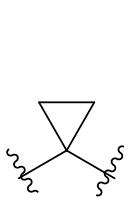
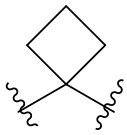
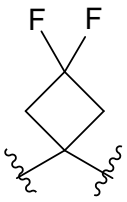
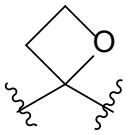
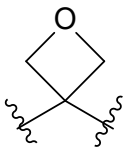
no sustituido, un heteroarilo bicíclico [5,6] sustituido o no sustituido, un heteroarilo bicíclico [6,5] sustituido o no sustituido, un heteroarilo bicíclico [6,6] sustituido o no sustituido, un heterociclilo bicíclico [5,5] sustituido o no sustituido, un heterociclilo bicíclico [5,6] sustituido o no sustituido, un heterociclilo bicíclico [6,5] sustituido o no sustituido y un heterociclilo bicíclico [6,6] sustituido o no sustituido. En algunas modalidades, R^1 puede tener la estructura general 

, en donde el anillo Y^2 indica el punto de unión a la porción restante de la Fórmula (I); y en donde el anillo Y^1 y el anillo Y^2 pueden seleccionarse independientemente de fenilo, furano, furazano, tiofeno, ftalazina, pirrol, oxazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,4-oxadiazol, tiazol, 1,2,3-tiadiazol, 1,2,4-tiadiazol, imidazol, pirazol, isoxazol, isotiazol, triazol, tiadiazol, tetrazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, 1,2,3-triazina, 1,2,4-triazina, 1,2,3,4-tetrazina, 2H-1,2-oxazina, hexahidro-1,3,5-triazina, imidazolina, imidazolidina, isoxazolina, isoxazolidina, oxazolina, oxazolidina, tiazolina, tiazolidina, morfolina, piperidina, piperazina, pirrolidina, pirazolina, pirazolidina y tiamorfolina, en donde el anillo Y^1 y el anillo Y^2 pueden sustituirse, cada uno, opcionalmente. En algunas modalidades, el anillo Y^1 puede seleccionarse de un fenilo opcionalmente sustituido, una piridina

opcionalmente sustituida, una piridazina opcionalmente sustituida, una pirimidina opcionalmente sustituida, una pirazina opcionalmente sustituida, una 1,2,3-triazina opcionalmente sustituida, una 1,2,4-triazina opcionalmente sustituida y una 1,2,3,4-tetrazina opcionalmente sustituida. En algunas modalidades, el anillo Y^2 puede seleccionarse de un fenilo opcionalmente sustituido, una piridina opcionalmente sustituida, una piridazina opcionalmente sustituida, una pirimidina opcionalmente sustituida, una pirazina opcionalmente sustituida, una 1,2,3-triazina opcionalmente sustituida, una 1,2,4-triazina opcionalmente sustituida y una 1,2,3,4-tetrazina opcionalmente sustituida. En otras modalidades, el anillo Y^2 puede seleccionarse de un furano opcionalmente sustituido, un tiofeno opcionalmente sustituido, un pirrol opcionalmente sustituido, un oxazol opcionalmente sustituido, un tiazol opcionalmente sustituido, un imidazol opcionalmente sustituido, un pirazol opcionalmente sustituido, un isoxazol opcionalmente sustituido y un isotiazol opcionalmente sustituido.

Una variedad de grupos cíclicos descritos en la presente descripción para R^1 pueden unirse a través de un enlazador de alquilo C_{1-4}. En otras modalidades, R^1 puede ser un aril(alquilo C_{1-4}) opcionalmente substituido, por ejemplo, un bencilo opcionalmente sustituido. En otras modalidades, R^1 puede ser un heteroaril(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido. En aun otras modalidades, R^1

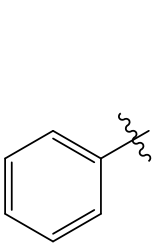
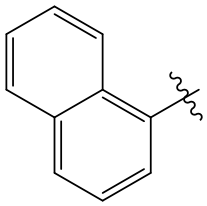
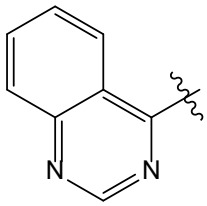
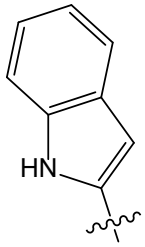
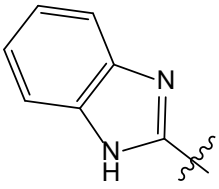
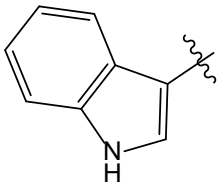
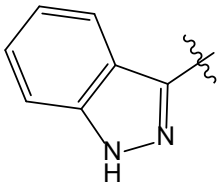
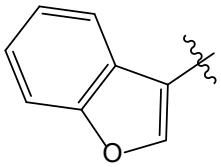
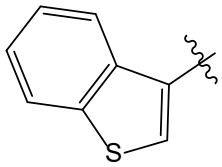
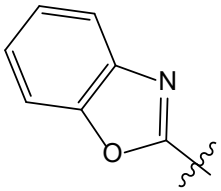
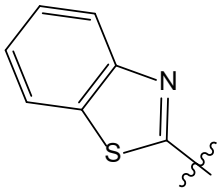
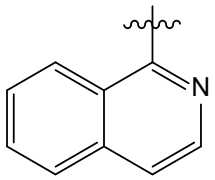
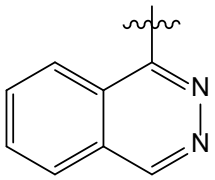
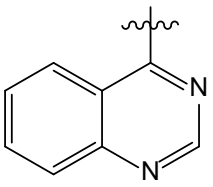
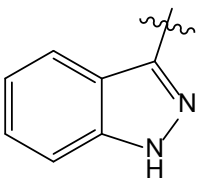
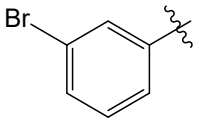
puede ser un heterociclil(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido. Los ejemplos de heteroarilos y heterociclilos se describen en la presente descripción, e incluyen aquellos del párrafo anterior. Como se describe en la presente descripción, el enlazador puede incluir de 1 a 4 carbonos. El arilo, heteroarilo, heterociclilo y alquilo C_{1-4} de aril(alquilo C_{1-4}), heteroaril(alquilo C_{1-4}) y heterociclil(alquilo C_{1-4}) pueden ser, cada uno, no sustituidos o no sustituidos. Cuando el enlazador de alquilo C_{1-4} está sustituido, uno o más hidrógenos pueden reemplazarse con una entidad, tal como aquellos proporcionados en la definición de "opcionalmente sustituido" y/o dos o más hidrógenos pueden tomarse en conjunto con el carbono al cual se unen los hidrógenos para formar un cicloalquilo C_{3-4} opcionalmente sustituido o un heterociclilo de 3, 4 o 5 miembros opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, el enlazador alquilo C_{1-4} de aril(alquilo C_{1-4}), heteroaril(alquilo C_{1-4}) y heterociclil(alquilo C_{1-4}) puede sustituirse con una o más entidades seleccionadas de halógeno (tal como F), ciano, haloalquilo C_{1-2} (por ejemplo, CF_3), OH, un alcoxi C_{1-4} no sustituido y un C-amido no sustituido (tal como $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH$(alquilo C_{1-4}) y $-C(=O)N$(alquilo $C_{1-4})_2$). En algunas modalidades, el enlazador alquilo C_{1-4} para R^1 puede

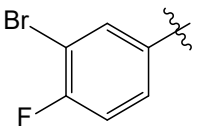
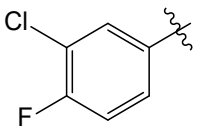
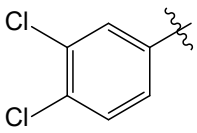
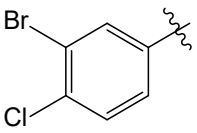
ser $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$,  ,  ,  ,  o  .

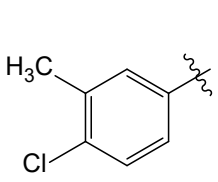
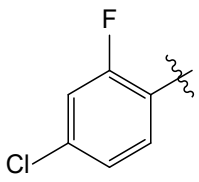
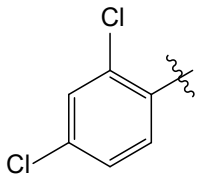
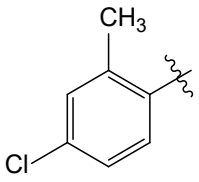
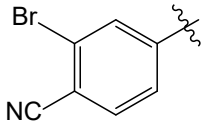
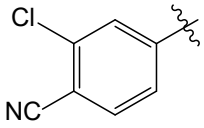
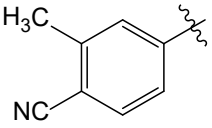
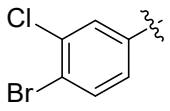
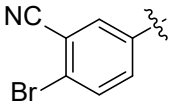
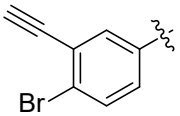
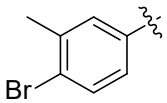
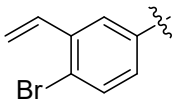
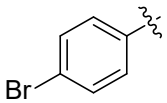
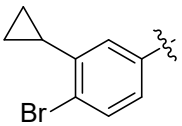
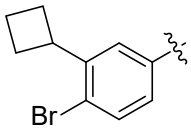
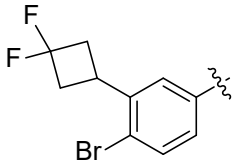
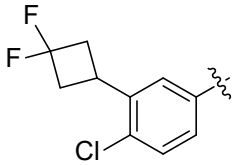
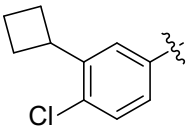
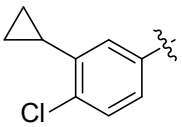
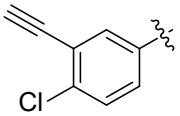
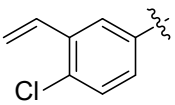
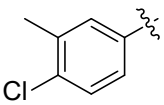
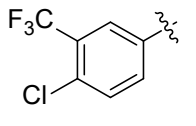
Tal como se describe en la presente descripción, los grupos R^1 pueden estar sustituidos o no sustituidos. Cuando R^1 está sustituido, una variedad de sustituyentes pueden estar presentes en un grupo R^1 descrito en la presente descripción. En algunas modalidades, R^1 puede sustituirse con uno o más sustituyentes seleccionados de deuterio, halógeno (tal como F, Cl y/o Br), ciano, un alquilo C_{1-6} no sustituido (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo (de cadena lineal o ramificada) y hexilo (de cadena lineal o ramificada)), un alquenilo C_{2-4} no sustituido, un alquinilo C_{2-4} no sustituido, un cicloalquilo C_{3-6} monocíclico no sustituido, un cicloalquilo C_{3-6} monocíclico sustituido con halo, un haloalquilo C_{1-6} no sustituido (tal como $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CF_3$, $-CHClF$, $-CH_2Cl$, $-CHCl_2$ y $-CCl_3$), un alcoxi C_{1-6} no sustituido (por ejemplo, metoxi, etoxi, isopropoxi, n-butoxi, sec-butoxi, isobutoxi y terc-butoxi), un haloalcoxi C_{1-6} no sustituido (por ejemplo, (tal como $-OCHF_2$, $-OCH_2F$ y $-OCF_3$), un acilo no sustituido (por ejemplo, $-C(=O)$-alquilo C_{1-4}), un C-amido no sustituido (tal como $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH$(alquilo C_{1-4}) y $-C(=O)N$(alquilo $C_{1-4})_2$), un sulfonilo

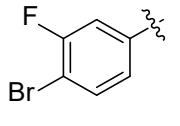
no sustituido (tal como $-S(=O)_2$-alquilo C_{1-4}), un amino no sustituido, una amina monosustituida (por ejemplo, una amina sustituida con monoalquilo) y una amina disustituida (tal como una amina sustituida con dialquilo).

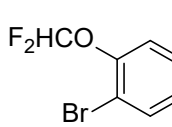
Los grupos R^1 ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, los siguientes:

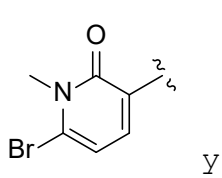














y  , en donde cada una de estas entidades puede estar sustituida o no sustituida. Los ejemplos de grupos R^1 sustituidos incluyen  ,







y

.

Como se proporciona en la presente descripción, R^8 puede seleccionarse de hidrógeno, un alquilo C_{1-4} no sustituido, un alquenilo C_{2-4} no sustituido, un alquinilo

C_{2-4} no sustituido, un haloalquilo C_{1-4} no sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un cicloalquil(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido, un cicloalquenil(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido, un aril(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido, un heteroaril(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido, un heterociclil(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido, un N-amido opcionalmente sustituido, un N-sulfonamido opcionalmente sustituido, $-NR^{10}R^{11}$ y $-C(=O)NR^{12}R^{13}$. En algunas modalidades, R^8 puede ser hidrógeno. En otras modalidades, R^8 puede ser un alquilo C_{1-4} no sustituido, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo). En aun otras modalidades, R^8 puede ser un haloalquilo C_{1-4} no sustituido. Los haloalquilos C_{1-4} no sustituidos ilustrativos incluyen $-CF_3$, $-CHF_2$, – CHClF, $-CCl_3$ y $-CHCl_2$.

Como se proporciona en la presente descripción, R^8 puede ser un hidrocarburo insaturado. En algunas modalidades, R^8 puede ser un alquenilo C_{2-4} no sustituido. Por ejemplo, R^8 puede ser $-CH=CH_2$, $-CH_2CH=CH_2$, $-CH_2CH_2CH=CH_2$ o $-CH_2CH(CH_3)CH=CH_2$. En otras modalidades, R^8 puede ser alquenilo C_{2-4} no sustituido, tal como etinilo y propinilo.

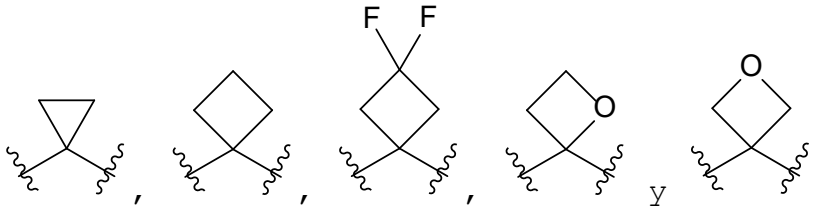
Diversas entidades cíclicas pueden estar presentes en R^8. Por ejemplo, en algunas modalidades, R^8 puede ser un cicloalquilo opcionalmente sustituido o un cicloalquenilo opcionalmente sustituido. El cicloalquilo opcionalmente sustituido y el cicloalquenilo opcionalmente sustituido pueden ser monocíclicos, tal como un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido o un cicloalquenilo C_{3-6} opcionalmente sustituido. Alternativamente, el cicloalquilo opcionalmente sustituido y/o el cicloalquenilo opcionalmente sustituido puede ser multicíclico, por ejemplo, un cicloalquilo bicíclico fusionado opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo bicíclico fusionado opcionalmente sustituido, un cicloalquilo espirobicíclico opcionalmente sustituido y un cicloalquenilo espirobicíclico opcionalmente sustituido. En otras modalidades, R^8 puede ser un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido o un heterocíclilo opcionalmente sustituido. Arilos, heteroarilos y heterociclilos de R^8 ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, fenilo, heteroarilos monocíclicos de 5 miembros, heteroarilos monocíclicos de 6 miembros, heterociclilos monocíclicos de 5 miembros y heterociclilos monocíclicos de 6 miembros, en donde cada una de las entidades mencionadas anteriormente puede ser sustituida o no sustituida. El (los) heteroátomo(s) que puede(n) estar presente(s) en un heteroarilo opcionalmente

sustituido y un heterociclilo opcionalmente sustituido para R^8 incluye(n) N (nitrógeno), O (oxígeno) y/o S (azufre).

Las entidades cíclicas descritas en la presente descripción para R^8 pueden unirse a través de un enlazador de alquilo C_{1-4}, tal como los descritos en la presente descripción. En algunas modalidades, R^8 puede ser un cicloalquil(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido. En otras modalidades, R^8 puede ser un cicloalquenil(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido. En aun otras modalidades, R^8 puede ser un aril(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido. En aun otras modalidades adicionales, R^8 puede ser un heteroaril(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^8 puede ser un heterociclil(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido. Los cicloalquilos, cicloalquenilos, arilos, heteroarilos y heterociclilos pueden ser monocíclicos o bicíclicos (por ejemplo, bicíclicos fusionados). Por ejemplo, R^8 puede ser un cicloalquil(alquilo C_{1-4}) C_{3-6} monocíclico opcionalmente sustituido, un cicloalquenil(alquilo C_{1-4}) C_{3-6} monocíclico opcionalmente sustituido, un bencilo opcionalmente sustituido, un heteroaril(alquilo C_{1-4}) monocíclico opcionalmente sustituido (tal como un heteroaril(alquilo C_{1-4}) monocíclico de 5 miembros o heteroaril(alquilo C_{1-4}))monocíclico de 6 miembros) o un heterociclil(alquilo C_{1-4}) monocíclico opcionalmente sustituido (tal como un

heterociclil(alquilo C_{1-4}) monocíclico de 5 miembros o heterociclil(alquilo C_{1-4}) monocíclico de 6 miembros).

Los alquilos C_{1-4} del cicloalquil(alquilo C_{1-4}), cicloalquenil(alquilo C_{1-4}), aril(alquilo C_{1-6}), heteroaril(alquilo C_{1-4}) y heterociclil(alquilo C_{1-4}) pueden estar sustituidos o no sustituidos. Cuando el alquilo C_{1-4} está sustituido, uno o más hidrógenos pueden reemplazarse con una entidad, tal como aquellos proporcionados en la definición de "opcionalmente sustituido" y/o dos o más hidrógenos pueden tomarse en conjunto con el carbono al cual se unen los hidrógenos para formar un cicloalquilo C_{3-4} opcionalmente sustituido o un heterociclilo de 3, 4 o 5 miembros opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, el enlazador de alquilo C_{1-4} de cicloalquil(alquilo C_{1-4}), cicloalquenil(alquilo C_{1-4}), aril(alquilo C_{1-4}), heteroaril(alquilo C_{1-4}) y heterociclil(alquilo C_{1-4}) puede sustituirse con una o más entidades seleccionadas de halógeno (tal como F), ciano, haloalquilo C_{1-2} (por ejemplo, CF_3), OH, un alcoxi C_{1-4} no sustituido y un C-amido no sustituido (tal como $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH$(alquilo C_{1-4}) y $-C(=O)N$(alquilo $C_{1-4})_2$). Los enlazadores ilustrativos que pueden unir las entidades cíclicas para R^8 incluyen, pero no

se limitan a, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$, 

y .

En algunas modalidades, R^8 puede ser un N-amido opcionalmente sustituido. En otras modalidades, R^8 puede ser un N-sulfonamido opcionalmente sustituido. Un "N-amido" puede tener la estrutura "$RC(=O)N(R_A)-$" en la cual R y R_A pueden ser independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril(alquilo), heteroaril(alquilo) o heterociclil(alquilo). En algunas modalidades, R^8 puede ser un $-NHC(=O)R^{A1}$ sustituido o no sustituido, en donde R^{A1} puede ser alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, alquinilo C_{2-4}, cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquenilo C_{3-8}, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril(alquilo), heteroaril(alquilo) o heterociclil(alquilo). Un "N-sulfonamido" puede tener la estructura $RSO_2N(R_A)-$ en la cual R y R_A pueden ser independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril(alquilo C_{1-4}), heteroaril(alquilo C_{1-4}) o heterociclil(alquilo C_{1-4}). En algunas modalidades, R^8 puede ser un $-NHS(=O)_2R^{B1}$ sustituido o no sustituido, en donde R^{B1} puede ser alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, alquinilo C_{2-4}, cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquenilo C_{3-8},

arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril(alquilo C_{1-4}), heteroaril(alquilo C_{1-4}) o heterociclil(alquilo C_{1-4}).

Para R^{A1} y R^{B1}, el alquilo C_{1-4} puede ser un alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido, el alquenilo C_{2-4} puede ser un alquenilo C_{2-4} sustituido o no ustituido, el alquinilo C_{2-4} puede ser un alquinilo C_{2-4} sustituido o no sustituido, el cicloalquilo C_{3-8} puede ser un cicloalquilo monocíclico o bicíclico que puede estar sustituido o no sustituido, el cicloalquenilo C_{3-8} puede ser un cicloalquenilo monocíclico o bicíclico que puede estar sustituido o no sustituido, el arilo puede ser un arilo monocíclico o bicíclico que puede estar sustituido o no sustituido, el heteroarilo puede ser un heteroarilo monocíclico o bicíclico que puede estar sustituido o no sustituido, el heterociclilo puede ser un heterociclilo monocíclico o bicíclico que puede estar sustituido o no sustituido, el aril(alquilo C_{1-4}) puede ser un aril(alquilo C_{1-4}) monocíclico o bicíclico que puede estar sustituido o no sustituido, el heteroaril(alquilo C_{1-4}) puede ser un heteroaril(alquilo C_{1-4}) monocíclico o bicíclico que puede estar sustituido o no sustituido, y el heterociclil(alquilo C_{1-4}) puede ser un heterociclil(alquilo C_{1-4}) monocíclico o bicíclico que puede estar sustituido o no sustituido. Los ejemplos de entidades anulares R^{A1} y R^{B1} adecuadas incluyen, pero no se limitan a, un fenilo sustituido o no sustituido, un naftilo sustituido o no sustituido, un heteroarilo sustituido o no

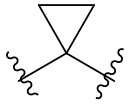
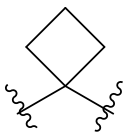
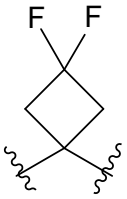
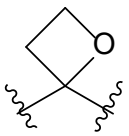
sustituido (tal como un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros o un heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros que incluye 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de O, S y N), un heterociclilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, un heterociclilo monocíclico de 5 o 6 miembros o un heterociclilo bicíclico de 9 o 10 miembros que incluye 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de O, S y N), un bencilo sustituido o no sustituido, un heteroaril(alquilo C_{1-4}) monocíclico o bicíclico sustituido o no sustituido y un heterociclil(alquilo C_{1-4}) monocíclico o bicíclico sustituido o no sustituido. En algunas modalidades, el heteroaril(alquilo C_{1-4}) monocíclico sustituido o no sustituido para R^{A1} y/o R^{B1} puede ser un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros o un heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros que incluye 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de O, S y N; y el enlazador de alquilo C_{1-4} puede ser $-CH_2-$ o $-CH(CH_3)-$. En algunas modalidades, el heterociclil(alquilo C_{1-4}) monocíclico sustituido o no sustituido para R^{A1} y/o R^{B1} puede ser un heterociclilo monocíclico de 5 o 6 miembros o un heterociclilo bicíclico de 9 o 10 miembros que incluye 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados de O, S y N; y el enlazador de alquilo C_{1-4} puede ser $-CH_2-$ o $-CH(CH_3)-$. En algunas modalidades, R^{A1} y/o R^{B1} pueden ser

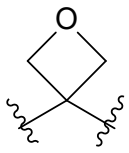
independientemente metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo.

En algunas modalidades, R^8 puede ser $-NR^{10}R^{11}$. En otras modalidades, R^8 puede ser $-C(=O)NR^{12}R^{13}$. En algunas modalidades, R^{10} puede ser hidrógeno. En otras modalidades, R^{10} puede ser un alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^{12} puede ser hidrógeno. En otras modalidades, R^{12} puede ser un alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido. Por ejemplo, R^{10} y/o R^{12} pueden ser metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo o terc-butilo.

En algunas modalidades, R^{11} puede ser hidrógeno. En otras modalidades, R^{11} puede ser un alquilo C_{1-4} no sustituido. En aun otras modalidades, R^{11} puede ser un haloalquilo C_{1-4} no sustituido. Como se describe en la presente descripción, R^{11} puede ser varios grupos carbocíclicos, heteroarilos o heterocíclicos. En algunas modalidades, R^{11} puede ser un cicloalquilo opcionalmente sustituido, por ejemplo, un cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido. En otras modalidades, R^{11} puede ser un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, tal como un cicloalquenilo C_{3-8} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^{11} puede ser un arilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, R^{11} puede ser un fenilo sustituido o no sustituido. Aun en otras modalidades, R^{11} puede ser un heteroarilo opcionalmente sustituido. El heteroarilo para R^{11} puede ser un heteroarilo monocíclico

opcionalmente sustituido (tal como un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido) o un heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido (por ejemplo, un heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros opcionalmente sustituido). En algunas modalidades, R^{11} puede ser un heterociclilo opcionalmente sustituido.

Una variedad de grupos cíclicos pueden unirse a través de un enlazador de alquilo C_{1-4} para R^{11}. Los ejemplos de enlazadores de alquilo C_{1-4} se describen en la presente descripción e incluyen $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)CH_2-$, $CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$,  ,  ,  , 

y  . Como se muestra y describe en la presente descripción, los enlazadores de alquilo C_{1-4} para R^{11} pueden estar sustituidos o no sustituidos. Cuando los alquilos C_{1-4} para R^{11} están sustituidos, uno o más hidrógenos pueden reemplazarse con una entidad, tales como aquellos proporcionados en la definición de “opcionalmente sustituido” y/o dos o más hidrógenos pueden tomarse en conjunto con el carbono al cual se unen los hidrógenos para formar un cicloalquilo C_{3-4} opcionalmente sustituido o un heterociclilo de 3, 4 o 5 miembros opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, el enlazador alquilo C_{1-4} para los grupos R^{11}

puede estar sustituido con una o más entidades seleccionadas de halógeno (tal como F), ciano, haloalquilo C_{1-2} (por ejemplo, CF_3), OH, un alcoxi C_{1-4} no sustituido y un C-amido no sustituido (tal como $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH$(alquilo C_{1-4}) y $-C(=O)N$(alquilo C_{1-4})$_2$). En algunas modalidades, R^{11} puede ser un cicloalquil(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido, tal como un cicloalquil(alquilo C_{1-4}) C_{3-8} monocíclico opcionalmente sustituido. En otras modalidades, R^{11} puede ser un cicloalquenil(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido, tal como un cicloalquenil(alquilo C_{1-4}) C_{3-8} monocíclico opcionalmente sustituido. En aun otras modalidades, R^{11} puede ser un aril(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido. Por ejemplo, R^{11} puede ser un bencilo opcionalmente sustituido. En aun otras modalidades adicionales, R^{11} puede ser un heteroaril(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^{11} puede ser un heterociclil(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido. El heteroarilo del heteroaril(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido puede ser un heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido (tal como un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros) o un heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido (tal como un heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros).

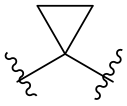
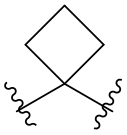
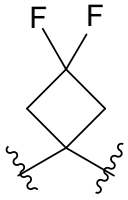
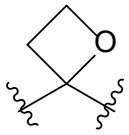
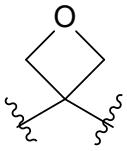
En algunas modalidades, R^{10} y R^{11} pueden tomarse en conjunto con el nitrógeno al cual R^{10} y R^{11} están unidos para formar un heterociclilo monocíclico de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido. En otras modalidades, R^{10} y R^{11}

pueden tomarse en conjunto con el nitrógeno al cual R^{10} y R^{11} están unidos para formar un heterociclilo bicíclico fusionado de 8 a 13 miembros opcionalmente sustituido. En aun otras modalidades, R^{10} y R^{11} pueden tomarse en conjunto con el nitrógeno al cual R^{10} y R^{11} están unidos para formar un heterociclilo espirobicíclico de 7 a 13 miembros opcionalmente sustituido. El heterociclilo monocíclico de 4 a 8 miembros, heterociclilo bicíclico fusionado de 8 a 13 miembros y/o heterociclilo espirobicíclico de 7 a 13 miembros puede incluir uno o más nitrógenos del anillo.

Como se describe en la presente descripción, R^{13} puede ser entidades cíclicas y no cíclicas. En algunas modalidades, R^{13} puede ser hidrógeno. En otras modalidades, R^{13} puede ser un alquilo C_{1-4} no sustituido. En aun otras modalidades, R^{13} puede ser un haloalquilo C_{1-4} no sustituido. Varios grupos carbocíclicos, heteroarilos o heterocíclicos son adecuados para R^{13}. En algunas modalidades, R^{13} puede ser un cicloalquilo opcionalmente sustituido, por ejemplo, un cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido. En otras modalidades, R^{13} puede ser un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, tal como un cicloalquenilo C_{3-8} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^{13} puede ser un arilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, R^{13} puede ser un fenilo sustituido o no sustituido. En aun otras modalidades adicionales, R^{13} puede ser un heteroarilo opcionalmente sustituido. El heteroarilo para R^{13} puede ser un heteroarilo

monocíclico opcionalmente sustituido (tal como un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido) o un heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido (por ejemplo, un heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros opcionalmente sustituido). En algunas modalidades, R^{13} puede ser un heterociclilo opcionalmente sustituido.

Como se describe en la presente descripción, R^{13} puede ser un cicloalquil(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido, un cicloalquenil(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido, un aril(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido, un heteroaril(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido o un heterociclil(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido. En la presente descripción se describen varios alquilos C_{1-4} para un cicloalquil(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido, un cicloalquenil(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido, un aril(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido, un heteroaril(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido y/o un heterociclil(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido se describen en la presente descripción. Por ejemplo, el alquilo C_{1-4} de un cicloalquil(alquilo C_{1-4}) sustituido opcionalmente, un cicloalquenil(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido, un aril(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido, un heteroaril(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido y/o un heterociclil(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido puede seleccionarse de $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$,

$-CH_2CH_2CH_2CH_2-$,  ,  ,  ,  y  . Como se muestra y describe en la presente descripción, los enlazadores alquilo C_{1-4} para R^{13} pueden estar no sustituidos o sustituidos. Cuando los alquilos C_{1-4} para R^{13} están sustituidos, uno o más hidrógenos pueden reemplazarse con una entidad, tal como aquellos proporcionados en la definición de "opcionalmente sustituido" y/o dos o más hidrógenos pueden tomarse junto con el carbono al cual los hidrógenos están unidos para formar un cicloalquilo C_{3-4} opcionalmente sustituido o un heterociclilo de 3, 4 o 5 miembros opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, el enlazador de alquilo C_{1-4} para los grupos R^{13} puede estar sustituido con una o más entidades seleccionadas de halógeno (tal como F), ciano, haloalquilo C_{1-2} (por ejemplo, CF_3), OH, un alcoxi C_{1-4} no sustituido y un C-amido no sustituido (tal como $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH$(alquilo C_{1-4}) y $-C(=O)N$(alquilo $C_{1-4})_2$).

En algunas modalidades, R^{13} puede ser un cicloalquil(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido, tal como un cicloalquil(alquilo C_{1-4}) C_{3-8} monocíclico opcionalmente sustituido. En otras modalidades, R^{13} puede ser un cicloalquenil(alquilo C_{1-4}) opcionalmente

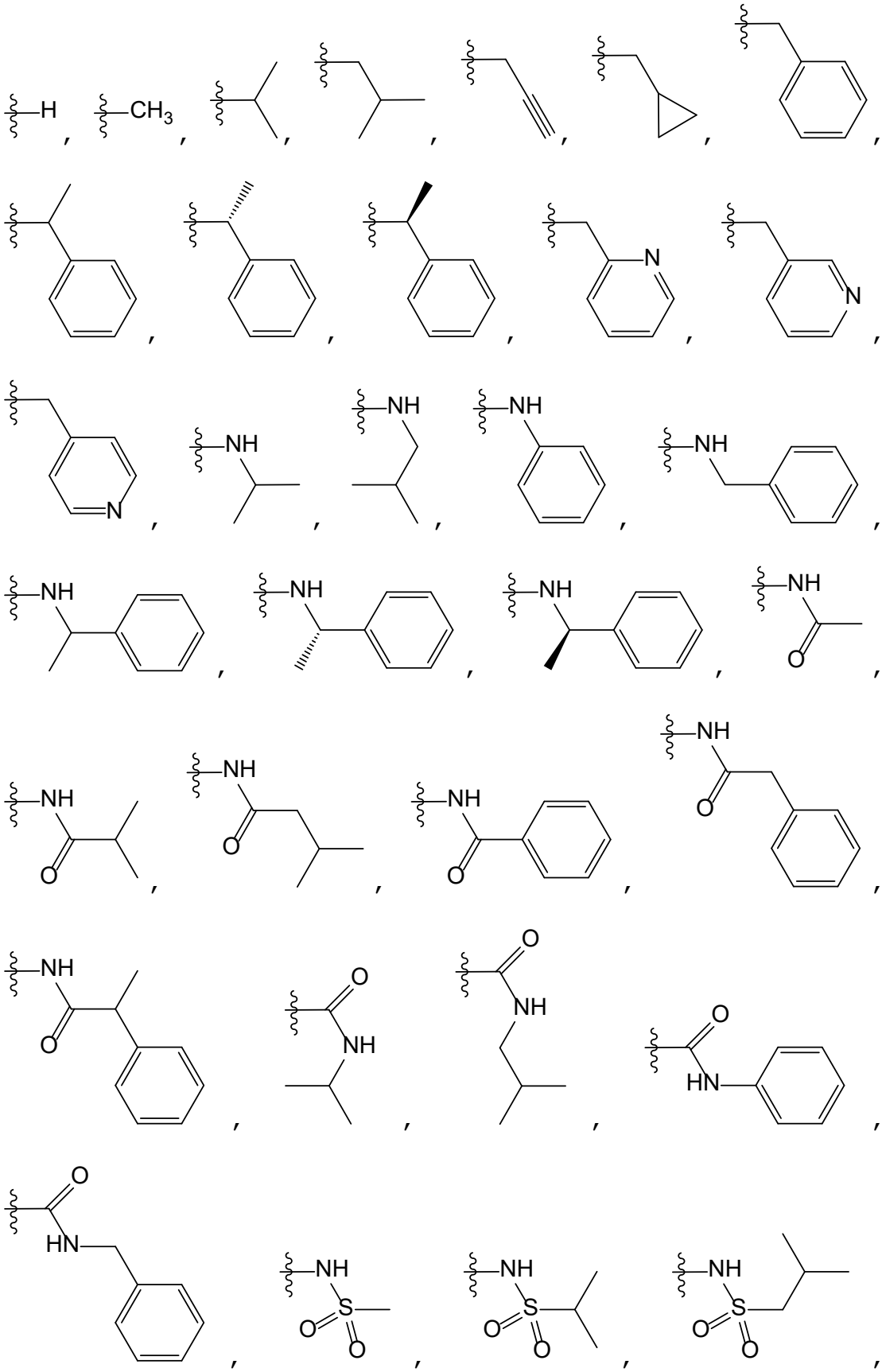
sustituido, tal como un cicloalquenil(alquilo C_{1-4}) C_{3-8} monocíclico opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^{13} puede ser un aril(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido. Por ejemplo, R^{13} puede ser un bencilo opcionalmente sustituido. En otras modalidades, R^{13} puede ser un heteroaril(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido. En aun otras modalidades, R^{13} puede ser un heterociclil(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido. El heteroarilo del heteroaril(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido puede ser un heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido (tal como un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros) o un heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido (tal como un heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros).

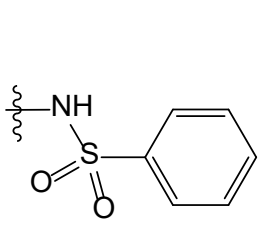
En algunas modalidades, R^{12} y R^{13} pueden tomarse en conjunto con el nitrógeno al cual R^{12} y R^{13} están unidos para formar un heterociclilo monocíclico de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido. En otras modalidades, R^{12} y R^{13} pueden tomarse en conjunto con el nitrógeno al cual R^{10} y R^{11} están unidos para formar un heterociclilo bicíclico fusionado de 8 a 13 miembros opcionalmente sustituido. En aun otras modalidades, R^{12} y R^{13} pueden tomarse en conjunto con el nitrógeno al cual R^{10} y R^{11} están unidos para formar un heterociclilo espirobicíclico de 7 a 13 miembros opcionalmente sustituido. El heterociclilo monocíclico de 4 a 8 miembros, heterociclilo bicíclico fusionado de 8 a

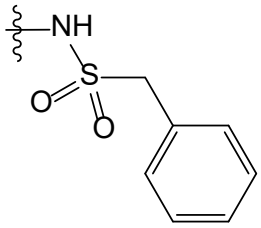
13 miembros y/o heterociclilo espirobicíclico de 7 a 13 miembros puede incluir uno o más nitrógenos del anillo.

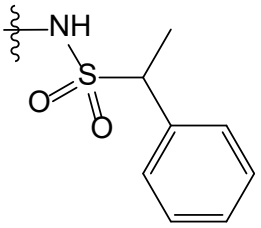
En algunas modalidades, R^{10} puede ser hidrógeno; y R^{11} puede ser una entidad que no es hidrógeno descrita en la presente descripción. Por ejemplo, R^8 puede ser –NH(un alquilo C_{1-4} no sustituido) o –NH(un fenilo opcionalmente sustituido). En algunas modalidades, cuando X^1 es CR^{14}, entonces R^8 puede ser $-NR^{10}R^{11}$. En otras modalidades, cuando X^1 es CR^{14}, entonces R^8 puede ser $-C(=O)NR^{12}R^{13}$. Como ejemplo, X^1 puede ser CR^{14}, en donde R^8 puede ser $-C(=O)NHR^{13}$ y R^{13} pueden ser un grupo descrito en la presente descripción. En aun otras modalidades, cuando X^1 es N, entonces R^8 puede ser un alquilo C_{1-4} no sustituido o un haloalquilo C_{1-4} no sustituido. En aun otras modalidades adicionales, cuando X^1 es N, entonces R^8 puede ser un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un cicloalquil(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido, un cicloalquenil(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido, un aril(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido, un heteroaril(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido o un heterociclil(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido.

Los ejemplos no limitantes de grupos R^8, R^{11} y R^{13} incluyen los siguientes:





, 

, y 

. Cada uno de los anillos mostrados anteriormente (por ejemplo, fenilo, piidinilo y ciclopropilo) puede estar sustituido o no sustituido. En algunas modalidades, cuando están sustituidos, uno o más de los siguientes grupos pueden estar presentes: halógeno, ciano, un alquilo C_{1-4} no sustituido, un alquenilo C_{2-4} no sustituido, un alquinilo C_{2-4} no sustituido, un alcoxi C_{1-4} no sustituido, un haloalquilo C_{1-4} no sustituido, un haloalcoxi C_{1-4} no sustituido, un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, un heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido que incluye heteroarilos monocíclicos de 5 y 6 miembros que tienen uno o más heteroátomos independientemente seleccionados de O, S y N), un heterociclilo opcionalmente sustituido (tal como un heterociclilo monocíclico opcionalmente sustituido que incluye heterociclilos monocíclicos de 5 y 6 miembros que tienen uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de O, S y N), —O-CH_2-C(=O)NH_2, —O-CH_2-C(=O)NH(un alquilo C_{1-4} no sustituido) y —O-CH_2-C(=O)N(un alquilo C_{1-4} no sustituido)$_2$.

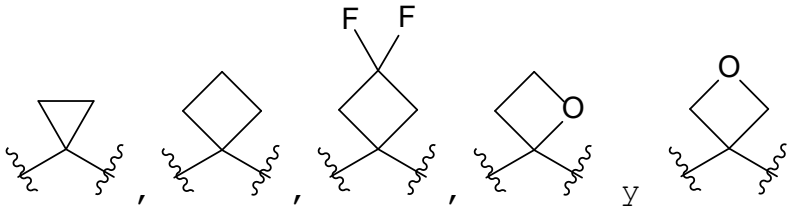
Varios grupos pueden estar presentes para R^9, incluido hidrógeno, un alquilo C_{1-4} no sustituido, un

cicloalquilo C_{4-6} monocíclico opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un aril(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido, un heteroaril(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido y un heterociclil(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^9 puede ser hidrógeno. En otras modalidades, R^9 puede ser un alquilo C_{1-4} no sustituido, que incluye metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo). En aun otras modalidades, R^9 puede ser un cicloalquilo C_{4-6} monocíclico opcionalmente sustituido, por ejemplo, un ciclobutilo sustituido o no sustituido, un ciclopentilo sustituido o no sustituido o un ciclohexilo sustituido o no sustituido.

Una variedad de grupos cíclicos pueden unirse directamente al nitrógeno al cual R^9 está unido o los grupos cíclicos pueden unirse a través de un enlazador C_{1-4}. En alguna modalidad, R^9 puede ser un arilo opcionalmente sustituido, por ejemplo, un fenilo opcionalmente sustituido o un naftilo opcionalmente sustituido. En alguna modalidad, R^9 puede ser un heteroarilo opcionalmente sustituido. En otras modalidades, R^9 puede ser un heterociclilo opcionalmente sustituido. El heteroarilo puede ser un heteroarilo monocíclico o bicíclico (tal como un heteroarilo bicíclico fusionado). Por ejemplo, R^9 puede ser un heteroarilo monocíclico de 5 miembros sustituido o

no sustituido, un heteroarilo monocíclico de 6 miembros sustituido o no sustituido, un heteroarilo bicíclico de 9 miembros sustituido o no sustituido o un heteroarilo bicíclico de 10 miembros sustituido o no sustituido. Como ejemplos adicionales, R^9 puede ser un heterociclilo monocíclico de 5 miembros sustituido o no sustituido, un heterociclilo monocíclico de 6 miembros sustituido o no sustituido, un heterociclilo bicíclico de 9 miembros sustituido o no sustituido o un heterociclilo bicíclico de 10 miembros sustituido o no sustituido.

En algunas modalidades, R^9 puede ser un aril(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido. En otras modalidades, R^9 puede ser un heteroaril(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido. En aun otras modalidades, R^9 puede ser un heterociclil(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido. Los enlazadores de alquilo C_{1-4} para R^9 pueden estar sustituidos o no sustituidos. Cuando los enlazadores de alquilo C_{1-4} están sustituidos, uno o más hidrógenos pueden reemplazarse con una entidad, tal como aquellos proporcionados en la definición de “opcionalmente sustituido” y/o dos o más hidrógenos pueden tomarse en conjunto con el carbono al cual est; an unidos los hidrógenos para formar un cicloalquilo C_{3-4} opcionalmente sustituido o un heterociclilo de 3, 4 o 5 miembros opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, el enlazador de alquilo C_{1-4} para los grupos R^9 puede

sustituirse con una o más entidades seleccionadas de halógeno (tal como F), ciano, haloalquilo C_{1-2} (por ejemplo, CF_3), OH, un alcoxi C_{1-4} no sustituido (por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi y terc-butoxi) y un C-amido no sustituido (tal como $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH$(alquilo C_{1-4}) y $-C(=O)N$(alquilo C_{1-4})$_2$). Los enlazadores alquilo C_{1-4} ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)CH_2-$, 

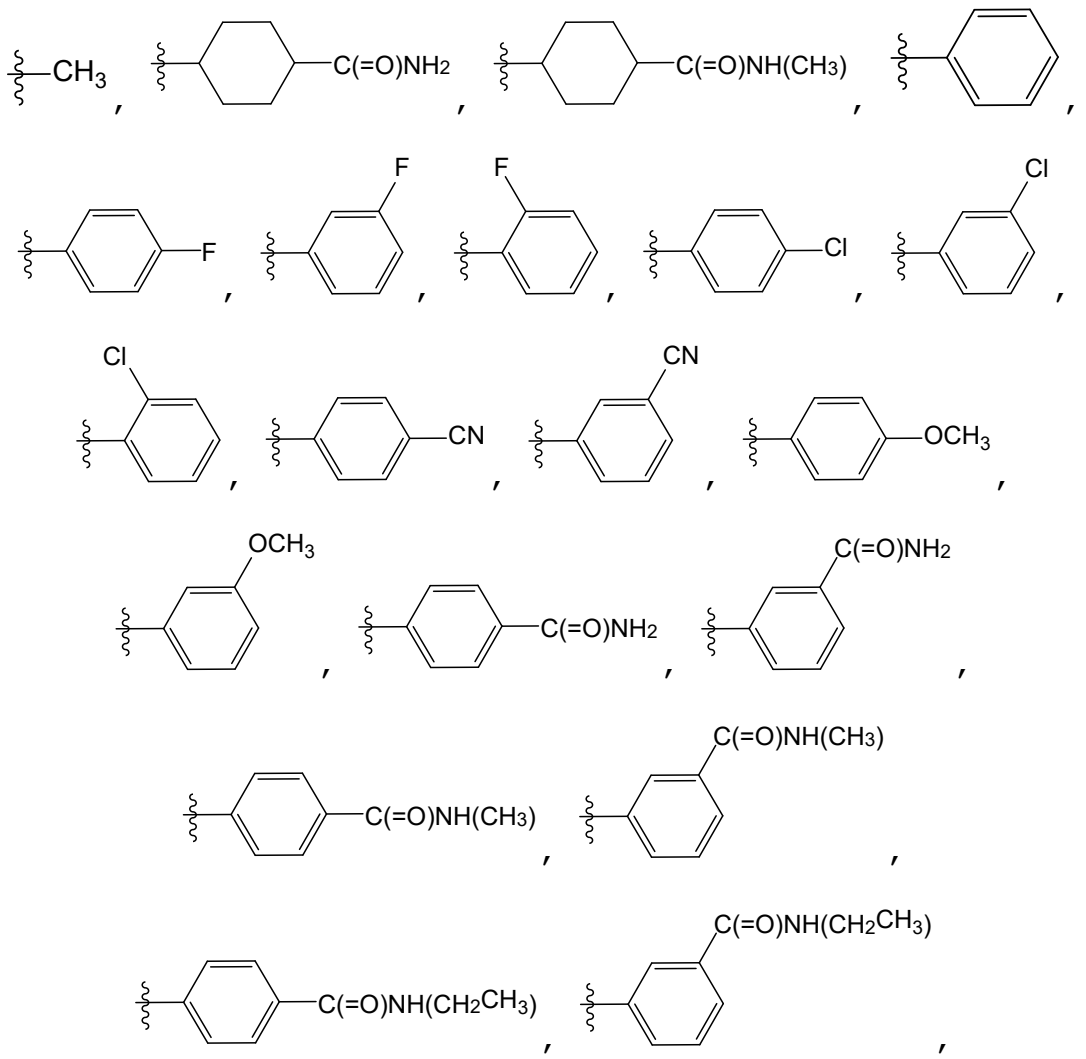
. En algunas modalidades, R^9 puede ser un bencilo no substituido. En otras modalidades, R^9 puede ser un bencilo sustituido. Los heteroarilos y heterociclilos que pueden estar presentes para R^9 y unidos a través de un enlazador alquilo C_{1-4} incluyen heteroarilos monocíclicos y bicíclicos y heterociclilos. En algunas modalidades, R^9 puede ser un heteroarilo monocíclico de 5 miembros sustituido o no sustituido o un heteroarilo monocíclico de 6 miembros sustituido o no sustituido. En otras modalidades, R^9 puede ser un heteroarilo bicíclico de 9 miembros sustituido o no sustituido o un heteroarilo bicíclico de 10 miembros sustituido o no sustituido. En aun otras modalidades, R^9 puede ser un heterociclilo monocíclico de 5 miembros sustituido o no sustituido o un

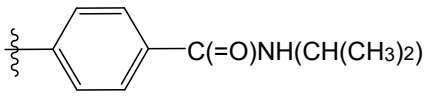
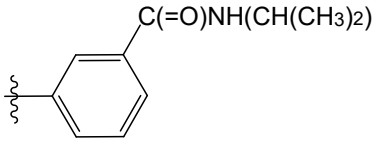
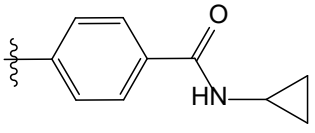
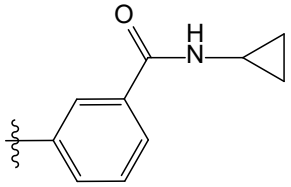
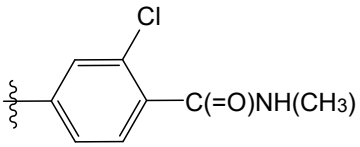
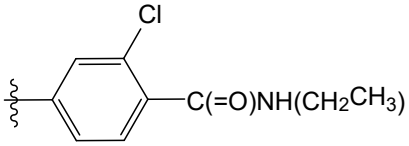
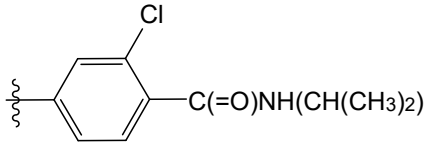
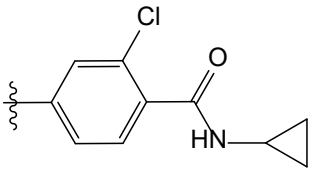
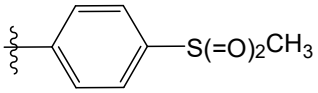
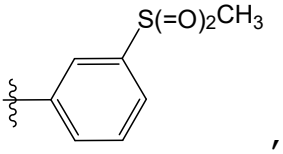
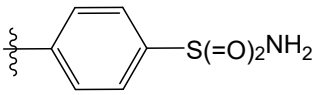
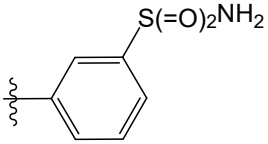
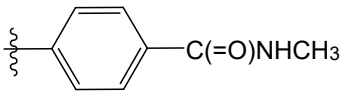
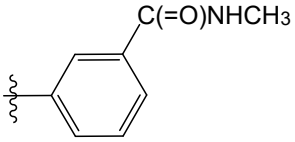
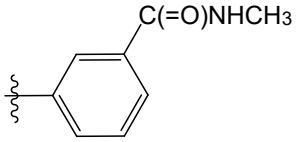
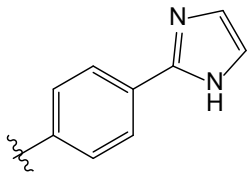
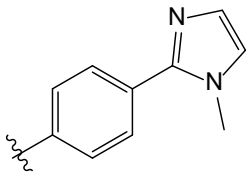
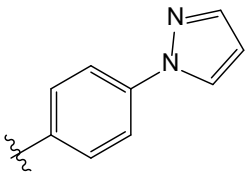
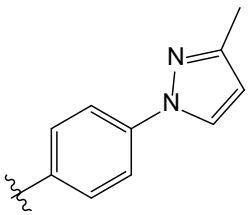
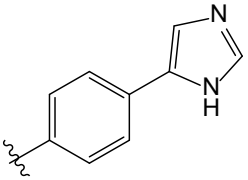
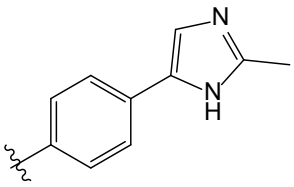
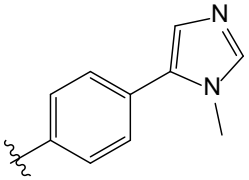
heterociclilo monocíclico de 6 miembros sustituido o no sustituido. En aun otras modalidades adicionales, R^9 puede ser un heterociclilo bicíclico de 9 miembros sustituido o no sustituido o un heterociclilo bicíclico de 10 miembros sustituido o no sustituido, por ejemplo, un heterociclilo bicíclico fusionado de 9 miembros sustituido o no sustituido o un heterociclilo bicíclico fusionado de 10 miembros sustituido o no sustituido.

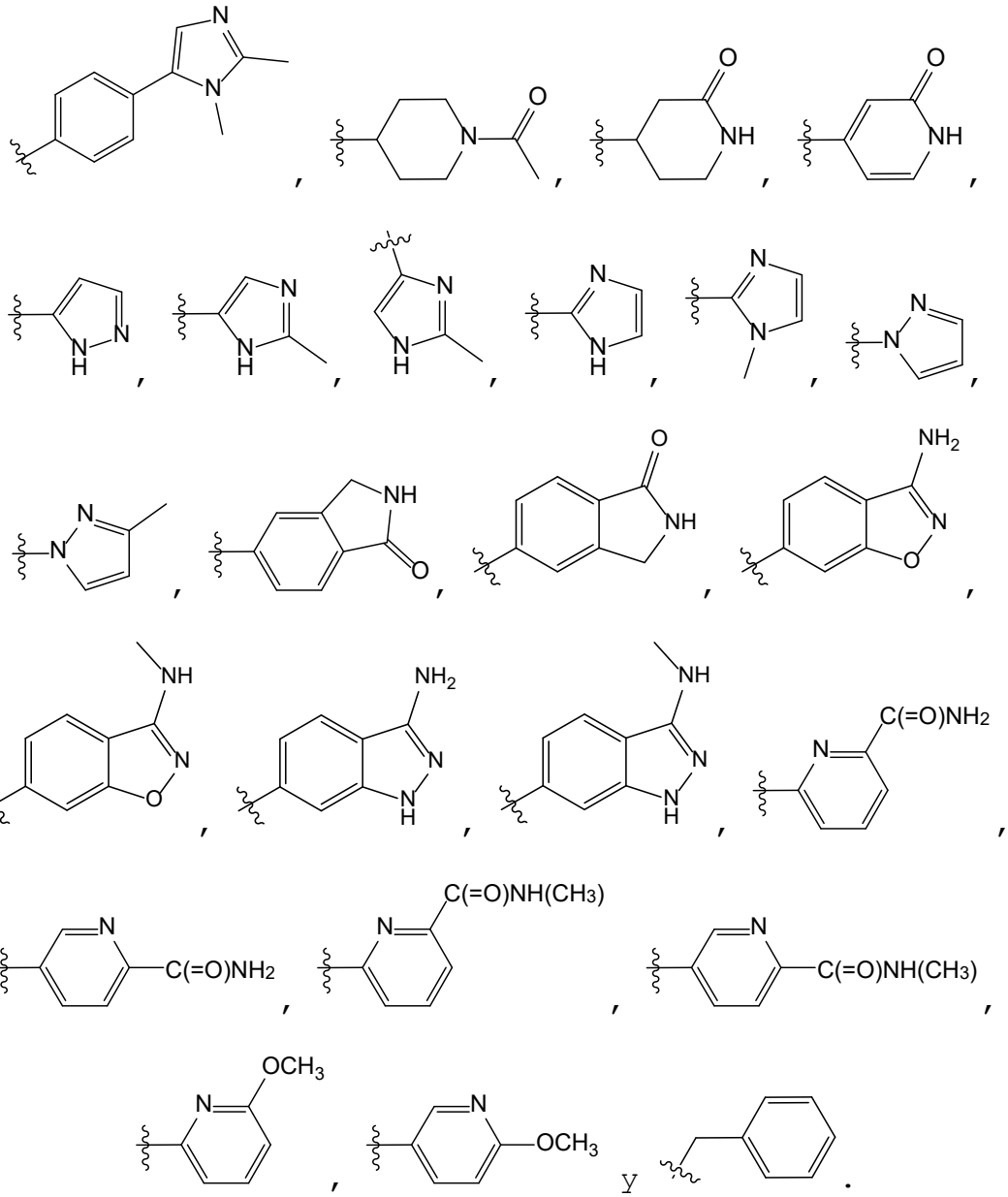
Una variedad de grupos puede sustituir un grupo R^9 descrito en la presente descripción. Por ejemplo, R^9 puede sustituirse una o más veces con un grupo seleccionado de deuterio, halógeno (tal como F, Cl y/o Br), ciano, un alquilo C_{1-6} no sustituido (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo (de cadena lineal o ramificada) y hexilo (de cadena lineal o ramificada)), un haloalquilo C_{1-6} no sustituido (tal como $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CF_3$, $-CHClF$, $-CH_2Cl$, $-CHCl_2$ y $-CCl_3$), un alcoxi C_{1-6} no sustituido (por ejemplo, metoxi, etoxi, isopropoxi, n-butoxi, sec-butoxi, isobutoxi y terc-butoxi), un acilo no sustituido (tal como $-C(=O)-C_{1-4}$ alquilo), un C-amido no sustituido (tal como $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH$(alquilo C_{1-4}) y $-C(=O)N$(alquilo $C_{1-4})_2$), un sulfonilo no sustituido (tal como $-S(=O)_2$-alquilo C_{1-4}), un S-sulfonamido no sustituido (tal como $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2$ NH(alquilo C_{1-4}) y $-S(=O)_2$ N(alquilo $C_{1-4})_2$), un amino no sustituido, una amina monosustituida (por ejemplo, una amina sustituida con

monoalquilo), una amina disustituida (por ejemplo, una amina sustituida con dialquilo) y un heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido (tal como un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido, que incluye un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente de O, S y N).

Los ejemplos de grupos R^9 incluyen los siguientes:




C(=O)NH(CH(CH3)2)
,

C(=O)NH(CH(CH3)2)
,

O
HN
,

O
H
N
,

Cl
C(=O)NH(CH3)
,

Cl
C(=O)NH(CH2CH3)
,

Cl
C(=O)NH(CH(CH3)2)
,

Cl
O
HN
,

S(=O)2CH3
,

S(=O)2CH3
,

S(=O)2NH2
,

S(=O)2NH2
,

C(=O)NHCH3
,

C(=O)NHCH3
,

C(=O)NHCH3
,

N
N
H
,

N
N
,

N
N
,

N
N
,

N
N
H
,

N
N
H
,

N
N
,



Como se proporciona en la presente descripción, tanto las entidades de hidrógeno como las entidades no hidrógeno pueden estar presentes en el anillo de piperazina de un compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, R^2 puede ser hidrógeno. En otras modalidades, R^2 puede ser un alquilo C_{1-4} no sustituido. Aun en otras modalidades, R^2 puede ser un

haloalquilo C_{1-4} no sustituido. Por ejemplo, R^2 puede ser metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CF_3$,$-CH_2Cl$, $-CHCl_2$ y $-CCl_3$. En aun otras modalidades adicionales, R^2 puede ser un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido o un heterocíclilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^2 puede ser un aril(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido, un heteroaril(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido o un heterociclilo(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido. Los grupos R^2 ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, un fenilo opcionalmente sustituido, un bencilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido (un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido) o un heterociclilo monocíclico opcionalmente sustituido (un heterociclilo monocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido).

Al igual que R^2, R^3 puede ser entidades hidrógeno o no hidrógeno, como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, R^3 puede ser hidrógeno. En otras modalidades, R^3 puede ser alquilo C_{1-4} no sustituido, tal como los descritos en la presente descripción. En aun otras modalidades, R^3 puede ser un haloalquilo C_{1-4} no sustituido, por ejemplo, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CF_3$,$-CH_2Cl$, $-CHCl_2$ y $-CCl_3$. En aun otras modalidades adicionales, R^3 puede ser un arilo opcionalmente

sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido o un heterocíclilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^3 puede ser un aril(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido, un heteroaril(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido o un heterociclil(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido. En otras modalidades, R^3 puede ser un fenilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido o un heterociclilo monocíclico opcionalmente sustituido. En otras modalidades, R^2 y R^3 pueden tomarse en conjunto con el carbono al cual R^2 y R^3 están unidos para formar un cicloalquilo C_{3-6} monocíclico opcionalmente sustituido o un heterociclilo monocíclico de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido. Por ejemplo, R^2 y R^3 pueden tomarse en conjunto con el carbono al cual R^2 y R^3 están unidos para formar un ciclopropilo opcionalmente sustituido, un ciclobutilo opcionalmente sustituido, un ciclopentilo opcionalmente sustituido, un ciclohexilo opcionalmente sustituido, un oxetano opcionalmente sustituido, un tietano opcionalmente sustituido, un óxido de tietano opcionalmente sustituido o un dióxido de tietano opcionalmente sustituido.

Cada uno de R^4 y R^5 puede ser independientemente hidrógeno o seleccionarse de las entidades que no son hidrógeno descritas en la presente descripción. En algunas modalidades, R^4 puede ser hidrógeno. En algunas modalidades, R^4 puede ser un alquilo C_{1-4} no sustituido,

tal como metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo y terc-butilo. En aun otras modalidades, R^4 puede ser un haloalquilo C_{1-4} no sustituido. Los haloalquilos C_{1-4} no sustituidos ilustrativos se describen en la presente descripción e incluyen $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CF_3$,$-CH_2Cl$, $-CHCl_2$ y $-CCl_3$. En aun otras modalidades adicionales, R^4 puede ser un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido o un heterocíclilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^4 puede ser un aril(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido, un heteroaril(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido o un heterociclil(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido. Por ejemplo, R^4 puede ser un fenilo opcionalmente sustituido, un bencilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido (un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido) o un heterociclilo monocíclico opcionalmente sustituido (un heterociclilo monocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido).

En algunas modalidades, R^5 puede ser hidrógeno. En otras modalidades, R^5 puede ser un alquilo C_{1-4} no sustituido. En aun otras modalidades, R^5 puede ser un haloalquilo C_{1-4} no sustituido. Los alquilos C_{1-4} no sustituidos y haloalquilos C_{1-4} no sustituidos ilustrativos se describen en la presente descripción e incluyen los descritos con respecto a R^4. En aun otras modalidades

adicionales, R^5 puede ser un arilo opcionalmente sustituido (tal como un fenilo opcionalmente), un heteroarilo opcionalmente sustituido (tal como un heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido) o un heterociclilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, un heterociclilo monocíclico opcionalmente sustituido). El heteroarilo y heterociclilo pueden incluir 3, 4, 5 o 6 átomos de anillo(s) e incluyen 1, 2 o 3 heteroátomos, tales como N (nitrógeno), O (oxígeno) y S (azufre). En algunas modalidades, R^5 puede ser un aril(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido, un heteroaril(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido o un heterociclil(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido. Por ejemplo, R^5 puede ser un bencilo sustituido o no sustituido, un heteroarilo monocíclico de 5 miembros sustituido o no sustituido, un heteroarilo monocíclico de 6 miembros sustituido o no sustituido, un heterociclilo monocíclico de 5 miembros sustituido o no sustituido o un heterociclilo monocíclico de 6 miembros sustituido o no sustituido. En algunas modalidades, R^4 y R^5 pueden tomarse en conjunto con el carbono al cual R^4 y R^5 están unidos para formar un cicloalquilo C_{3-6} monocíclico opcionalmente sustituido o un heterociclilo monocíclico de 3-6 miembros opcionalmente sustituido. Los cicloalquilos C_{3-6} monocíclicos ilustrativos y heterociclilos monocíclicos de 3 a 6 miembros incluyen, pero se limitan a, los siguientes:

ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, oxetano, tietano, óxido de tietano y dióxido de tietano, cada uno de los mencionados anteriormente puede estar opcionalmente sustituido.

En algunas modalidades, R^3 y R^5 pueden tomarse en conjunto con los carbonos a los cuales R^3 y R^5 están unidos para formar un cicloalquilo C_{5-7} monocíclico opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^3 y R^5 pueden tomarse en conjunto con los carbonos a los cuales R^3 y R^5 están unidos para formar un heterociclilo monocíclico de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^2 y R^4 pueden tomarse en conjunto con los carbonos a los cuales R^2 y R^4 están unidos para formar un cicloalquilo C_{5-7} monocíclico opcionalmente sustituido. En otras modalidades, R^2 y R^4 pueden tomarse en conjunto con los carbonos a los cuales R^2 y R^4 están unidos para formar un heterociclilo monocíclico de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido. Los heterociclilos monocíclicos de 5 a 7 miembros ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, tetrahidrofurano, pirrolidina, piperidina y tetrahidro-2H-pirano.

En algunas modalidades, R^6 puede ser hidrógeno. En otras modalidades, R^6 puede ser un alquilo C_{1-4} no sustituido. En aun otras modalidades, R^6 puede ser un haloalquilo C_{1-4} no sustituido. Los alquilos C_{1-4} no sustituidos y haloalquilos C_{1-4} no sustituidos adecuados incluyen metilo, etilo, n-

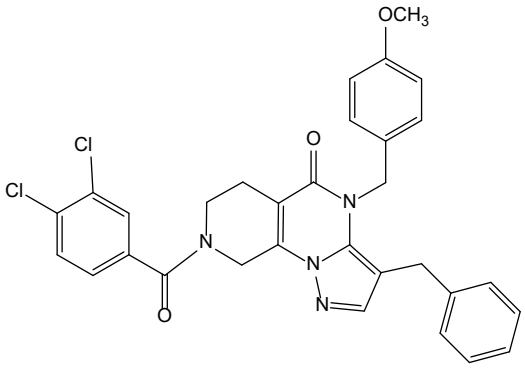
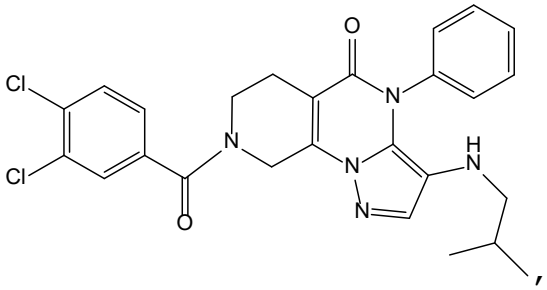
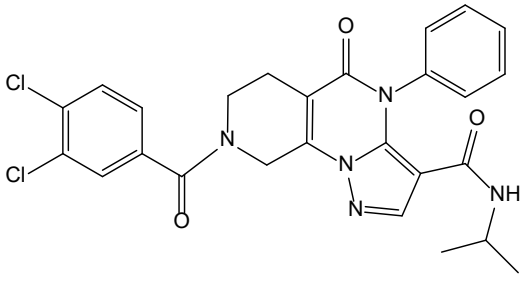
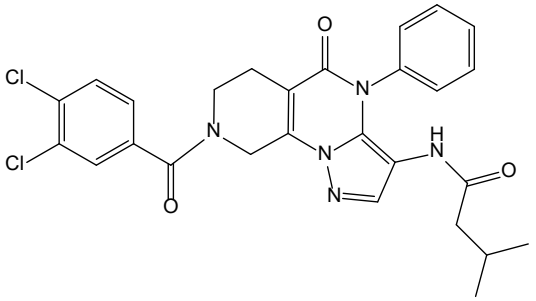
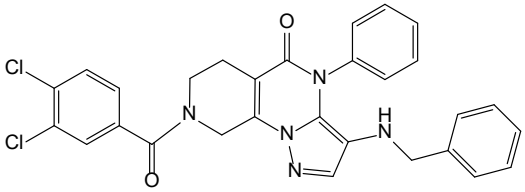
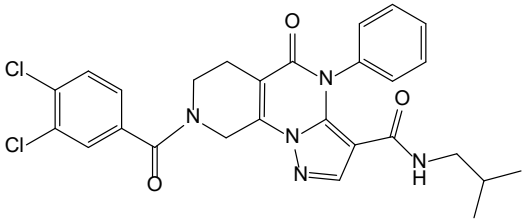
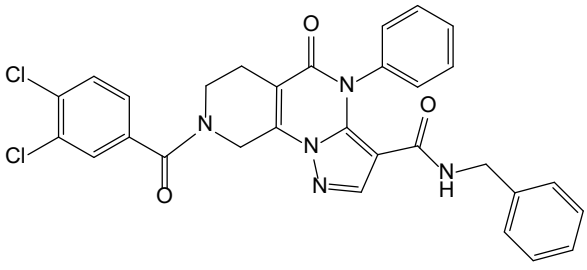
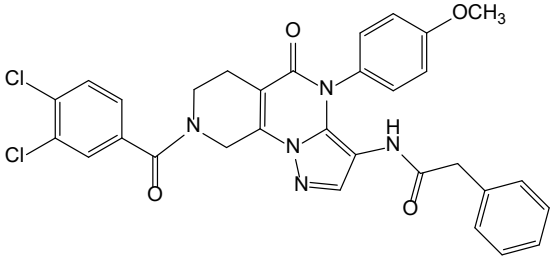
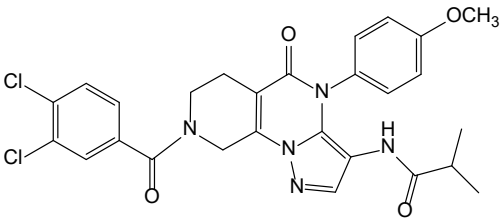
propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CF_3$,$-CH_2Cl$, $-CHCl_2$ y $-CCl_3$.

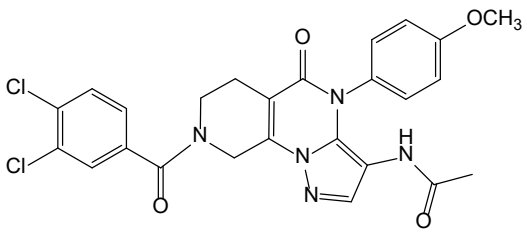
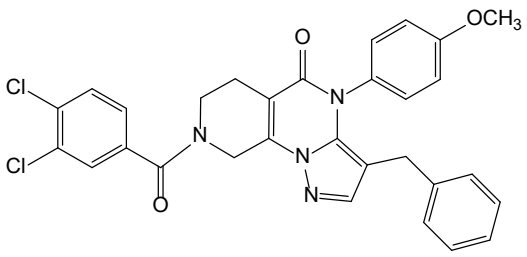
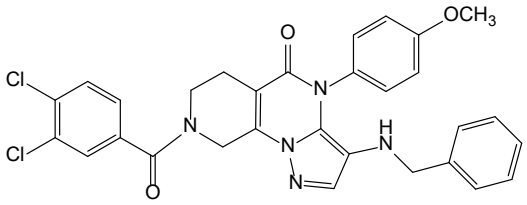
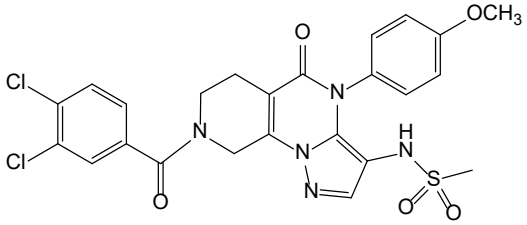
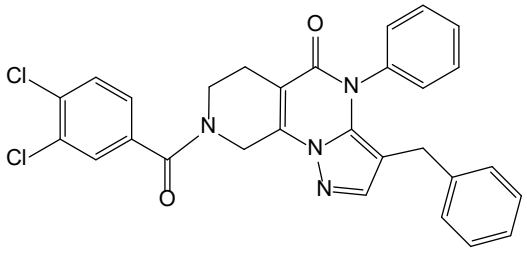
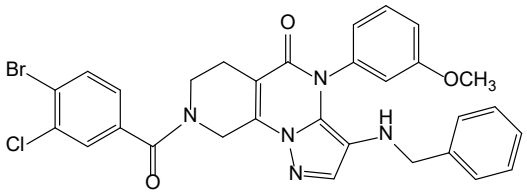
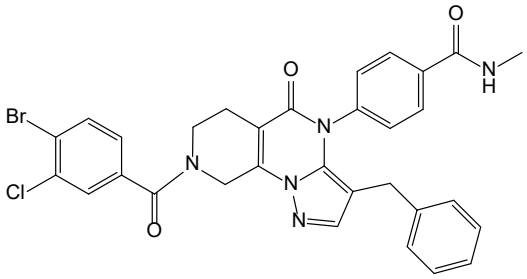
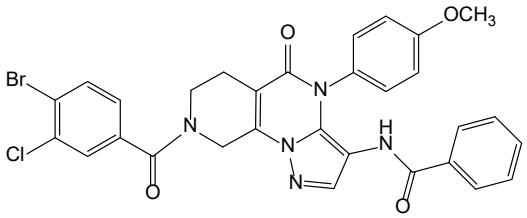
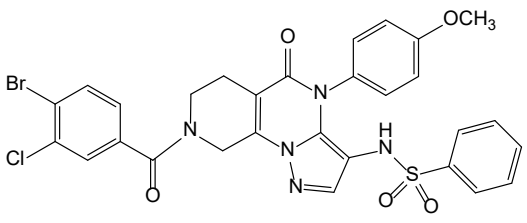
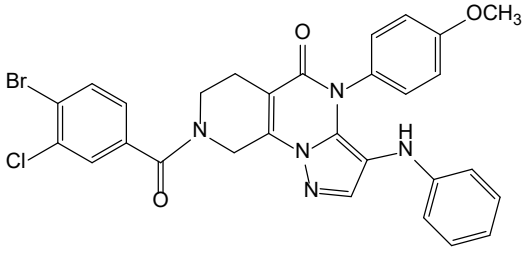
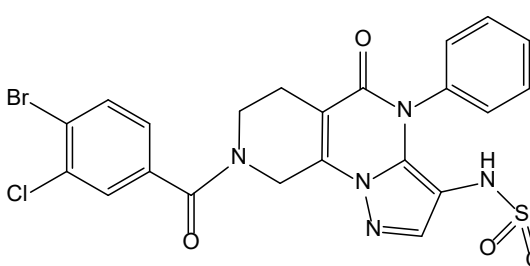
En algunas modalidades, R^7 puede ser hidrógeno. En algunas modalidades, R^7 puede ser un alquilo C_{1-4} no sustituido, tal como metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo o terc-butilo. En aun otras modalidades, R^7 puede ser un haloalquilo C_{1-4} no sustituido, por ejemplo, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CF_3$,$-CH_2Cl$, $-CHCl_2$ y $-CCl_3$. En algunas modalidades, R^6 y R^7 se toman en conjunto con el carbono al cual R^6 y R^7 están unidos para formar un cicloalquilo C_{3-4} monocíclico no sustituido. En otras modalidades, R^6 y R^7 se toman en conjunto con el carbono al cual R^6 y R^7 están unidos para formar un cicloalquilo C_{3-4} monocíclico sustituido. En aun otras modalidades, R^6 y R^7 se toman en conjunto con el carbono al cual R^6 y R^7 están unidos para formar un oxetano no sustituido o un tietano no sustituido. En aun otras modalidades adicionales, R^6 y R^7 se toman en conjunto con el carbono al cual R^6 y R^7 están unidos para formar un oxetano sustituido o un tietano sustituido.

En algunas modalidades, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 y R^7 pueden ser cada uno hidrógeno. En otras modalidades, al menos uno de R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 y R^7 puede ser un grupo no hidrógeno, tal como los descritos en la presente descripción en los párrafos anteriores. En algunas modalidades, R^2 puede ser una entidad que no es hidrógeno; y R^3, R^4 y R^5 pueden ser cada uno hidrógeno. Por ejemplo, R^2

puede ser un alquilo C_{1-4} no sustituido; y R^3, R^4 y R^5 pueden ser cada uno hidrógeno. En otras modalidades, R^2, R^3, R^4 y R^5 pueden ser cada uno hidrógeno, y R^6 y R^7 se toman en conjunto con el carbono al cual R^6 y R^7 están unidos para formar un cicloalquilo C_{3-4} monocíclico opcionalmente sustituido. En aun otras modalidades, R^2, R^3, R^4 y R^5 pueden ser cada uno hidrógeno, y R^6 y R^7 se toman en conjunto con el carbono al cual R^6 y R^7 están unidos para formar un oxetano sustituido o no sustituido o un tietano sustituido o no sustituido. En algunas modalidades, un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, puede ser un compuesto de la Fórmula (Ib), en donde R^2 puede ser hidrógeno o un alquilo C_{1-4} no sustituido; R^3, R^4 y R^5 pueden ser cada uno hidrógeno; y R^1 puede ser un fenilo sustituido; X^1 puede ser CH.

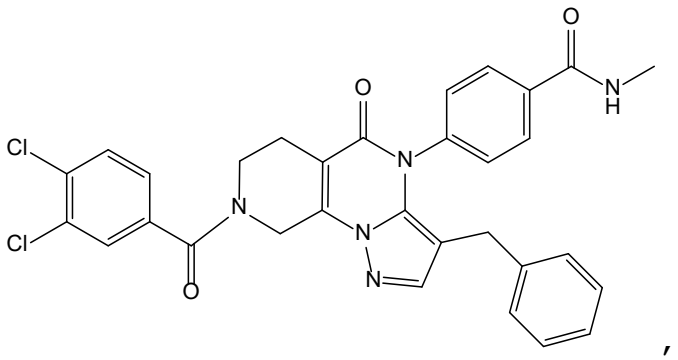
Los ejemplos de compuestos de la Fórmula (I) incluyen lo siguiente:


,

,

,

,

,

,

,

,

,

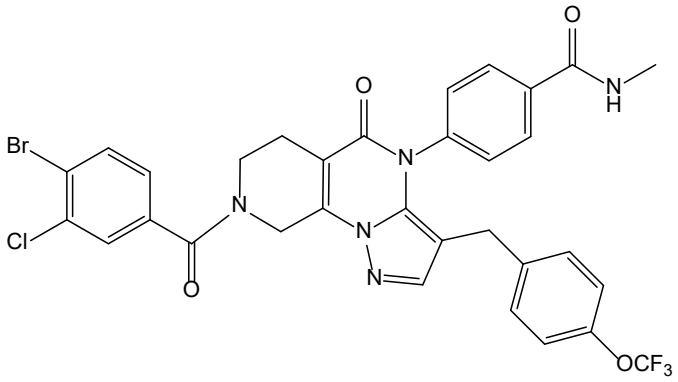

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

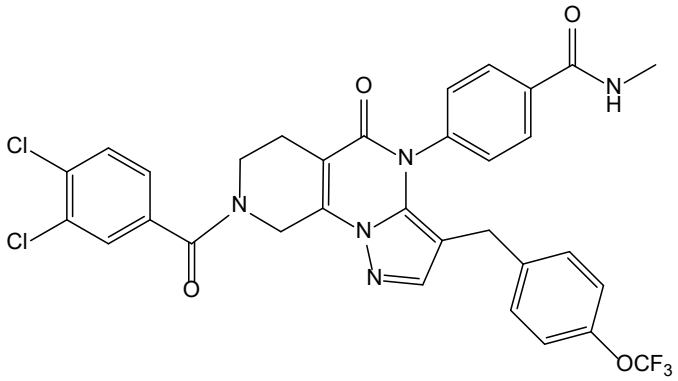
,


O
O
N
H
Cl
Cl
N
N
N
O

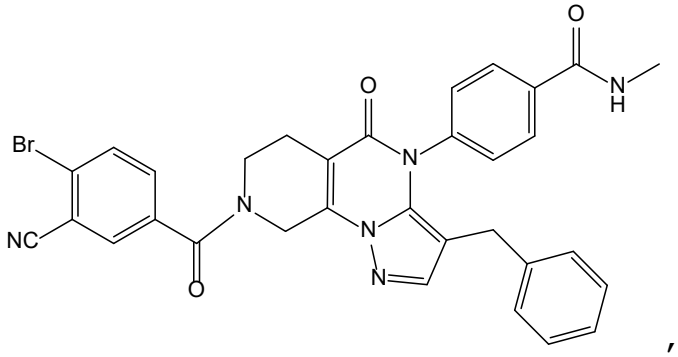
,


O
O
N
H
Br
Cl
N
N
N
O
OCF3

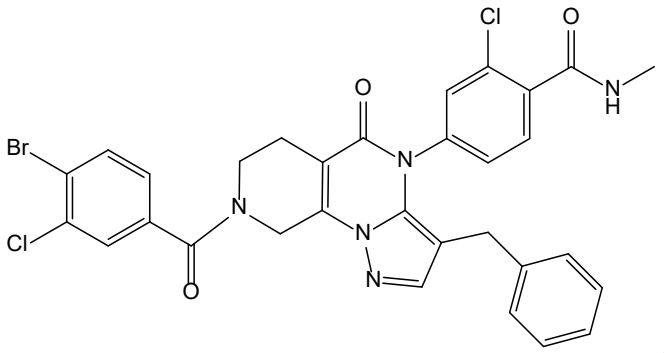
,

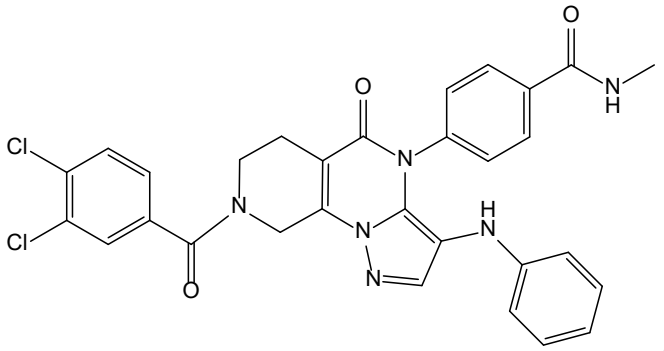

O
O
N
H
Cl
Cl
N
N
N
O
OCF3

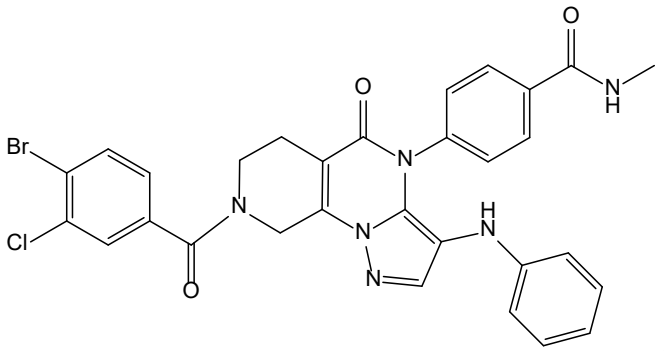
,

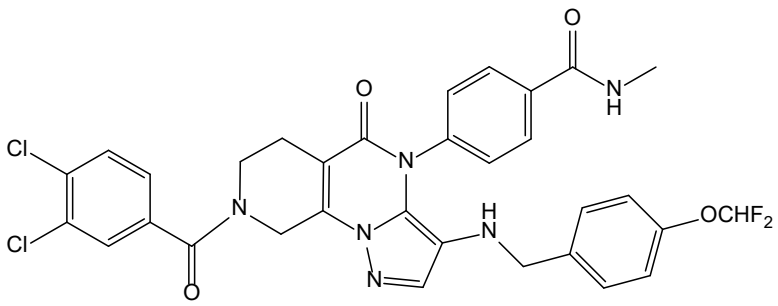

O
O
N
H
Br
NC
N
N
N
O

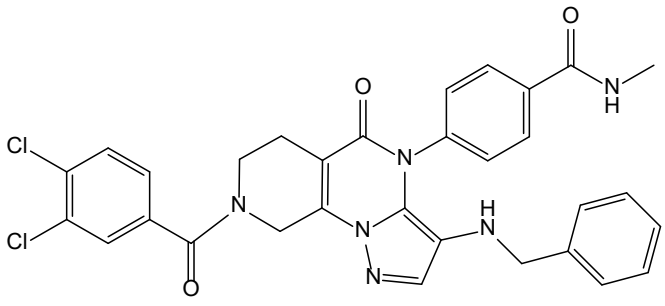
,

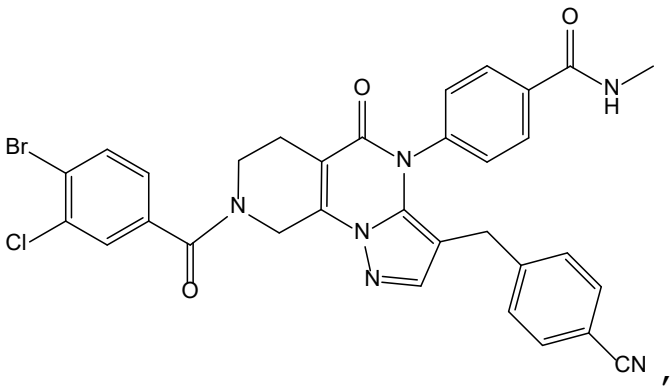

Cl
O
O
N
H
Br
Cl
N
O
N
N
N
O
,

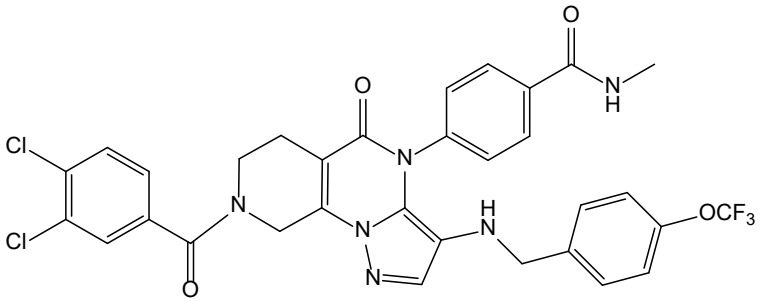

O
O
N
H
Cl
Cl
N
O
N
H
N
N
N
O
,

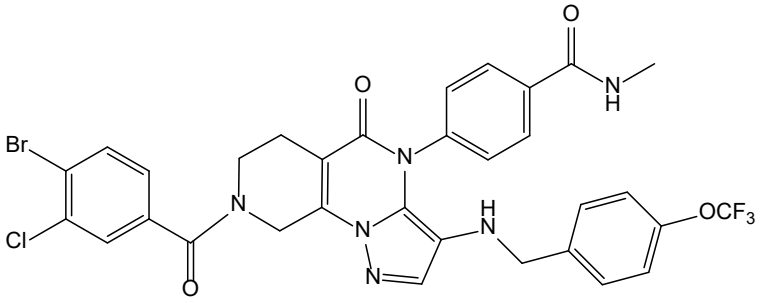

O
O
N
H
Br
Cl
N
O
N
H
N
N
N
O
,

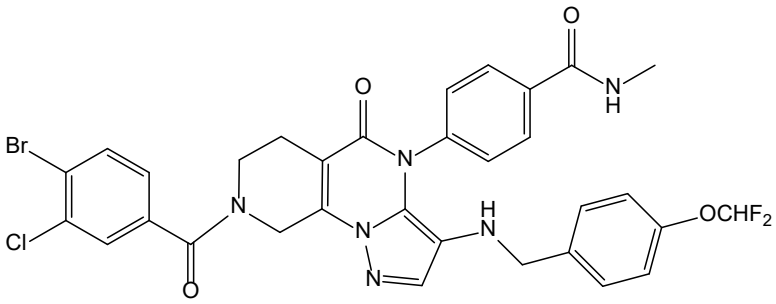

O
O
N
H
Cl
Cl
N
O
N
H
N
N
N
O
OCHF2
,

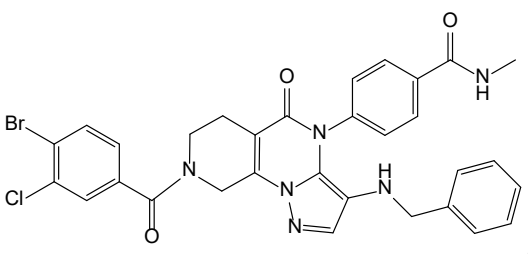

O
O
N
H
Cl
Cl
N
O
N
H
N
N
N
O
,

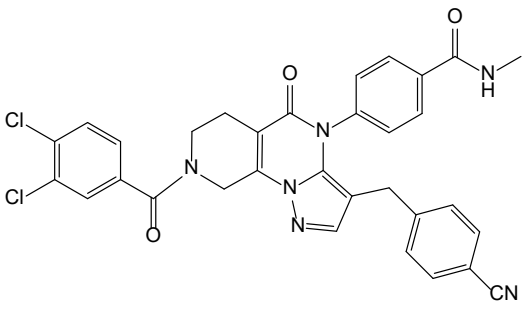

,

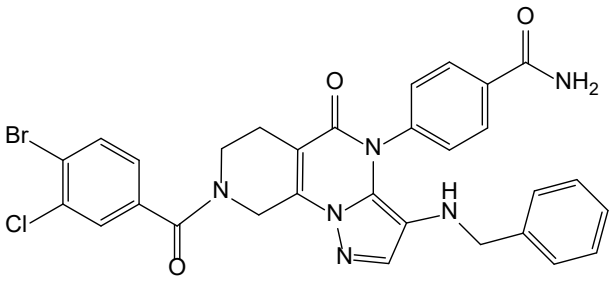

,

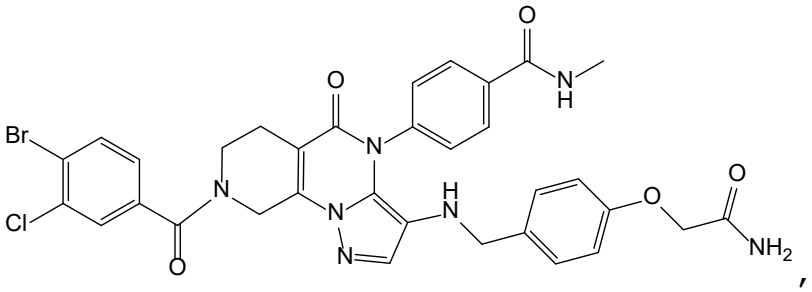

,

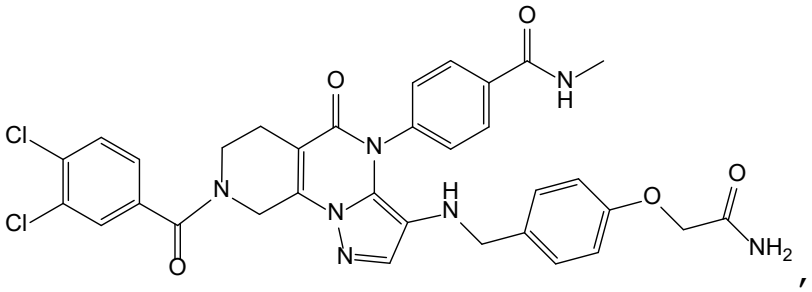

,

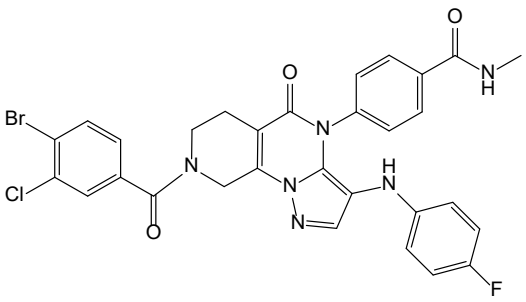

,

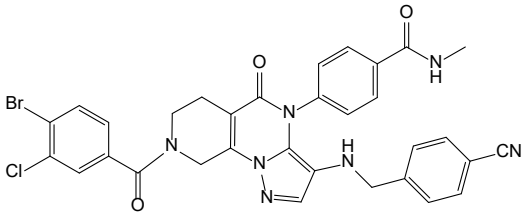

,

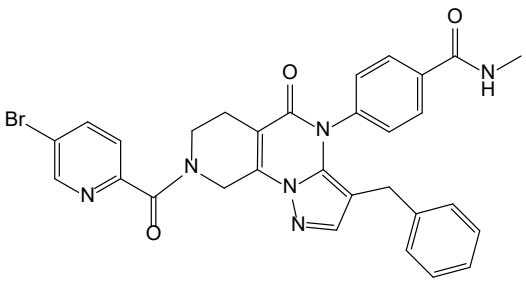

,

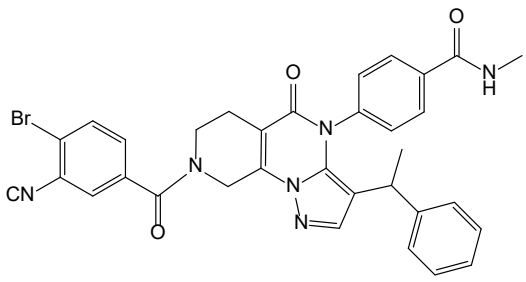

,

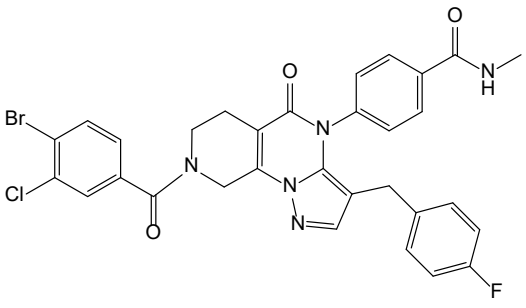
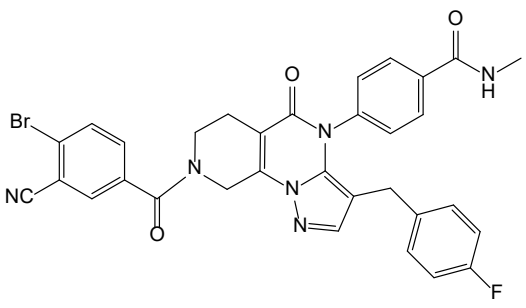
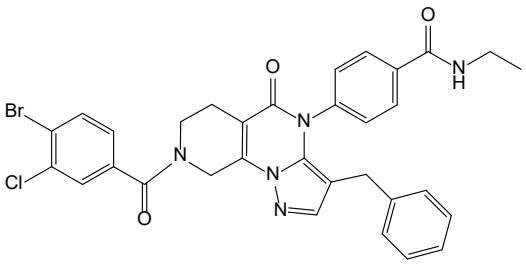
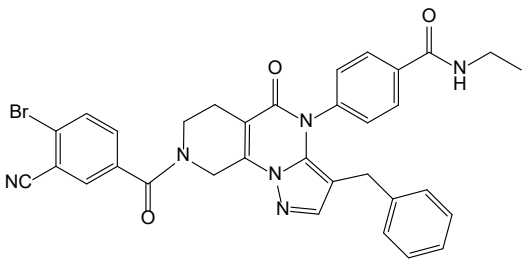
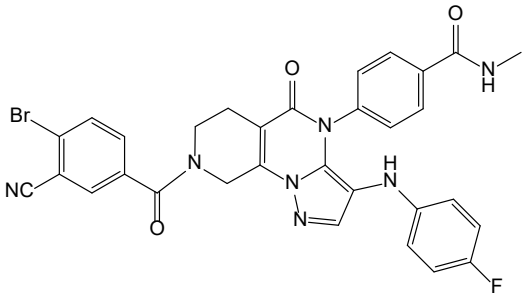
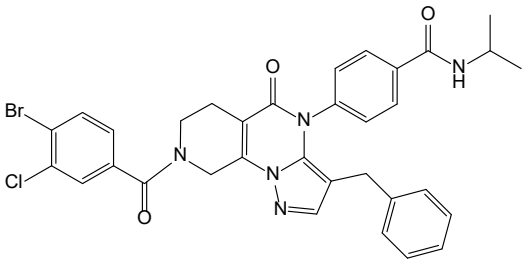
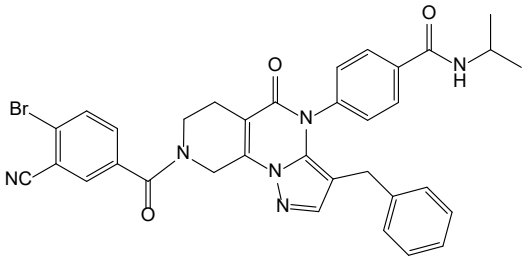
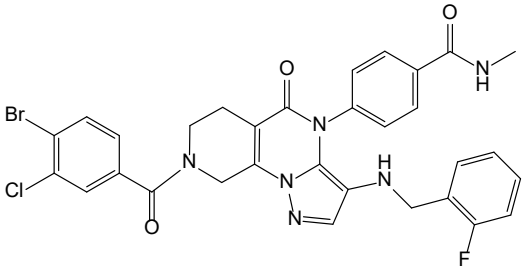
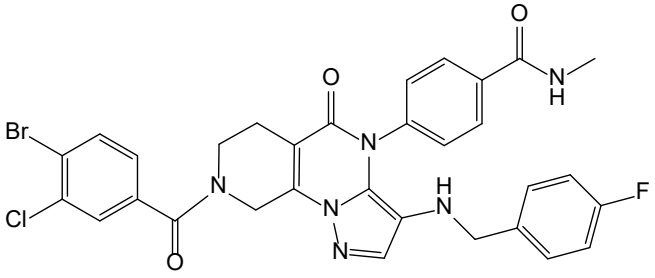

,

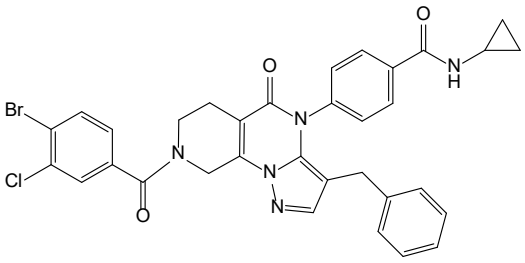
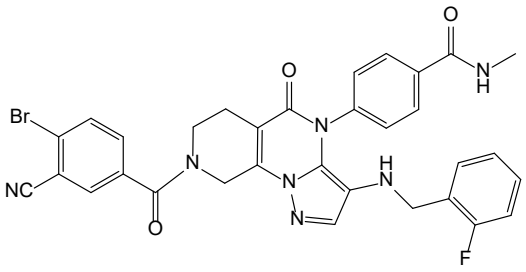
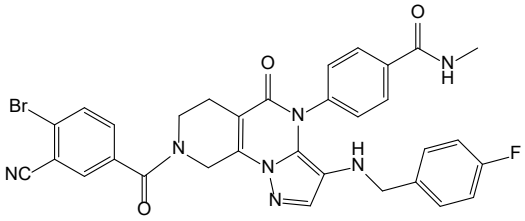
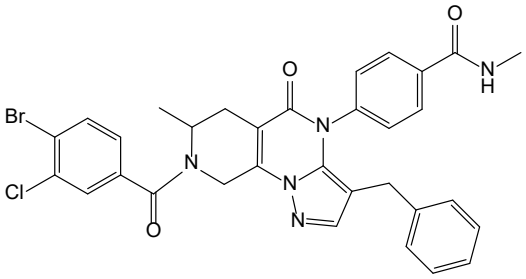
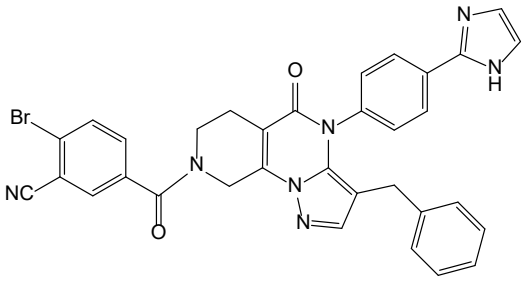
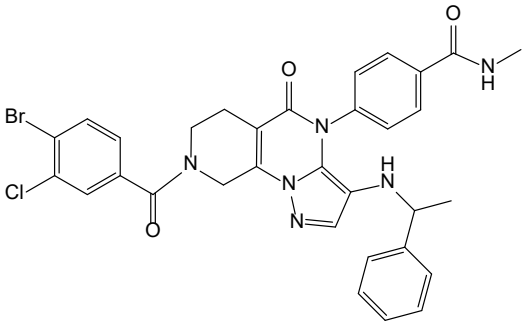
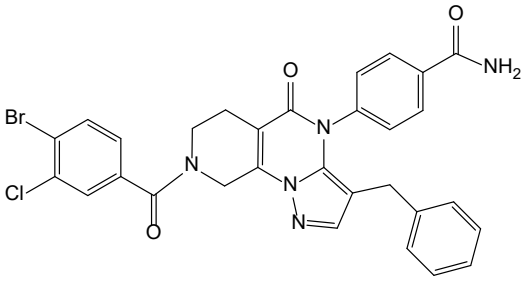
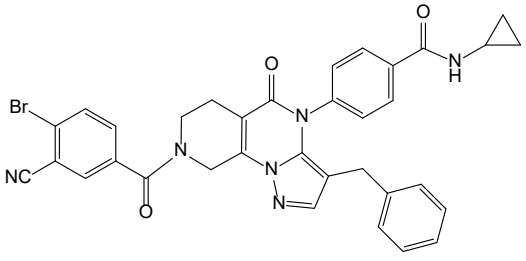
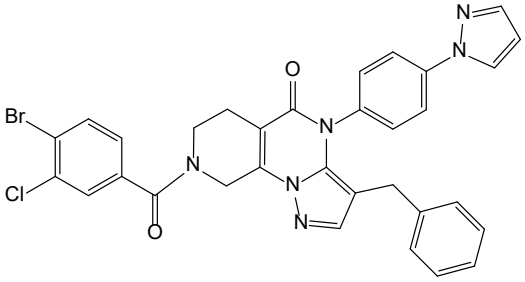
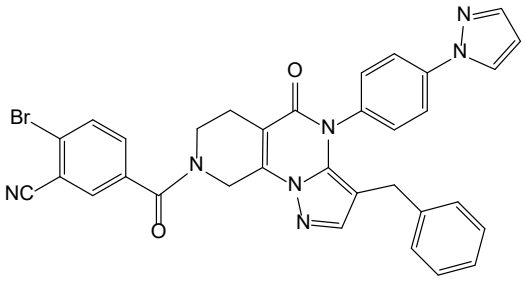

,

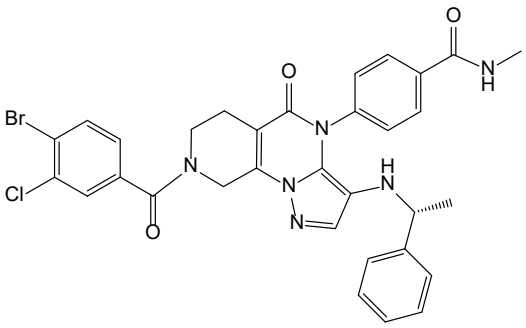
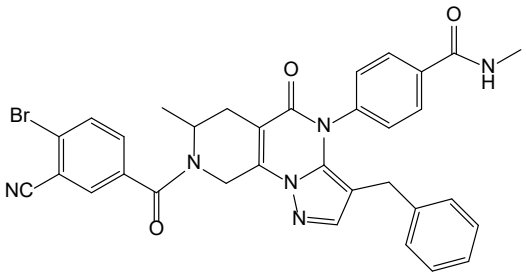
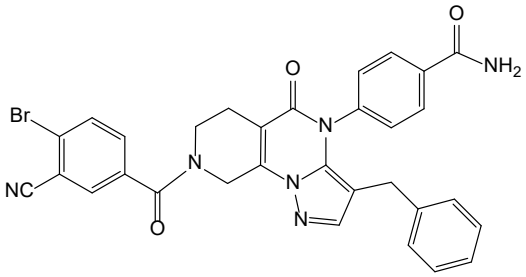
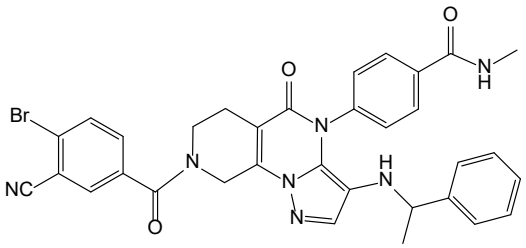
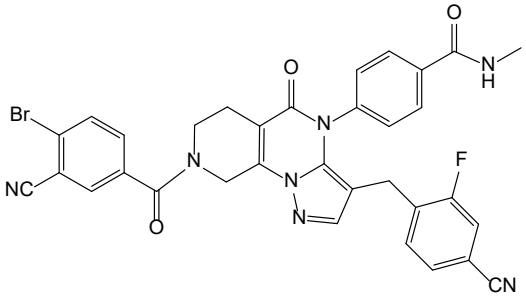
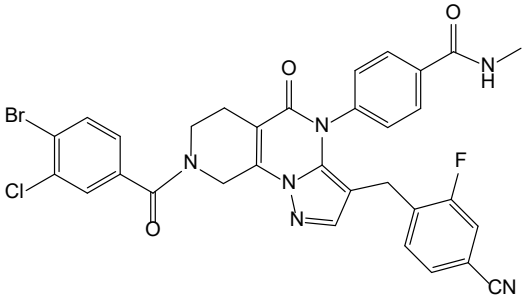
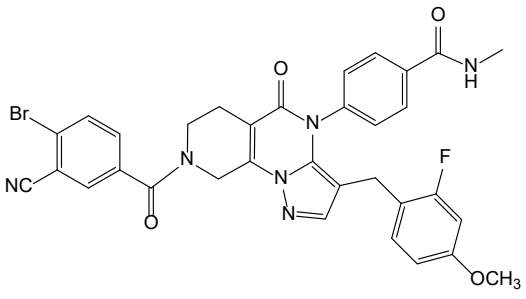
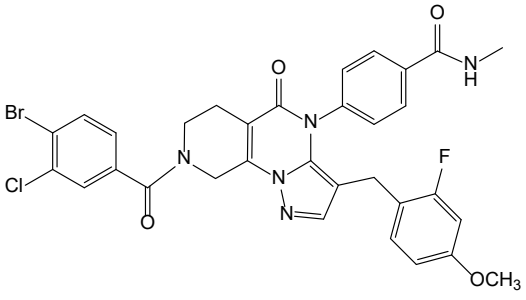
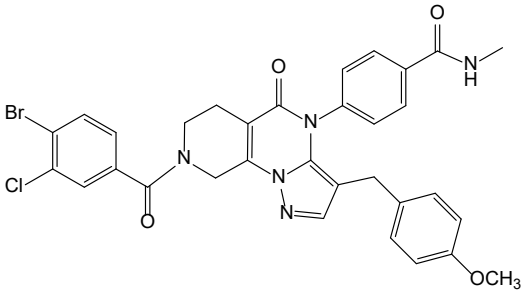
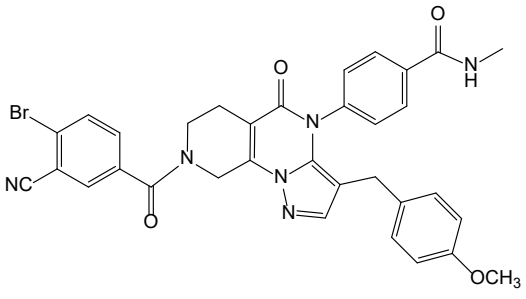

,

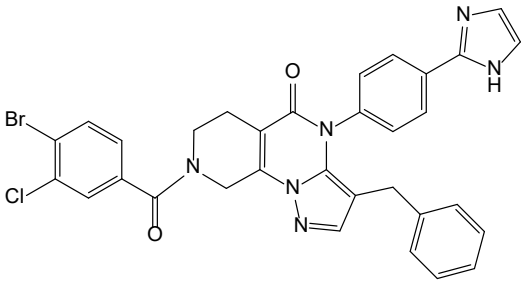
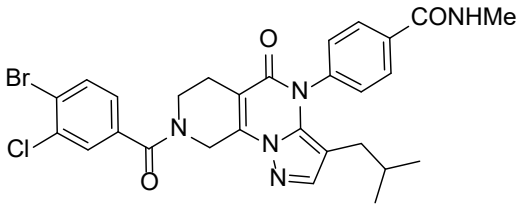
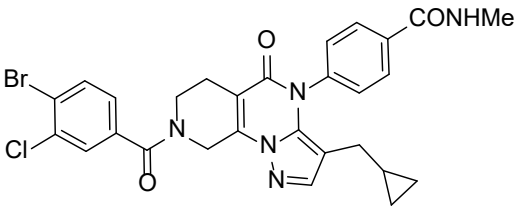
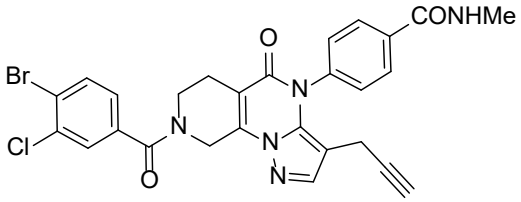
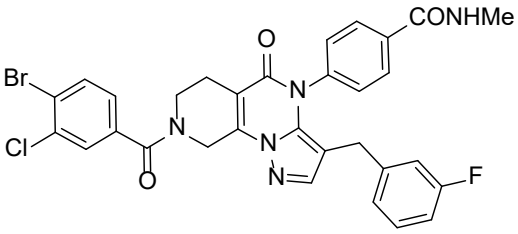
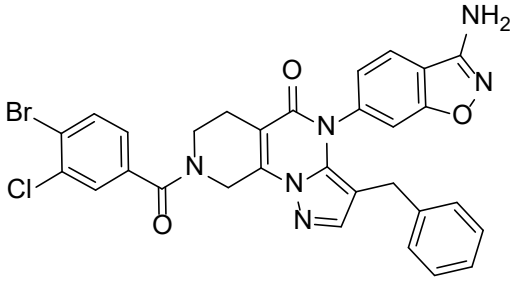
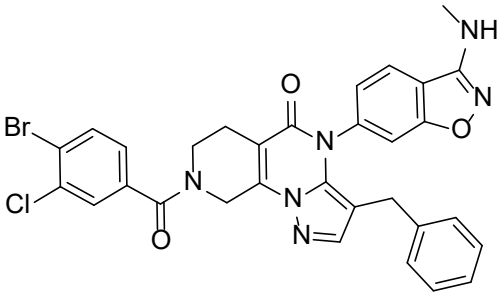
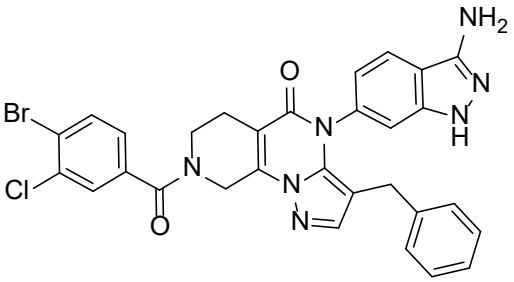
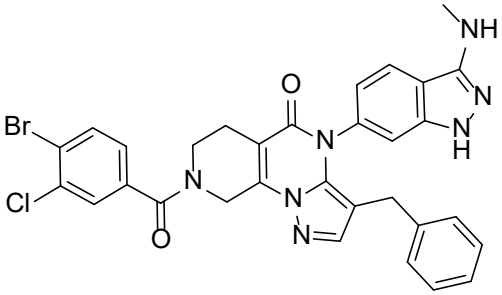
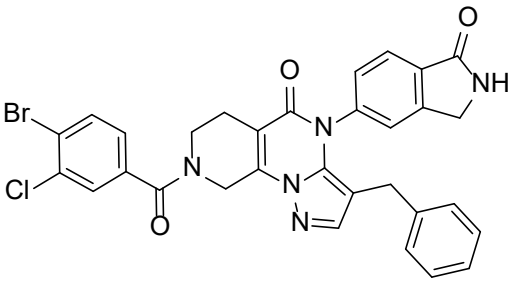
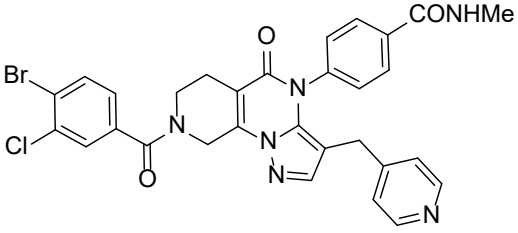
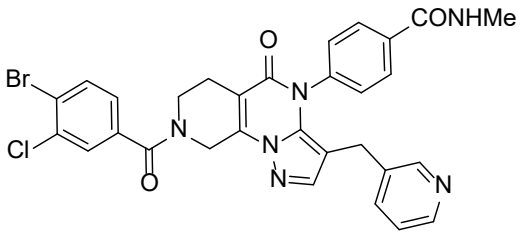

,

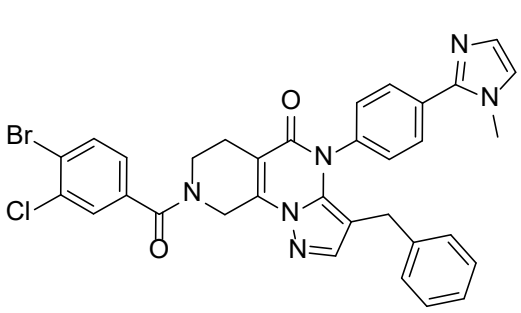

,

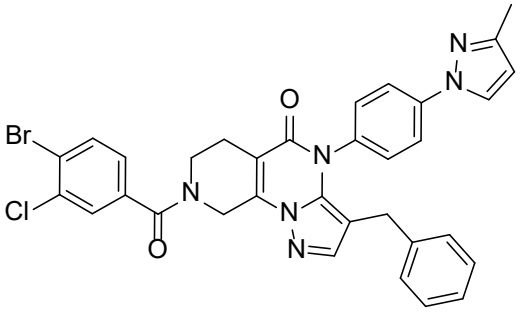

,

,

,

,

,

,

,

,

,

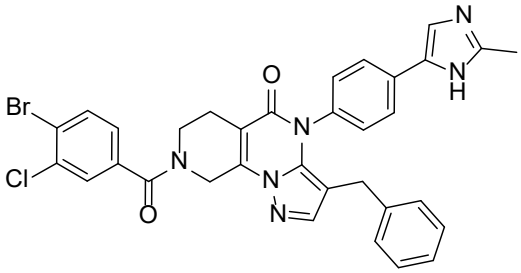

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

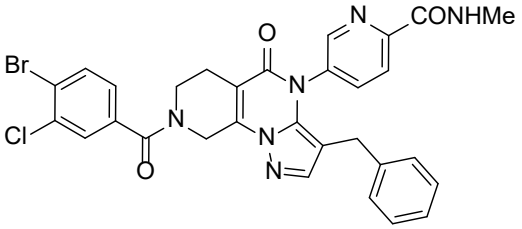

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

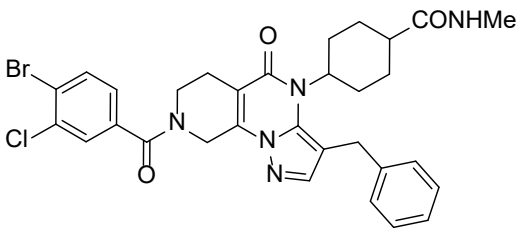

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

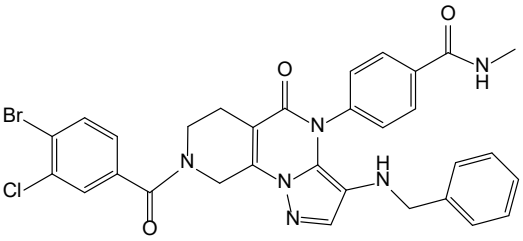


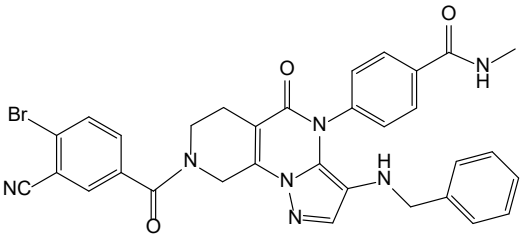
,


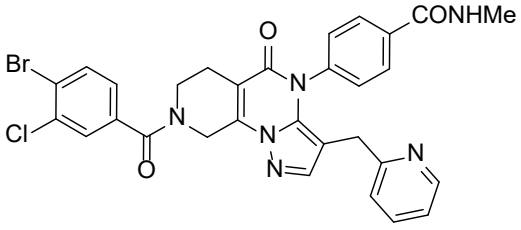
,


,


,


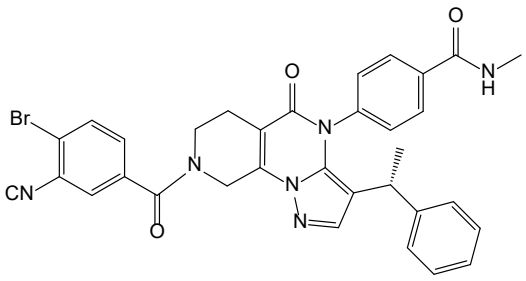
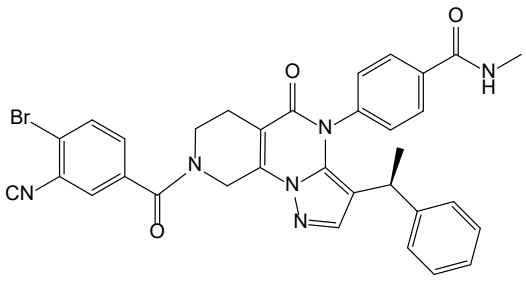
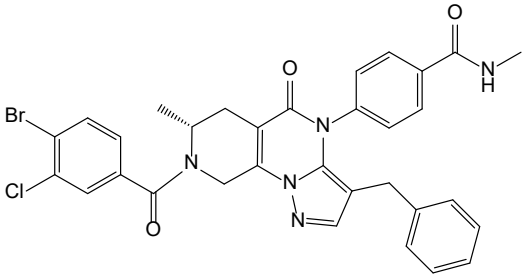
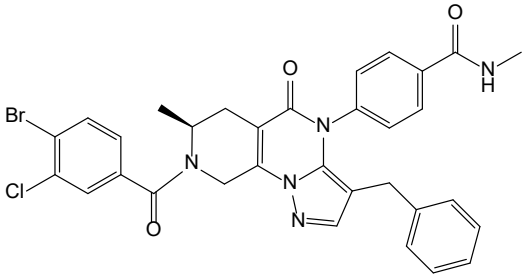
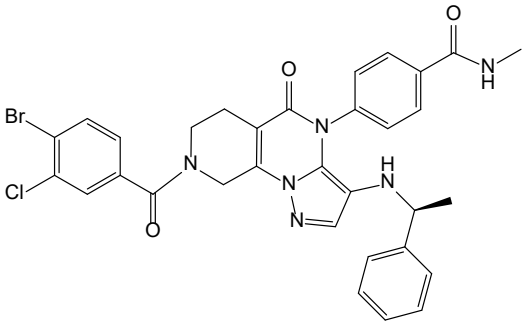
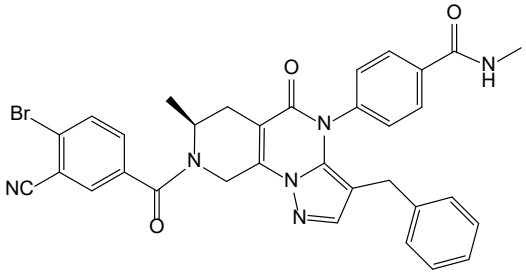
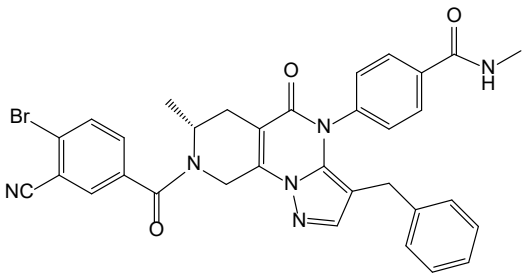
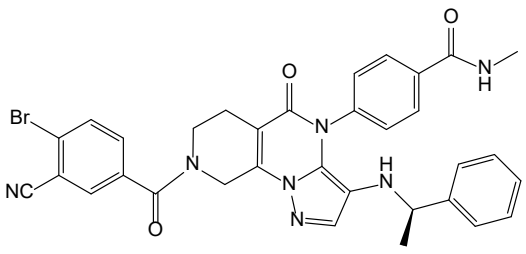
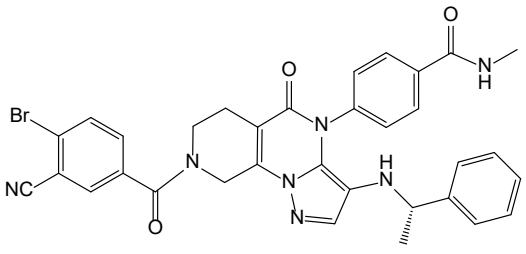
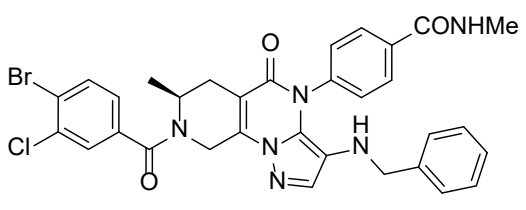
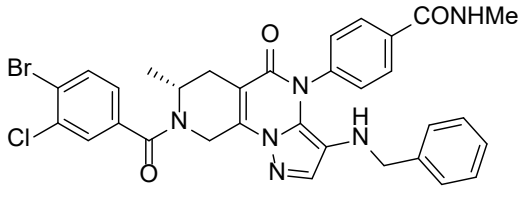
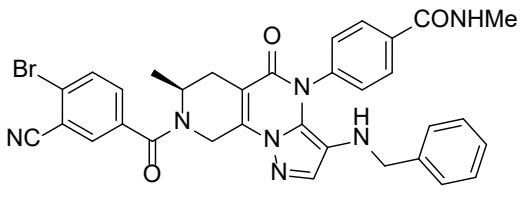
,


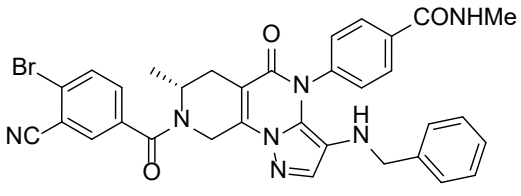
,


, y


, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

Los ejemplos adicionales de compuestos de la Fórmula (I) incluyen lo siguiente:

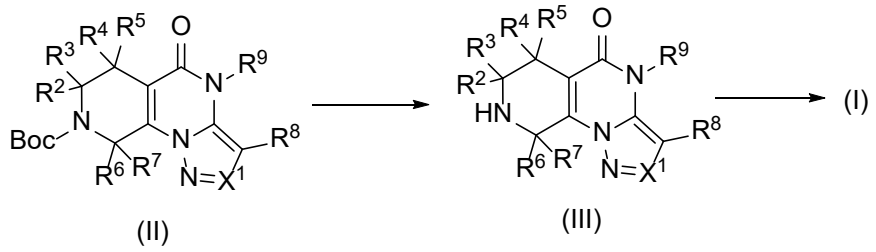

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

y  , o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

Síntesis

Los compuestos de la Fórmula (I) junto con los descritos en la presente descripción pueden prepararse de varias maneras. Las rutas de síntesis generales para preparar los compuestos de la Fórmula (I) se muestran y describen en la presente descripción junto con algunos ejemplos de materiales de partida usados para sintetizar los compuestos descritos en la presente descripción. Las vías que se muestran y describen en la presente descripción son solamente ilustrativas y no se pretende, ni deben interpretarse, que limiten el alcance de las reivindicaciones de manera alguna. Los expertos en la técnica podrán reconocer las modificaciones de las síntesis descritas e idear vías alternativas basadas en las descripciones de la presente descripción; todas esas modificaciones y vías alternativas están dentro del alcance de las reivindicaciones.

Esquema 1

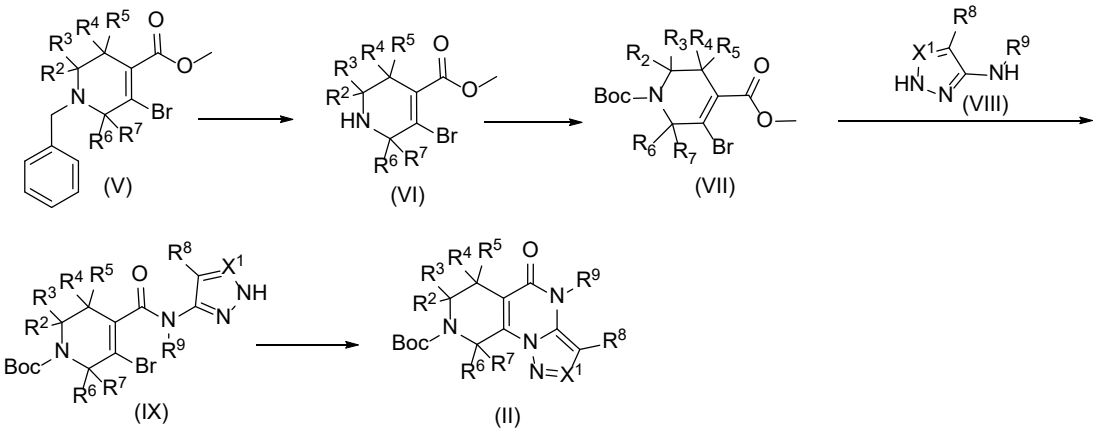


Los compuestos de la Fórmula (I) se pueden preparar a partir de un intermedio Boc de la Fórmula (II). El grupo Boc puede escindirse usando condiciones acídicas, por ejemplo, en presencia de HCl en un disolvente adecuado (tal como 1,4-dioxano) o en presencia de triflato de cobre. El acoplamiento del intermedio de la Fórmula (III) con un agente adecuado puede proporcionar un compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Como ejemplo, los compuestos de la Fórmula (I) junto con sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde Z^1 representa –NH–C(=O)– y n = 1, pueden obtenerse al hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula (III) con un carbamato de fenilo de la Fórmula R^1-NH-C(=O)-O-fenilo o con un isocianato de la Fórmula general R^1-N=C=O, en presencia de una base adecuada en un disolvente adecuado. Un ejemplo de una base adecuada es trietilamina, y un ejemplo de un disolvente adecuado es acetonitrilo.

Otros compuestos de la Fórmula (I) junto con sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde Z^1 representa –C(=O)– y n = 1, pueden obtenerse al hacer

reaccionar un compuesto de la Fórmula (III) con un cloruro de acilo de la Fórmula general R^1-C(=O)-Cl en presencia de una base en un disolvente adecuado. Otros compuestos de la Fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde Z^1 representa –C(=O)– y n = 1, pueden obtenerse al hacer reaccionar el compuesto de la Fórmula (III) con un ácido carboxílico de la Fórmula R^1-C(=O)-OH en presencia de un agente de acoplamiento de amida (tal como HATU) en un disolvente adecuado. Otros compuestos de la Fórmula (I) junto con sales farmacéuticamente aceptables de estos pueden prepararse a partir de un compuesto de la Fórmula (III) con el uso de métodos conocidos en la técnica.

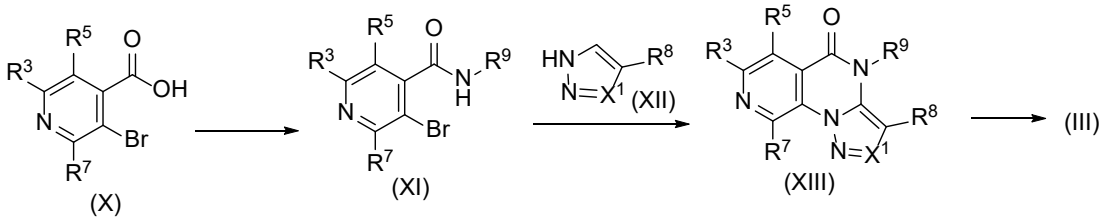
Esquema 2



Los compuestos de la Fórmula (II) pueden prepararse mediante varios métodos conocidos en la técnica. A modo de ejemplo, una síntesis general de los compuestos de la Fórmula (II) se representa en el Esquema 2. El

derivado de bencilo de la Fórmula (V) puede desbencilarse mediante métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, mediante el uso de cloroetilcloroformato en un disolvente adecuado (tal como dicloroetano) seguido por el tratamiento con metanol para dar un compuesto de la Fórmula (VI). Un grupo Boc puede introducirse en el nitrógeno de un compuesto de la Fórmula (VI) usando $(Boc)_2O$ en presencia de una base adecuada (tal como trimetilamina) en un disolvente adecuado (tal como diclorometano) para proporcionar un compuesto de la Fórmula (VII). Si se desea, los grupos protectores pueden introducirse y escindirse apropiadamente durante las etapas sintéticas del Esquema 2. El acoplamiento del éster de la Fórmula (VII) con un heterociclo de la Fórmula (VIII) puede lograrse en presencia de una base, por ejemplo, hexametildisilazida de litio en un disolvente adecuado (tal como tetrahidrofurano) para obtener un compuesto de la Fórmula (IX). En algunas modalidades, un compuesto de la Fórmula (VIII) (en donde X^1 puede ser CR^{14}) puede ser un amino pirazol opcionalmente sustituido. La ciclación de un compuesto de la Fórmula (IX) puede lograrse usando métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (IX) puede hacerse reaccionar con una base (tal como carbonato de potasio) en presencia de cobre en un disolvente adecuado (tal como DMF) para proporcionar un compuesto de la Fórmula (II).

Esquema 3

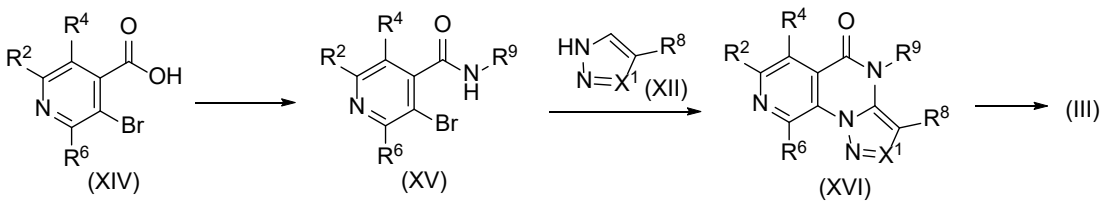


Un compuesto de la Fórmula (III) en la cual R^2, R^4 y R^6 representan cada uno H puede prepararse a partir de un derivado de ácido piridina-4-carboxílico de la Fórmula (X) como se muestra en el Esquema 3. Una amina de fórmula general R^9-NH_2, puede introducirse en el ácido de un compuesto de la Fórmula (X) usando reacciones de acoplamiento de amida conocidas por los expertos en la técnica. Por ejemplo, EDC/HOBt, en presencia de una base (tal como diisopropiletilamina) en un disolvente adecuado (por ejemplo, DMF) para proporcionar un compuesto de la Fórmula (XI). El acoplamiento de un compuesto de la Fórmula (XII) con un compuesto de la Fórmula (XI) puede lograrse mediante métodos conocidos en la técnica. Como ejemplo, un compuesto de la Fórmula (XII) puede hacerse reaccionar con un compuesto de la Fórmula (XI) para brindar un compuesto de la Fórmula (XIII) con el uso de las siguientes condiciones: 1,10-fenantrolina, CuI y una base (tal como etóxido de sodio) en un disolvente adecuado (tal como DMF) en presencia de oxígeno. Un compuesto de la Fórmula (XII), en donde X^1 puede ser CR^{14}, puede ser un pirazol opcionalmente sustituido. La reducción del ciclo de

piridilo en un compuesto de la Fórmula (XIII) puede lograrse por hidrogenación en presencia de un catalizador adecuado, tal como dióxido de platino, en un disolvente adecuado, tal como metanol, para proporcionar un compuesto de la Fórmula (III) en el cual cada R^2, R^4 y R^6 representa H.

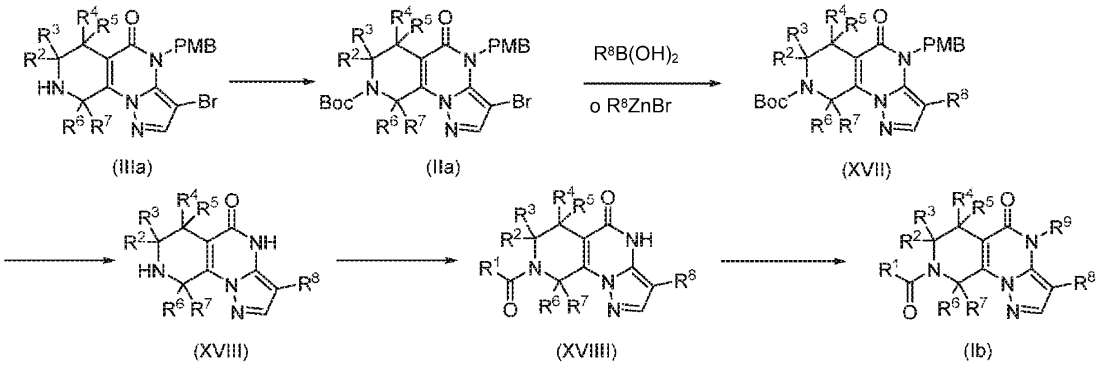
Alternativamente, la reducción de la entidad piridilo de un compuesto de la Fórmula (XIII) puede lograrse en varias etapas. Por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (XIII) puede alquilatarse con 3,4-dimetoxi bencilbromuro en un disolvente adecuado (tal como acetonitrilo) para proporcionar un intermedio de piridinio que puede aislarse y, después, reducirse con triacetoxiborohidruro de sodio en un disolvente adecuado (tal como 1,2-dicloroetano). El grupo dimetoxibencilo puede escindirse usando procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. Los procedimientos ilustrativos incluyen el uso de cloroetilcloroformiato en un disolvente adecuado (tal como 1,2-dicloroetano) seguido por un tratamiento con metanol para obtener un compuesto de la Fórmula (III) en el cual cada R^2, R^4 y R^6 representan H.

Esquema 4



Un compuesto de la Fórmula (III), en donde R^3, R^5 y R^7 representan, cada uno, H, puede prepararse a partir de un compuesto de la Fórmula (XIV) como se muestra en el Esquema 4 usando métodos conocidos por los expertos en la técnica.

Esquema 5



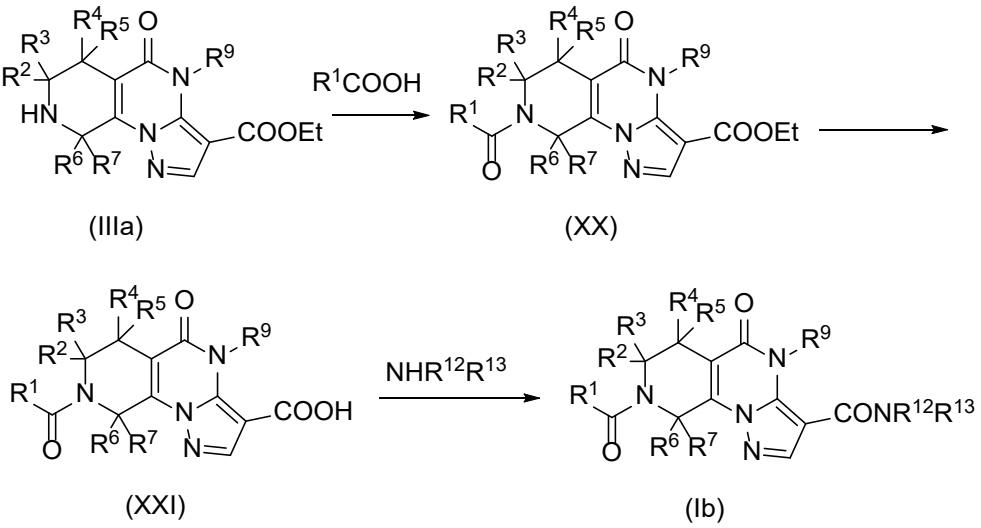
Alternativamente, un compuesto de la Fórmula (Ib) en la que R^8 puede ser un alquilo C_{1-4} no sustituido, un alquenilo C_{2-4} no sustituido, un haloalquilo C_{1-4} no sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un cicloalquil(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido, un cicloalquenil(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido, un aril(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido, un heteroaril(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido y un heterociclil(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido, puede prepararse como se describió en el Esquema 5, a partir del intermedio (IIIa). El intermedio (IIIa) puede sintetizarse como se proporciona en el Esquema 3, usando 4-

metoxibencilamina como R^9NH_2 en la etapa 1 y 4-bromo-1H-pirazol como el compuesto de la Fórmula (XII) en la segunda etapa. La introducción posterior del grupo protector Boc usando condiciones conocidas en la técnica (tal como reacción con Boc_2O en presencia de TEA en DCM), puede proporcionar un compuesto de la Fórmula (IIa). La reacción del intermedio (IIa) con un compuesto de Fórmula $R^8B(OH)_2$, o el éster borónico correspondiente, en presencia de un catalizador de paladio (tal como $Pd(dppf)Cl_2$ o $Pd(PPh_3)_4$ o $Pd(OAc)_2$ con XPhos) y una base (por ejemplo, carbonato de cesio o carbonato de sodio) en un disolvente adecuado (tal como dioxano) en condiciones de calentamiento, puede proporcionar un compuesto de la Fórmula (XVII).

Alternativamente, un compuesto de la Fórmula R^8BF_3K también puede usarse para introducir R^8 en el intermedio (IIa), en presencia de un catalizador, tal como $Pd(dtbpf)Cl_2$, y una base (por ejemplo, fosfato de potasio) en un disolvente, tal como dioxano/agua. Un compuesto de la Fórmula R^8ZnBr también puede usarse en presencia de $Pd(OAc)_2$ y XPhos en THF para proporcionar un compuesto de la Fórmula (XVII). Después de la eliminación de los grupos protectores Boc y PMB en condiciones acídicas (tal como TFA), el compuesto de la Fórmula (XVIII) puede acoplarse a un compuesto de la Fórmula R^1COOH, usando condiciones de acoplamiento conocidas en la técnica (por ejemplo, EDCI, HOBt, DIEA en un disolvente adecuado (tal como DMF) para

dar un compuesto de la Fórmula (XVIIII). La reacción de un compuesto de la Fórmula (XVIIII) con un compuesto de la Fórmula $R^9B(OH)_2$ en presencia de un agente basado en cobre como $Cu(OTf)_2$ o $Cu(OAc)_2$ y una base (tal como piridina o trimetilamina) en un disolvente (por ejemplo, DMF o DCM) puede proporcionar un compuesto de la Fórmula (Ib). Pueden usarse también otras condiciones para sustituir una lactama conocida en la técnica para introducir una entidad R^9.

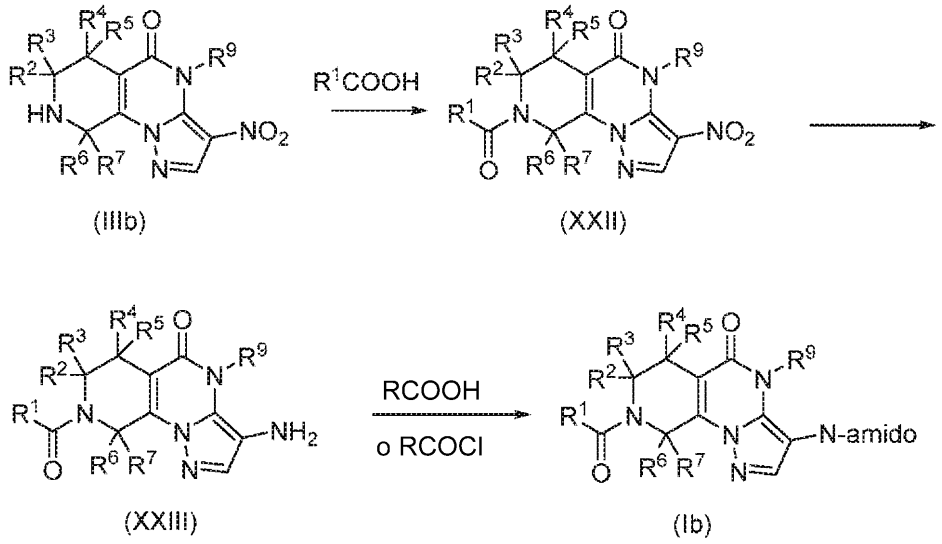
Esquema 6



Un compuesto de la Fórmula (Ib) en el cual R^8 es una amida de la Fórmula general $-CONR^{12}R^{13}$ puede prepararse a partir de un compuesto de la Fórmula (IIIa) como se muestra en el Esquema 6. La síntesis de un compuesto de la Fórmula (IIIa) puede llevarse a cabo como se representa en el Esquema 3, usando 1H-pirazol-4-carboxilato de etilo como el compuesto de la Fórmula (XII) en la segunda etapa.

La acilación de un compuesto de la Fórmula (IIIa) para dar un compuesto de la Fórmula (XX) puede lograrse con un cloruro de acilo de la Fórmula general R^1-C(=O)-Cl en presencia de una base en un disolvente adecuado, o con un ácido carboxílico de la Fórmula R^1-C(=O)-OH en presencia de un agente de acoplamiento de amida (tal como HATU, o EDCI/HOBt) y una base adecuada (tal como DIEA) en un disolvente adecuado (tal como DMF). Otros compuestos de la Fórmula (XX) pueden prepararse a partir de un compuesto de la Fórmula (IIIa) usando métodos conocidos en la técnica. Posteriormente, un derivado de ácido carboxílico de la Fórmula (XXI) puede obtenerse de (XX) mediante la reacción con BBr_3 en DCM. Los compuestos de la Fórmula (Ib) pueden obtenerse después al hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula (XXI) con una amina de la Fórmula general $NHR^{12}R^{13}$, en condiciones de acilación conocidas en la técnica, tales como EDCI/HOBt en presencia de una base adecuada (tal como DIEA) en un disolvente adecuado (tal como DMF).

Esquema 7

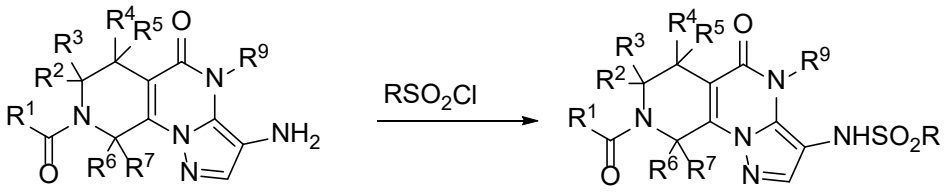


(IIIb) (XXII) (XXIII) (Ib)

Un compuesto de la Fórmula (Ib) en el cual R^8 es un N-amido opcionalmente sustituido puede prepararse a partir de un compuesto de la Fórmula (IIIb) como se muestra en el Esquema 7. La síntesis de un compuesto de la Fórmula (IIIb) puede llevarse a cabo como se representa en el Esquema 3, usando 4-nitro-1H-pirazol como el compuesto de la Fórmula (XII) en la segunda etapa. La acilación de un compuesto de Fórmula (IIIb) para dar un compuesto de la Fórmula (XXII) puede lograrse con un cloruro de acilo de la Fórmula general R^1-C(=O)-Cl en presencia de una base en un disolvente adecuado, o con un ácido carboxílico de la Fórmula R^1-C(=O)-OH en presencia de un agente de acoplamiento de amida (tal como HATU, o EDCI/HOBt) y una base adecuada (tal como DIEA) en un disolvente adecuado (tal como DMF). Otros compuestos de la Fórmula (XXII) pueden prepararse a partir de un compuesto de la Fórmula (IIIb) usando métodos conocidos en

la técnica. Posteriormente, el grupo nitro del derivado de la Fórmula (XXII) puede reducirse para obtener un compuesto de la Fórmula (XXIII) usando, por ejemplo, hierro en presencia de cloruro de amonio, en un disolvente adecuado (tal como etanol). Los compuestos de la Fórmula (Ib) pueden obtenerse al hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula (XXIII) con un cloruro de acilo de la Fórmula general R-C(=O)-Cl en presencia de una base en un disolvente adecuado, o con un ácido carboxílico de la Fórmula R-C(=O)-OH en presencia de un agente de acoplamiento de amida (tal como HATU, o EDCI/HOBt) y una base adecuada (tal como DIEA) en un disolvente adecuado (tal como DMF). Otros compuestos de la Fórmula (Ib) pueden prepararse a partir de un compuesto de la Fórmula (XXIII) usando métodos conocidos en la técnica.

Esquema 8

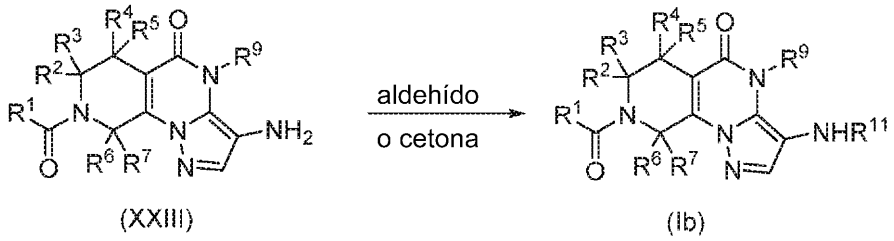


(XXIII) (Ib)

Un compuesto de la Fórmula (Ib) en el cual R^8 es un sulfonamido opcionalmente sustituido puede prepararse a partir de un compuesto de la Fórmula (XXIII) y un derivado de cloruro de sulfonilo de la Fórmula general RSO_2Cl, en

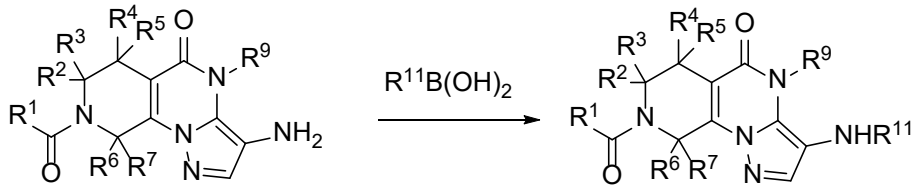
presencia de una base (tal como TEA) en un disolvente adecuado (tal como DCM), como se muestra en el Esquema 8.

Esquema 9



Un compuesto de la Fórmula (Ib) en el cual R^8 es una amina monosustituida de la Fórmula general $-NHR^{11}$ (en la cual R^{11} puede ser un alquilo C_{1-4} no sustituido, un haloalquilo C_{1-4} no sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un cicloalquil(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido, un cicloalquenil(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido, un aril(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido, un heteroaril(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido y un heterociclil(alquilo C_{1-4})opcionalmente sustituido) puede prepararse a partir de un compuesto de la Fórmula (XXIII) usando condiciones de aminación reductora mediante la reacción de un aldehído o cetona con un compuesto de la Fórmula (XXIII), seguido de la adición de un agente reductor (tal como STAB) en un disolvente adecuado (tal como DCE), como se muestra en el Esquema 9.

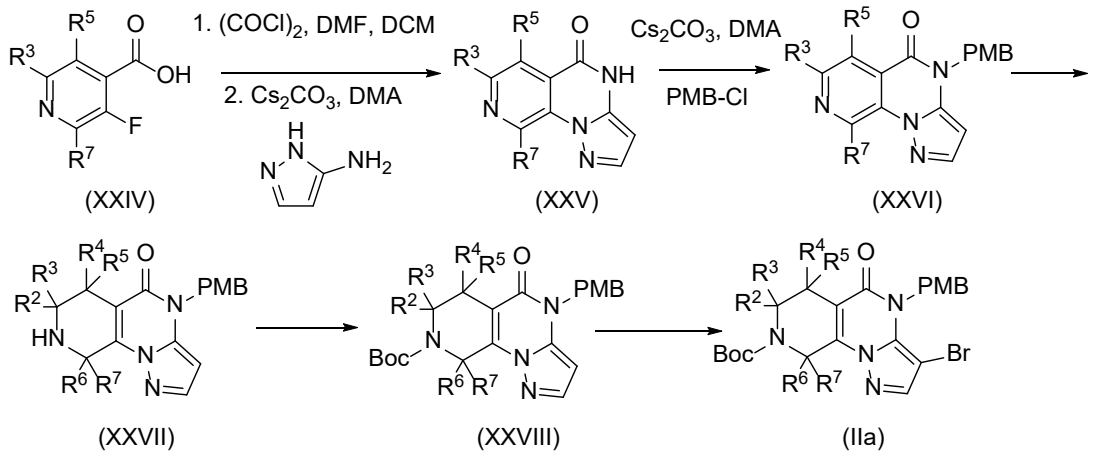
Esquema 10



(XXIII) (Ib)

Un compuesto de la Fórmula (Ib) en el cual R^8 es una amina monosustituida de la Fórmula general $-NHR^{11}$ (en la cual R^{11} puede ser un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido) puede prepararse a partir de un compuesto de la Fórmula (XXIII) y un derivado de ácido borónico de la Fórmula general $R^{11}B(OH)_2$, en presencia de un reactivo basado en cobre (tal como $Cu(OAc)_2$) y piridina, en un disolvente adecuado (tal como DCM) como se muestra en el Esquema 10.

Esquema 11



(XXIV) (XXV) (XXVI)

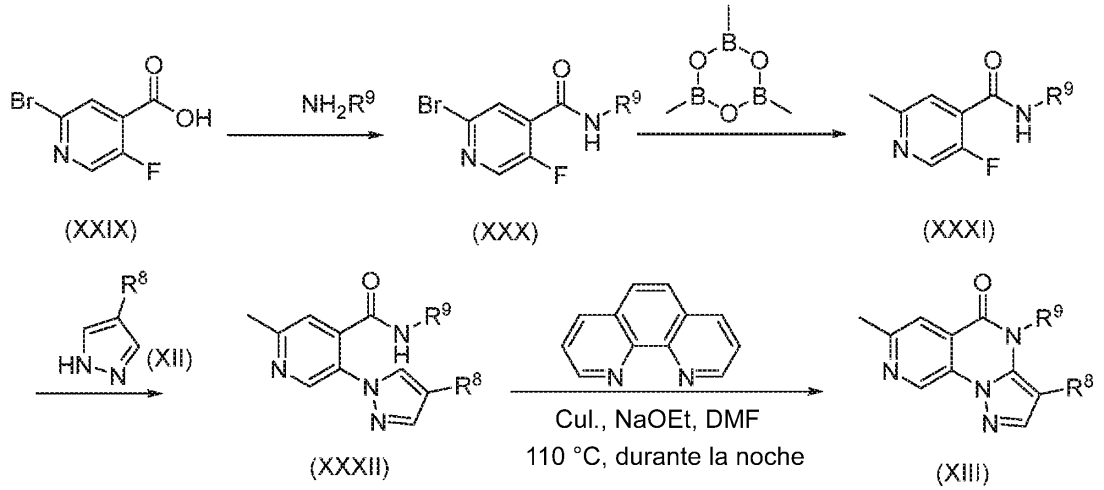
(XXVII) (XXVIII) (IIa)

Un compuesto de la Fórmula (IIa), en la cual R^2, R^4 y R^6 son hidrógeno, puede prepararse alternativamente de acuerdo con el Esquema 11. El acoplamiento de un derivado de ácido carboxílico de la Fórmula (XXIV) con 1H-pirazol-5-amina, usando procedimientos de acoplamiento conocidos en la técnica para la formación de enlaces amida, tales como la activación del ácido carboxílico al cloruro de acilo correspondiente usando cloruro de oxalilo en presencia de DMF en DCM, seguido por la adición de 1H-pirazol-5-amina en presencia de una base (tal como carbonato de cesio) en un disolvente adecuado (tal como DMA), puede proporcionar un derivado de amida que puede ciclarse directamente *in situ* en condiciones de calentamiento para dar un compuesto de la Fórmula (XXV). Posteriormente, la alquilación de un compuesto de la Fórmula (XXV) puede realizarse usando una base (tal como carbonato de cesio) y un agente alquilante (tal como PMB-Cl) en un disolvente adecuado (tal como DMA) para dar un compuesto de la Fórmula (XXVI).

Un compuesto de la Fórmula (XXVIII) en el cual R^2, R^4 y R^6 son hidrógeno, puede obtenerse por reducción de un compuesto de la Fórmula (XXVI) usando, por ejemplo, hidrogenación catalítica con $Pd(OH)_2$ en AcOH, seguido por la introducción de un grupo protector Boc usando condiciones conocidas en la técnica, tales como la reacción con Boc_2O en presencia de TEA en DCM. La bromación de un compuesto de la Fórmula (XXVIII) usando, por ejemplo, NBS

en DMF, puede proporcionar un compuesto de la Fórmula (IIa) en el cual R^2, R^4 y R^6 son hidrógeno.

Esquema 12



Un intermedio de la Fórmula (XIII), en el cual R^3 es metilo, y R^5 y R^7 son cada uno hidrógeno, puede sintetizarse alternativamente como se representa en el Esquema 12. Una amina de la Fórmula general R^9-NH_2, puede introducirse en el ácido de un compuesto de la Fórmula (XXIX) usando reacciones de acoplamiento de amida conocidas por los expertos en la técnica. Por ejemplo, EDC/HOBt, en presencia de una base (tal como diisopropiletilamina) en un disolvente adecuado (por ejemplo, DMF) para proporcionar un compuesto de Fórmula (XXX). Este último compuesto también puede hacerse reaccionar con 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano, en presencia de un catalizador de paladio (tal como $Pd(dppf)Cl_2$) y una base

(tal como carbonato de potasio) en un disolvente adecuado (tal como dioxano) para dar un compuesto de la Fórmula (XXXI). Además, la reacción de un compuesto de la Fórmula (XXXI) con un pirazol (XII) opcionalmente sustituido, en presencia de una base adecuada (tal como carbonato de potasio) en un disolvente (por ejemplo, DMSO) puede proporcionar un compuesto de la Fórmula (XXXII), el cual puede ciclarse para proporcionar un compuesto de la Fórmula (XIII) en presencia de 1,10-fenantrolina, CuI y una base (tal como etóxido de sodio) en un disolvente adecuado (tal como DMF) en presencia de oxígeno.

Composiciones farmacéuticas

Algunas modalidades descritas en la presente descripción se relacionan con una composición farmacéutica, que puede incluir una cantidad eficaz de un compuesto descrito en la presente descripción (p. ej., un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente descripción) y un portador, excipiente farmacéuticamente aceptable, o combinación de estos. Una composición farmacéutica descrita en la presente descripción es adecuada para aplicaciones humanas y/o veterinarias.

Como se usa en la presente descripción, un "portador" se refiere a un compuesto que facilita la incorporación de un compuesto en células o tejidos. Por ejemplo, sin limitarse a ello, el sulfóxido de dimetilo

(DMSO, por sus siglas en inglés) es un portador de uso común que facilita la captación de muchos compuestos orgánicos en células o tejidos de un sujeto.

Como se usa en la presente descripción, un "diluyente" se refiere a un ingrediente de una composición farmacéutica que carece de actividad farmacológica apreciable, pero puede ser farmacéuticamente necesario o deseable. Por ejemplo, puede usarse un diluyente para aumentar el volumen de un fármaco potente cuya masa es demasiado pequeña para la fabricación y/o administración. También puede ser un líquido para la disolución de un fármaco que se administrará por inyección, ingestión o inhalación. Una forma común de diluyente en la técnica es una solución reguladora acuosa tal como, sin limitarse a, la solución salina regulada por fosfato que imita la composición de la sangre humana.

Como se usa en la presente descripción, un "excipiente" se refiere a una sustancia inerte que se añade a una composición farmacéutica para proporcionar, sin limitarse a, volumen, consistencia, estabilidad, capacidad de unión, lubricación, capacidad desintegrante, etc., a la composición. Un "diluyente" es un tipo de excipiente.

La formulación correcta depende de la vía de administración elegida. Las técnicas de formulación y administración de los compuestos descritos en la presente descripción son conocidas por los expertos en la técnica.

En la técnica existen muchas técnicas de administración de un compuesto, que incluyen, pero no se limitan a, administración oral, rectal, pulmonar, tópica, en aerosol, por inyección y parenteral, que incluye inyecciones intramusculares, subcutáneas, intravenosas, intramedulares, intratecales, intraventriculares directas, intraperitoneales, intranasales e intraoculares. Generalmente, las composiciones farmacéuticas se adaptarán a la vía de administración específica prevista.

El compuesto también puede administrarse de una manera local en lugar de una manera sistémica, por ejemplo, por medio de inyección del compuesto directamente en el área afectada, frecuentemente en una formulación de depósito o liberación sostenida. Además, el compuesto puede administrarse en un sistema dirigido de suministro de fármacos, por ejemplo, en un liposoma revestido con un anticuerpo específico de tejido. Las liposomas pueden ser dirigidos al órgano y son captados selectivamente por el órgano.

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente descripción pueden fabricarse en una manera en sí conocida, *p. ej.*, por medio de procesos convencionales de mezcla, disolución, granulación, preparación de grageas, levigado, emulsionado, encapsulado, atrapamiento o pastillado. Como se describe en la presente descripción, los compuestos usados en una composición farmacéutica

pueden proporcionarse como sales con contraiones farmacéuticamente compatibles.

Métodos de uso

Algunas modalidades descritas en la presente descripción se relacionan con un método para tratar una infección por HBV y/o HDV que puede incluir administrar a un sujeto identificado que padece de infección por HBV y/o HDV una cantidad eficaz de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente descripción, o una composición farmacéutica que incluye una cantidad eficaz de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente descripción. Otras modalidades descritas en la presente descripción se relacionan con el uso de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente descripción, en la fabricación de un medicamento para tratar una infección por HBV y/o HDV. Aun otras modalidades descritas en la presente descripción se relacionan con el uso de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente descripción o una composición farmacéutica que incluye un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente descripción para tratar una infección por HBV y/o HDV.

Algunas modalidades descritas en la presente descripción se relacionan con un método para tratar la infección por HBV y/o HDV que puede incluir poner en contacto una célula infectada con el HBV y/o HDV con una cantidad eficaz de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente descripción, o una composición farmacéutica que incluye una cantidad eficaz de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente descripción. Otras modalidades descritas en la presente descripción se relacionan con el uso de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente descripción, en la fabricación de un medicamento para tratar una infección por HBV y/o HDV. Aun otras modalidades descritas en la presente descripción se relacionan con el uso de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente descripción, o una composición farmacéutica que incluye una cantidad eficaz de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente descripción para tratar una infección por HBV y/o HDV.

Algunas modalidades descritas en la presente descripción se relacionan con un método para inhibir la replicación del HBV y/o HDV que puede incluir poner en contacto una célula infectada con la HBV y/o HDV con una

cantidad eficaz de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente descripción, o una composición farmacéutica que incluye una cantidad eficaz de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente descripción. Otras modalidades descritas en la presente descripción se relacionan con el uso de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente descripción, en la fabricación de un medicamento para inhibir una replicación del HBV y/o HDV. Aun otras modalidades descritas en la presente descripción se relacionan con el uso de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente descripción, o una composición farmacéutica que incluye una cantidad eficaz de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente descripción, para inhibir una replicación del HBV y/o HDV.

En algunas modalidades, la infección por HBV puede ser una infección aguda por HBV. En algunas modalidades, la infección por HBV puede ser una infección crónica por HBV.

Algunas modalidades descritas en la presente descripción se relacionan con un método para tratar la cirrosis hepática que se desarrolla debido a una infección por HBV y/o HDV que puede incluir administrar a un sujeto que padece de cirrosis hepática y/o poner en contacto una

célula infectada con la HBV y/o HDV en un sujeto que padece de cirrosis hepática con una cantidad eficaz de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente descripción, o una composición farmacéutica que incluye una cantidad eficaz de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente descripción. Otras modalidades descritas en la presente descripción se relacionan con el uso de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente descripción, en la fabricación de un medicamento para tratar una cirrosis hepática con una cantidad eficaz del compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Aun otras modalidades descritas en la presente descripción se relacionan con el uso de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente descripción, o una composición farmacéutica que incluye una cantidad eficaz de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente descripción para tratar la cirrosis hepática.

Algunas modalidades descritas en la presente descripción se relacionan con un método para tratar el cáncer hepático (tal como carcinoma hepatocelular) que se desarrolla debido a una infección por HBV y/o HDV que puede incluir administrar a un sujeto que padece de cáncer hepático y/o poner en contacto una célula infectada con la HBV y/o HDV en

un sujeto que padece de cáncer hepático con una cantidad eficaz de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente descripción, o una composición farmacéutica que incluye una cantidad eficaz de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente descripción. Otras modalidades descritas en la presente descripción se relacionan con el uso de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente descripción, en la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer hepático (tal como carcinoma hepatocelular). Aun otras modalidades descritas en la presente descripción se relacionan con el uso de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente descripción, o una composición farmacéutica que incluye una cantidad eficaz de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente descripción para tratar el cáncer hepático (tal como carcinoma hepatocelular).

Algunas modalidades descritas en la presente descripción se relacionan con un método para tratar la insuficiencia hepática que se desarrolla debido a una infección por HBV y/o HDV que puede incluir administrar a un sujeto que padece de insuficiencia hepática y/o poner en contacto una célula infectada con la HBV y/o HDV en un sujeto que padece de insuficiencia hepática con una cantidad eficaz

de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente descripción, o una composición farmacéutica que incluye una cantidad eficaz de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente descripción. Otras modalidades descritas en la presente descripción se relacionan con el uso de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente descripción, en la fabricación de un medicamento para tratar la insuficiencia hepática. Aun otras modalidades descritas en la presente descripción se relacionan con el uso de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente descripción, o una composición farmacéutica que incluye una cantidad eficaz de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente descripción para tratar la insuficiencia hepática.

Varios indicadores para determinar la eficacia de un método para tratar una infección por HBV y/o HDV también son conocidos por los expertos en la técnica. Los ejemplos de indicadores adecuados incluyen, pero no se limitan a, una reducción en la carga viral indicada por la reducción en el ADN (o carga) del HBV (p. ej., reducción $<10^5$ copias/ml en suero), antígeno de superficie del HBV (HBsAg) y antígeno e del HBV (HBeAg, por sus siglas en inglés), una reducción en la carga viral plasmática, una reducción en la replicación

viral, una reducción en el tiempo de seroconversión (virus indetectable en el suero del paciente), un aumento en el índice de respuesta viral sostenida a la terapia, una mejora en la función hepática y/o una reducción de la morbilidad o mortalidad en los resultados clínicos.

Como se usa en la presente descripción, los términos “tratar”, “tratando”, “tratamiento”, “terapéutico” y “terapia” no necesariamente significan la cura o eliminación total de la enfermedad o afección. Cualquier alivio de cualquier signo o síntoma no deseado de una enfermedad o afección, en cualquier grado, puede considerarse tratamiento y/o terapia. Además, el tratamiento puede incluir acciones que pueden empeorar el aspecto o la sensación general de bienestar del sujeto.

Como se usa en la presente descripción, un “sujeto” se refiere a un animal que es objeto de tratamiento, observación o experimento. “Animal” incluye vertebrados de sangre fría y caliente e invertebrados, tales como peces, crustáceos, reptiles y, en particular, mamíferos. “Mamífero” incluye, sin limitarse a, ratones, ratas, conejos, conejillos de indias, perros, gatos, ovejas, cabras, vacas, caballos, primates, tales como monos, chimpancés, y simios y, en particular, seres humanos. En algunas modalidades, el sujeto es un ser humano.

El término “cantidad eficaz” se usa para indicar una cantidad de un compuesto activo, o agente farmacéutico, que desencadena la respuesta biológica o medicinal indicada. Por ejemplo, una cantidad eficaz de compuesto puede ser la cantidad necesaria para aliviar o mejorar los síntomas de la enfermedad o prolongar la supervivencia del sujeto que se trata. Esta respuesta puede producirse en un tejido, sistema, animal o ser humano e incluye el alivio de los signos o síntomas de la enfermedad que se trata. La determinación de una cantidad eficaz está dentro de la capacidad de los expertos en la técnica, en vista de la descripción proporcionada en la presente descripción. La cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos descritos en la presente descripción que se requiere como dosis dependerá de la vía de administración, el tipo de animal, que incluye al humano, que se trata y las características físicas del animal específico en consideración. La dosis puede adaptarse para lograr un efecto deseado, pero dependerá de factores tales como peso, dieta, medicación simultánea y otros factores que reconocerán los expertos en la técnica médica.

En algunas modalidades, una cantidad eficaz de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente descripción, es una cantidad que es eficaz para lograr una respuesta virológica sostenida, por ejemplo, una respuesta viral sostenida 12 meses después de completar el tratamiento.

Los sujetos que se diagnostican clínicamente con una infección por HBV y/o HDV incluyen sujetos "sin tratamiento previo" (p. ej., sujetos no tratados previamente por HBV y/o HDV) y sujetos que fracasaron en el tratamiento previo por HBV y/o HDV (sujetos con "fracaso del tratamiento"). Los sujetos con fracaso del tratamiento incluyen "no respondedores" (sujetos que no lograron una reducción suficiente en los niveles de ALT (alanina aminotransferasa), por ejemplo, sujeto que fracasó en lograr una disminución de más de 1 log de 10 del valor inicial dentro de los 6 meses de iniciar una terapia anti-HBV y/o anti-HDV) y "con recaída" (sujetos que se trataron previamente por HBV y/o HDV cuyos niveles de ALT han aumentado, por ejemplo, ALT > dos veces el ADN del HBV del suero detectable y límite normal superior mediante ensayos de hibridación). Los ejemplos adicionales de sujetos incluyen sujetos con una infección por HBV y/o HDV que son asintomáticos.

En algunas modalidades, un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente descripción, puede proporcionarse a un sujeto con fracaso del tratamiento que sufre del HBV y/o HDV. En algunas modalidades, un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente descripción, puede proporcionarse a un sujeto no respondedor que sufre del HBV y/o HDV. En algunas modalidades, un

compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente descripción, puede proporcionarse a un sujeto con recaída que sufre del HBV y/o HDV. En algunas modalidades, el sujeto puede tener hepatitis B crónica positiva por HBeAg. En algunas modalidades, el sujeto puede tener hepatitis B crónica negativa por HBeAg. En algunas modalidades, el sujeto puede tener cirrosis hepática. En algunas modalidades, el sujeto puede ser asintomático, por ejemplo, el sujeto puede infectarse con HBV y/o HDV pero no exhibe ningún síntoma de la infección viral. En algunas modalidades, el sujeto puede estar inmunocomprometido. En algunas modalidades, el sujeto puede estar sometido a quimioterapia.

Los ejemplos de agentes que se han usado para tratar el HBV y/o HDV incluyen agentes inmunomoduladores, y nucleósidos/nucleótidos. Los ejemplos de agentes inmunomoduladores incluyen interferones (tales como IFN-αδ e interferones pegilados que incluyen PEG-IFN-α-2a); y los ejemplos de nucleósidos/nucleótidos incluyen lamivudina, telbivudina, adefovir dipivoxil, clevudina, entecavir, tenofovir **alafenamida** y tenofovir disoproxilo. Sin embargo, algunas de las desventajas asociadas con el tratamiento con interferón son los efectos secundarios adversos, la necesidad de administración subcutánea y el alto costo. Las ventajas potenciales de un compuesto con la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los

anteriores, pueden ser menos efectos secundarios adversos, retraso en el inicio de un efecto secundario adverso y/o reducción en la gravedad de un efecto secundario adverso. Una desventaja con el tratamiento de nucleósido/nucleótido puede ser el desarrollo de resistencia, que incluye la resistencia cruzada.

La resistencia puede ser una causa del fracaso del tratamiento. Como se usa en la presente descripción, el término “resistencia” se refiere a una cepa viral que muestra una respuesta retardada, disminuida y/o nula a un agente antiviral. En algunas modalidades, un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente descripción, puede proporcionarse a un sujeto infectado con una cepa del HBV y/o HDV que es resistente a uno o más agentes anti-HBV y/o anti-HDV. Los ejemplos de agentes antivirales en donde la resistencia puede desarrollarse incluyen lamivudina, telbivudina, adefovir dipivoxil, clevudina, entecavir, tenofovir alafenamida y tenofovir disoproxilo. En algunas modalidades, el desarrollo de cepas del HBV y/o HDV resistentes se retrasa cuando un sujeto se trata con un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente descripción en comparación con el desarrollo de cepas del HBV y/o HDV resistentes a otros agentes antivirales del HBV y/o HDV, tales como los descritos.

Se demostró que los compuestos conocidos anteriormente, tales como los proporcionados en la patente núm. WO 2017/156255, forman aductos con glutatión en ensayos *in vitro*. La formación de aductos de glutatión puede ser una señal de que un compuesto tiene el potencial de inducir la lesión hepática. Por lo tanto, la formación de aductos de glutatión puede usarse como una señal para predecir la seguridad. Inesperadamente, se ha demostrado que los compuestos descritos en la presente descripción, tales como muchos compuestos con la Fórmula (I), y sales farmacéuticamente aceptables de estos, no forman aductos con glutatión en ensayos *in vitro*. Además, los compuestos conocidos (por ejemplo, los descritos en la patente núm. WO 2017/156255) han demostrado potencia en un ensayo basado en células HepG2.2.15 con una EC_{50} de >1000 pM. Muchos compuestos descritos en la presente descripción, tales como los compuestos con la Fórmula (I), y sales farmacéuticamente aceptables de estos, muestran inesperadamente una potencia mejorada en un ensayo basado en células HepG2.2.15 con un rango de EC_{50} <1000 pM. Por lo tanto, los compuestos descritos en la presente descripción, que incluyen los compuestos con la Fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de estos, pueden ser al menos 16 veces más potentes que los compuestos conocidos anteriormente. En algunas modalidades, la potencia mejorada puede conducir a un

requerimiento de dosis significativamente menor y, por lo tanto, mejorar la carga de dosis diaria así como conducir a márgenes de seguridad mejorados.

Terapias de combinación

En algunas modalidades, un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente descripción, puede usarse en combinación con uno o más agente(s) adicional(es) para tratar y/o inhibir la replicación del HBV y/o HDV. Los agentes adicionales incluyen, pero no se limitan a, un interferón, análogos de nucleósidos/nucleótidos, un oligonucleótido específico de secuencia (tal como oligonucleótido antisentido y ARNip), polímeros de ácido nucleico (NAP, por sus siglas en inglés, tal como los polímeros de ácido nucleico que reducen los niveles de HBsAg) un inhibidor de entrada y/o un inmunomodulador de molécula pequeña. Los ejemplos de agentes adicionales incluyen interferón recombinante alfa 2b, IFN-α, PEG-IFN-α-2a, lamivudina, telbivudina, adefovir dipivoxil, clevudina, entecavir, tenofovir alafenamida y tenofovir disoproxil. Los ejemplos de NAP incluyen, pero no se limitan a, REP 2139, REP 2165 y los descritos en la solicitud de los EE. UU. núm. 62/757632, presentada el 8 de noviembre de 2018, que se incorpora en la presente descripción como referencia para el propósito de los NAP descritos en la presente descripción.

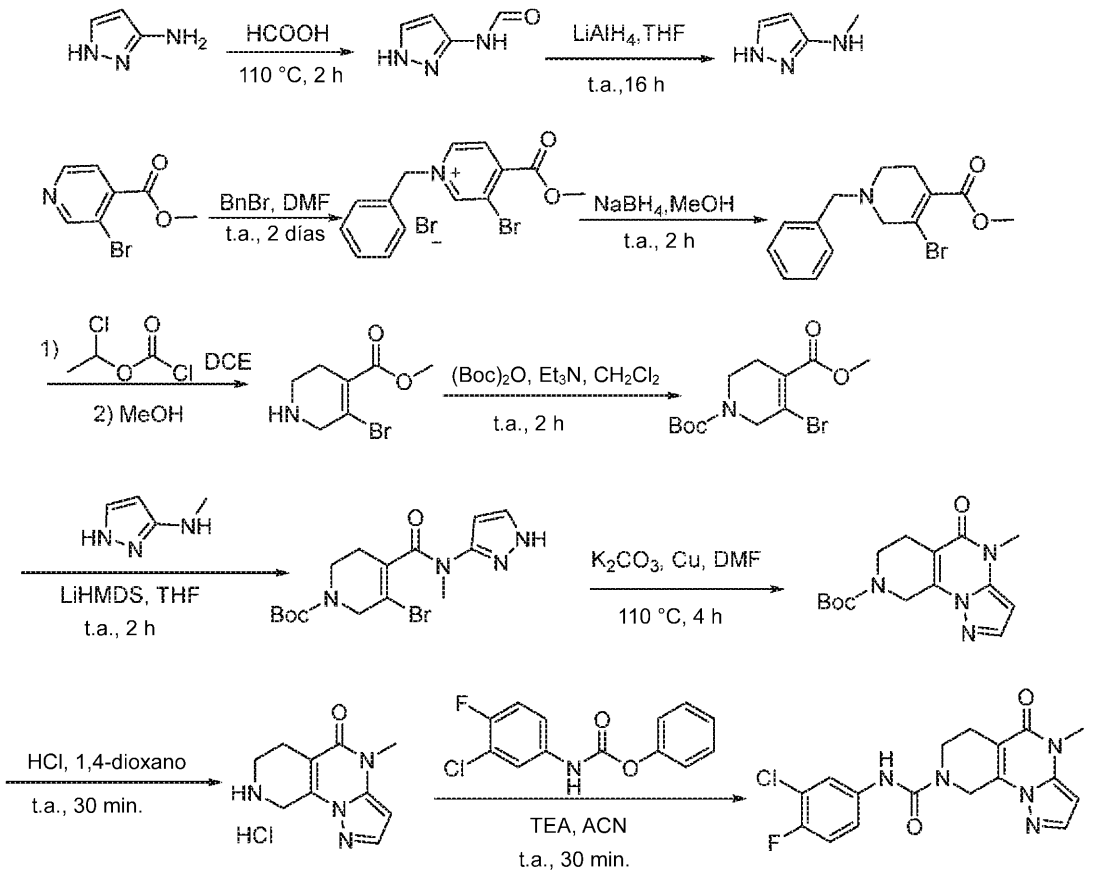
En algunas modalidades, un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente descripción, puede administrarse con uno o más agente(s) adicional(es) juntos en una sola composición farmacéutica. En algunas modalidades, un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, puede administrarse con uno o más agente(s) adicional(es) como dos o más composiciones farmacéuticas separadas. Además, puede variar el orden de administración de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente descripción con uno o más agente(s) adicional(es).

Ejemplos

En los ejemplos siguientes, que de ninguna manera pretenden limitar el alcance de las reivindicaciones, se describen otras modalidades en mayor detalle.

Ejemplo 1

N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,9-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirido[4,3-e]pirimidina-8(4H)-carboxamida (**1**)



Una solución de 1H-pirazol-3-amina (500 mg, 6,02 mmol, 1,00 eq.) en ácido fórmico (3 ml) se agitó durante 2 h a 110 °C y después se concentró a presión reducida. La solución se trituró en ciclohexano (50 ml). Los sólidos se recogieron por filtración para proporcionar N-(1H-pirazol-3-il)formamida (700 mg, bruto) como un sólido blanco. LCMS (ESI, m/z): 112 $[M+H]^+$, RT: 0,384 min.

A una solución agitada de N-(1H-pirazol-3-il)formamida (1,40 g, 12,6 mmol, 1,00 eq.) en THF (50 ml) se añadió hidruro de litio y aluminio (1,43 g, 37,8 mmol, 3,00 eq.) en lotes con agitación a 0 °C. La solución se agitó durante 16 h a temperatura ambiente (t.a.). La

reacción se inactivó después con decahidrato de sulfato de sodio y se agitó durante 30 min. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y los sólidos se separaron por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con CH_2Cl_2:CH_3OH (10:1) para proporcionar N-metil-1H-pirazol-3-amina (700 mg, 57 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro. LCMS (ESI, m/z): 98 $[M+H]^+$, RT: 0,167 min.

A una solución agitada de metil 3-bromopiridina-4-carboxilato (10,0 g, 46,3 mmol, 1,00 eq.) en N,N-dimetilformamida (100 ml) se añadió bromuro de bencilo (8,71 g, 50,9 mmol, 1,10 eq.). La solución se agitó durante 2 días a t.a. La solución se trituró en acetona (300 ml) y se agitó a 0 °C durante 0,5 h. Los sólidos se recolectaron por filtración para proporcionar el producto bromuro de 1-bencil-3-bromo-4-(metoxicarbonil) piridin-1-io (12,0 g, 67 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI, m/z): 306 $[M-Br]^+$, RT: 0,618 min.

A una solución agitada de bromuro de 1-bencil-3-bromo-4-(metoxicarbonil)piridin-1-io (5,00 g, 12,9 mmol, 1,00 eq.) en CH_3OH (50 ml) se añadió borohidruro de sodio (2,44 g, 64,6 mmol, 5,00 eq.) en lotes con agitación a 0 °C. La mezcla se agitó durante 2 h a t.a., y la reacción se inactivó con agua (30 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 50 ml), se secaron

en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con acetato de etilo (EA): éter de petróleo (PE) (1:50) para proporcionar metil 1-bencil-3-bromo-5,6-dihidro-2H-piridina-4-carboxilato, 2,50 g (62 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro. LCMS (ESI, m/z): 310 $[M+H]^+$, RT: 0,754 min.

A una solución agitada de metil 1-bencil-3-bromo-5,6-dihidro-2H-piridina-4-carboxilato (2,40 g, 7,74 mmol, 1,00 eq.) en 1,2-dicloroetano (50 ml) se añadió cloroformiato de cloroetilo (1,22 g, 8,53 mmol, 1,10 eq.) por goteo con agitación a 0 °C. La solución se agitó durante 1 h a 84 °C y después se concentró. Se añadió metanol (50 ml) a la mezcla a t.a. La solución se agitó durante 1 h adicional a 65 °C y después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con CH_2Cl_2:CH_3OH (10:1) para proporcionar metil 3-bromo-1,2,5,6-tetrahidropiridina-4-carboxilato (1,20 g, 70 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS (ESI, m/z): 220 $[M+H]^+$, RT: 0,613 min.

A una solución agitada de metil 3-bromo-1,2,5,6-tetrahidropiridina-4-carboxilato (2,90 g, 13,2 mmol, 1,00 eq.) en CH_2Cl_2 (20 ml) se añadió trietilamina (4,00 g, 39,5 mmol, 3,00 eq.). Después, una solución de dicarbonato de di-terc-butilo (3,16 g, 14,5 mmol, 1,10 eq.) en diclorometano (1 mL) se añadió por goteo con agitación a

0 °C. La solución se agitó durante 2 h a t.a. y después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con EA:PE (1:9) para proporcionar 1-terc-butil 4-metil 3-bromo-5,6-dihidro-2H-piridina-1,4-dicarboxilato a 3,00 g (71 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro. LCMS (ESI, m/z): 320 $[M+H]^+$, RT: 1,228 min.

A una solución agitada de 1-terc-butil 4-metil 3-bromo-5,6-dihidro-2H-piridina-1,4-dicarboxilato (500 mg, 1,56 mmol, 1,00 eq.) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió hexametildisilazida de litio (4,7 ml, 4,70 mmol, 3,00 eq., 1 mol/l en THF) y N-metil-1H-pirazol-3-amina (167 mg, 1,72 mmol, 1,10 eq.). La solución se agitó durante 2 h a t.a. La reacción se inactivó con CH_3OH (15 ml), y después la mezcla se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía rápida inversa con las siguientes condiciones de gradiente: columna C_{18}; fase móvil, ACN: H_2O = (40 %: 60 %); detector, 254 nm para proporcionar terc-butil 3-bromo-4-[metil(1H-pirazol-3-il)carbamoil]-5,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato (240 mg, 40 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro. LCMS (ESI, m/z): 385$[M+H]^+$, RT: 1,063 min.

A una solución de terc-butil 3-bromo-4-[metil(1H-pirazol-3-il)carbamoil]-5,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato (380 mg, 0,986 mmol, 1,00 eq.) en N,N-dimetilformamida (5,00 ml) se añadió carbonato de potasio (273 mg, 1,97 mmol, 2,00 eq.) y cobre (125 mg, 1,97 mmol,

2,00 eq.). La solución se agitó durante 4 h a 110 °C. Los sólidos se separaron por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía rápida inversa con las siguientes condiciones de gradiente: columna C_{18}; fase móvil, ACN: H_2O = (40 %: 60 %); detector, 254 nm para proporcionar 7-metil-8-oxo-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trieno-12-carboxilato de terc-butilo (130 mg, 43 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro. LCMS (ESI, m/z): 305 $[M+H]^+$, RT: 1,112 min.

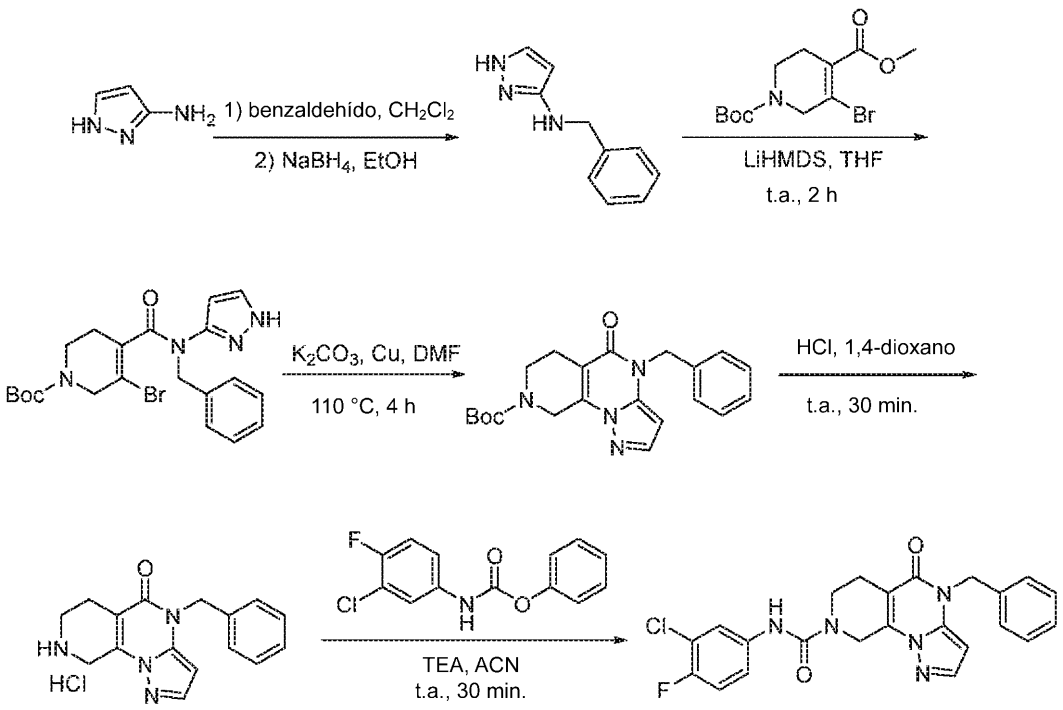
La mezcla de 7-metil-8-oxo-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trieno-12-carboxilato de terc-butilo (130 mg, 0,427 mmol, 1,00 eq.) en HCl en 1,4-dioxano (2,00 ml, 4 mol/l) se agitó durante 30 min a t.a. y, después, se concentró a presión reducida para proporcionar sal de clorhidrato de 7-metil-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-ona (120 mg, bruto) como un sólido amarillo claro. LCMS (ESI, m/z): 205 $[M+H-HCl]^+$, RT: 0,648 min.

A una solución agitada de sal de clorhidrato de 7-metil-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-ona (150 mg, 0,623 mmol, 1,00 eq.) en acetonitrilo (8 ml) se añadió N-(3-cloro-4-fluorofenil)carbamato de fenilo (215 mg, 0,808 mmol, 1,30 eq.) y trietilamina (743 mg, 7,345 mmol, 11,8 eq.). La solución se agitó durante 30 minutos a t.a. y, después, se

concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por HPLC preparatoria con las siguientes condiciones: Columna: Columna C_{18} XBridge Prep OBD, 30 x 150 mm 5 µ m; Fase móvil A: Agua (10 mmol/l NH_4HCO_3), Fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 60 ml/min; Gradiente: 28 % de B a 45 % de B en 10 min; 254 y 220 nm para proporcionar N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metil-8-oxo-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trieno-12-carboxamida (compuesto 1, 28,0 mg, 10 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI, m/z): 376 $[M+H]^+$, RT: 1,608 min. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,04 (s, 1H), 7,87 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 6,8, 2,6 Hz, 1H), 7,48-7,40 (m, 1H), 7,31 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 6,23 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 4,83 (s, 2H), 3,75 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,47 (s, 3H), 2,53-2,50 (s, 2H).

Ejemplo 2

4-bencil-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-oxo-5,6,7,9-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirido[4,3-e]pirimidina-8(4H)-carboxamida (**2**)



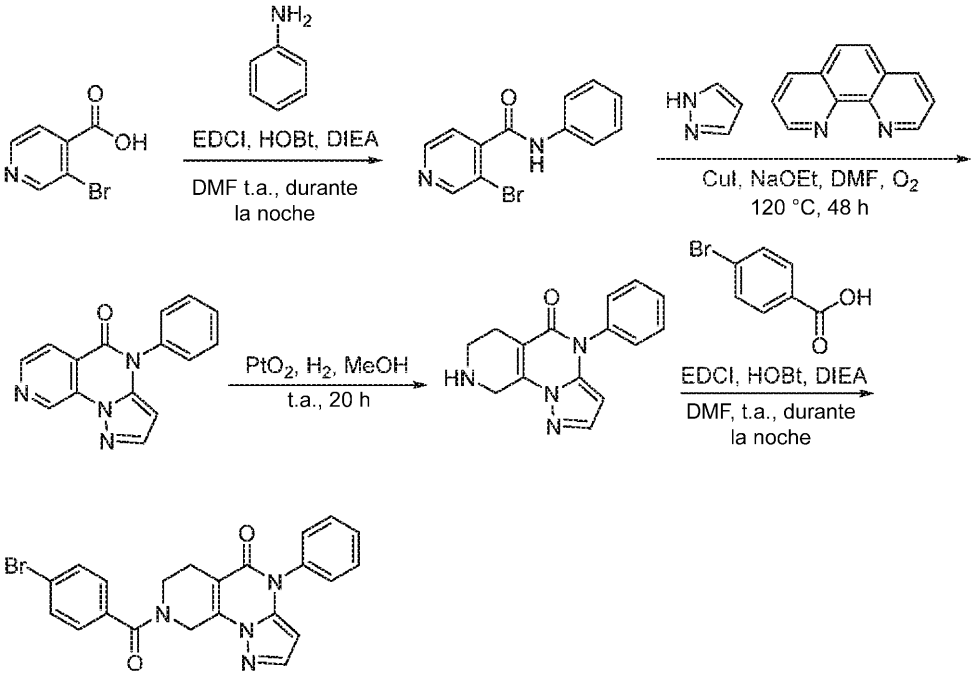
A una solución agitada de 1H-pirazol-3-amina (1,50 g, 18,1 mmol, 1,00 eq.) en CH_2Cl_2 (20 ml) se añadió benzaldehído (2,11 g, 19,9 mmol, 1,10 eq.), trietilamina (2,01 g, 19,9 mmol, 1,10 eq.). La solución se agitó durante la noche a t.a. y, después, se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOH (30 ml), y después se añadió borohidruro de sodio (1,02 g, 27,1 mmol, 1,50 eq.) en lotes a 0 °C. La solución se permitió reaccionar durante 2 h a t.a. La reacción después se inactivó con agua (30 ml) y la mezcla se extrajo con EA (2 x 250 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 50 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con CH_2Cl_2:CH_3OH (40:1) para proporcionar N-

bencil-1H-pirazol-3-amina (1,70 g, 54 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI, m/z): 174 $[M+H]^+$, RT: 0,649 min.

4-bencil-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-oxo-5,6,7,9-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirido[4,3-e]pirimidina-8(4H)-carboxamida, compuesto 2, se preparó como un sólido blanco de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 1 g) a j) al sustituir N-bencil-1H-pirazol-3-amina por N-metil-1H-pirazol-3-amina. LCMS (ESI, m/z): 452 $[M+H]^+$, RT: 1,630 min. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,04 (s, 1H), 7,87-7,72 (m, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,38-7,25 (m, 6H), 6,22 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,85 (s, 2H), 3,77 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 2,59 (s, 2H).

Ejemplo 3

8-(4-bromobenzoil)-4-fenil-6,7,8,9-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirido[4,3-e]pirimidin-5(4H)-ona (**3**)



Una solución de ácido 3-bromopiridina-4-carboxílico (20,0 g, 99,0 mmol, 1,00 eq.), anilina (10,1 g, 108 mmol, 1,10 eq.), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (22,7 g, 118 mmol, 1,20 eq.), 1-hidroxibenzotriazol (16,0 g, 118 mmol, 1,20 eq.) y N,N-diisopropiletilamina (38,3 g, 297 mmol, 3,00 eq.) en N,N-dimetilformamida (200 ml) se agitó durante la noche a t.a., y después la reacción se inactivó con agua (200 ml). La mezcla se extrajo con EA (3 x 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con EA:PE (45:55) para proporcionar 3-bromo-N-fenilpiridina-4-carboxamida (21,7 g, 79 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. LCMS (ESI, m/z): 277 $[M+H]^+$, RT: 0,824 min.

A una mezcla agitada de 3-bromo-N-fenilpiridina-4-carboxamida (2,00 g, 7,21 mmol, 1,00 eq.), pirazol (0,490 g, 7,217 mmol, 1,00 eq.), 1,10-fenantrolina (0,520 g, 2,88 mmol, 0,40 eq.) y etóxido de sodio (0,980 g, 14,4 mmol, 2,00 eq.) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se añadió yoduro cuproso (0,270 g, 1,44 mmol, 0,20 eq.). La mezcla se agitó durante 48 h a 120 °C a una atmósfera de oxígeno. La reacción se inactivó con agua (100 ml). La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 100 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro,

se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con EA:PE (6:4) para proporcionar 7-fenil-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5,10,12-pentaen-8-ona (1,10 g, 58 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI, m/z): 263 $[M+H]^+$, RT: 0,845 min.

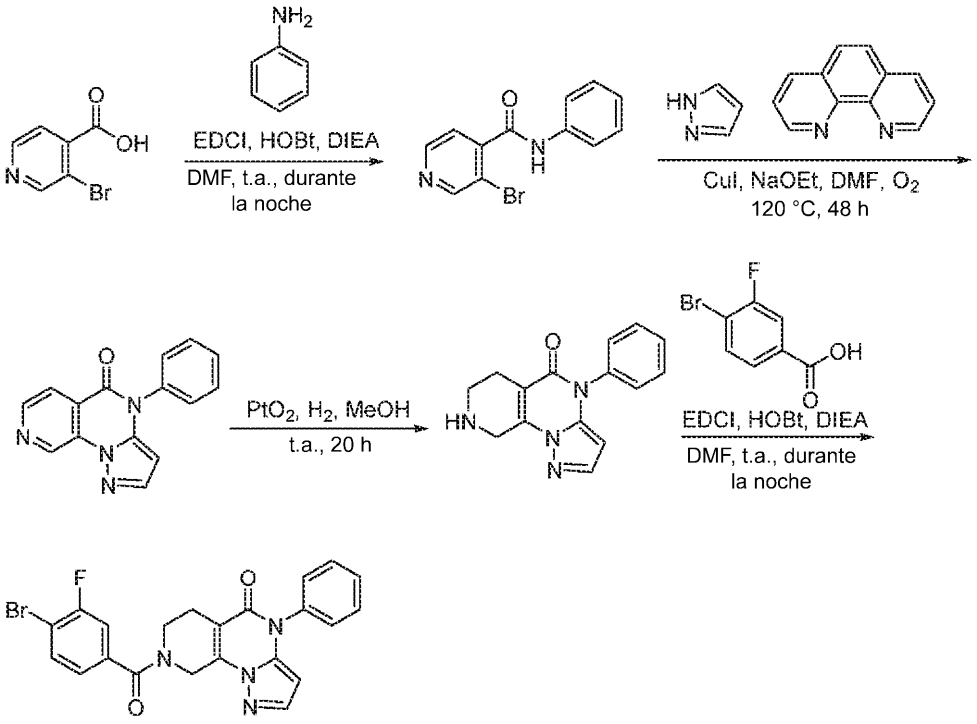
A una mezcla agitada de 4-fenilpirazolo[1,5-a]pirido[4,3-e]pirimidin-5(4H)-ona (340 mg, 0,915 mmol, 1,00 eq.) en MeOH (60 ml) se añadió dióxido de platino (34,0 mg) en atmósfera de H_2 (3 atm). La mezcla se agitó durante la noche a t.a. El sólido se separó por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 4-fenil-6,7,8,9-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirido[4,3-e]pirimidin-5(4H)-ona (330 mg, 96 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI, m/z): 267 $[M+H]^+$, RT: 0,647 min.

A una mezcla agitada de 7-fenil-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-ona (165 mg, 0,620 mmol, 1,00 eq.), ácido 4-bromobenzoico (137 mg, 0,682 mmol, 1,10 eq.), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (142 mg, 0,744 mmol, 1,20 eq.) y 1-hidroxibenzotriazol (100 mg, 0,744 mmol, 1,20 eq.) en N,N-dimetilformamida (5,0 ml) se añadió N,N-diisopropiletilamina (240 mg, 1,86 mmol, 3,00 eq.). La mezcla se agitó durante la noche a t.a. y después se diluyó con agua (15 ml). La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x

20 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó por HPLC preparatoria: Columna: Columna C_{18} Xbridge Prep OBD, 19 mm x 150 mm 5 µm; Fase móvil A: Agua (10 mmol/l NH_4HCO_3), Fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 ml/min; Gradiente: 35 % de B a 65 % de B en 7 min; 220 nm para proporcionar el compuesto final. El compuesto final se purificó nuevamente por Prep A Chiral_SFC: Columna: DAICEL DCpak P4VP, 20 mm x 250 mm, 5 µm; Fase móvil A: CO_2, Fase móvil B: IPA (8 mmol/l NH_3.MeOH)--HPLC; Velocidad de flujo: 40 ml/min; Gradiente: 30 % B; 254 nm para proporcionar 8-(4-bromobenzoil)-4-fenil-6,7,8,9-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirido[4,3-e]pirimidin-5(4H)-ona (compuesto 3, 72,5 mg, 26 % rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI, m/z): 449 $[M+H]^+$, RT: 1,591 min. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,87-7,58 (m, 5H), 7,57-7,38 (m, 5H), 5,52-5,32 (m, 1H), 5,09-4,73(m, 2H), 4,02-3,52 (m, 2H), 2,51 (s, 2H).

Ejemplo 4

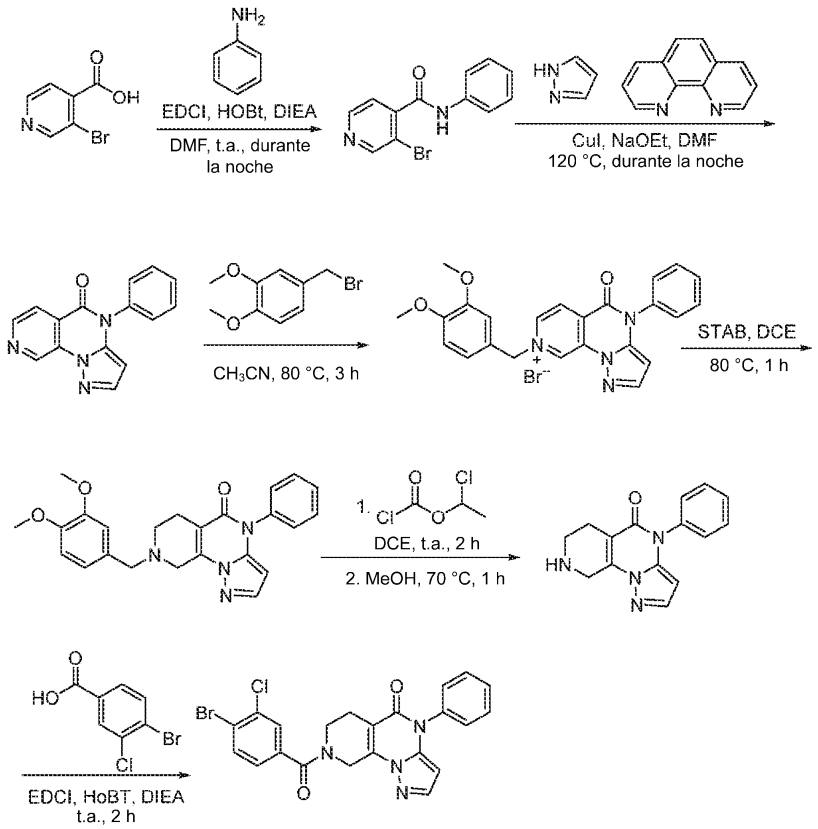
8-(4-bromo-3-fluorobenzoil)-4-fenil-6,7,8,9-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirido[4,3-e]pirimidin-5(4H)-ona (**4**)



El Compuesto 4 se preparó como un sólido blanco de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 3 a) a d) mediante la sustitución de ácido 4-bromo-3-fluorobenzoico por ácido 4-bromobenzoico. LCMS (ESI, m/z): 467 $[M+H]^+$, RT: 1,632 min. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,97-7,83 (m, 1H), 7,82 -7,52 (m, 5H), 7,51-7,41 (m, 2H), 7,40-7,19 (m, 1H), 5,53-5,37 (m, 1H), 5,15-4,70 (m, 2H), 4,01-3,52 (m, 2H), 2,62-2,54 (m, 2H).

Ejemplo 5

12-(4-bromo-3-clorobenzoil)-7-fenil-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-ona (**5**)



Una solución de ácido 3-bromopiridina-4-carboxílico (20,0 g, 99,0 mmol, 1,00 eq.), anilina (10,1 g, 108 mmol, 1,10 eq.), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (22,7 g, 118 mmol, 1,20 eq.), 1-hidroxibenzotriazol (16,0 g, 118 mmol, 1,20 eq.) y N,N-diisopropiletilamina (38,3 g, 297 mmol, 3,00 eq.) en N,N-dimetilformamida (200 ml) se agitó durante la noche a t.a., y después la reacción se inactivó con agua (500 ml). La mezcla se extrajo con EA (3 x 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con

EA:PE (45:55) para proporcionar 3-bromo-N-fenilpiridina-4-carboxamida (21,7 g, 79 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. LCMS (ESI, m/z): 277 $[M+H]^+$, RT: 0,824 min.

A una mezcla agitada de 3-bromo-N-fenilpiridina-4-carboxamida (2,00 g, 7,21 mmol, 1,00 eq.), pirazol (0,49 g, 7,217 mmol, 1,00 eq.), 1,10-fenantrolina (0,520 g, 2,88 mmol, 0,400 eq.) y etóxido de sodio (0,980 g, 14,4 mmol, 2,00 eq.) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se añadió yoduro cuproso (0,270 g, 1,44 mmol, 0,200 eq.). La mezcla se agitó durante 48 h a 120 °C a una atmósfera de oxígeno. La reacción se inactivó con agua (100 ml), y la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 100 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con EA:PE (6:4) para proporcionar 7-fenil-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5,10,12-pentaen-8-ona (1,10 g, 58 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI, m/z): 263 $[M+H]^+$, RT: 0,845 min.

En un matraz de fondo redondo se añadió 7-fenil-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5,10,12-pentaen-8-ona (500 mg, 1,90 mmol, 1,00 eq.), 4-(bromometil)-1,2-dimetoxibenceno (616 mg, 2,66 mmol, 1,40 eq.) y acetonitrilo (5 ml) a t.a. La mezcla se agitó durante 3 horas a 80 °C y, después, se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por trituración

con dietil éter (10 ml). Los sólidos precipitados se recolectaron por filtración, se lavaron con dietil éter (3 x 5 ml) y se secaron para proporcionar bromuro de 12-[(3,4-dimetoxifenil)metil]-8-oxo-7-fenil-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5,10,12-pentaen-12-io a 900 mg (bruto) como un sólido amarillo. LCMS (ESI, m/z): 413 $[M-Br]^+$, RT: 0,796 min.

En un matraz de fondo redondo se añadió bromuro de 12-[(3,4-dimetoxifenil)metil]-8-oxo-7-fenil-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5,10,12-pentaen-12-io (900 mg, 1,82 mmol, 1,00 eq.), triacetoxiborohidruro de sodio (2,76 g, 13,1 mmol, 7,20 eq.) y 1,2-dicloroetano (10 ml) a t.a. La mezcla se agitó durante 1 h a 80 °C, y la reacción se inactivó con agua (10 ml). La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (sílice, PE:EA (1:1)) para proporcionar 12-[(3,4-dimetoxifenil)metil]-7-fenil-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-ona (300 mg, 40 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI, m/z): 417 $[M+H]^+$, RT: 0,773 min.

En un matraz de fondo redondo se añadió 7-bencil-12-[(3,4-dimetoxifenil)metil]-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-

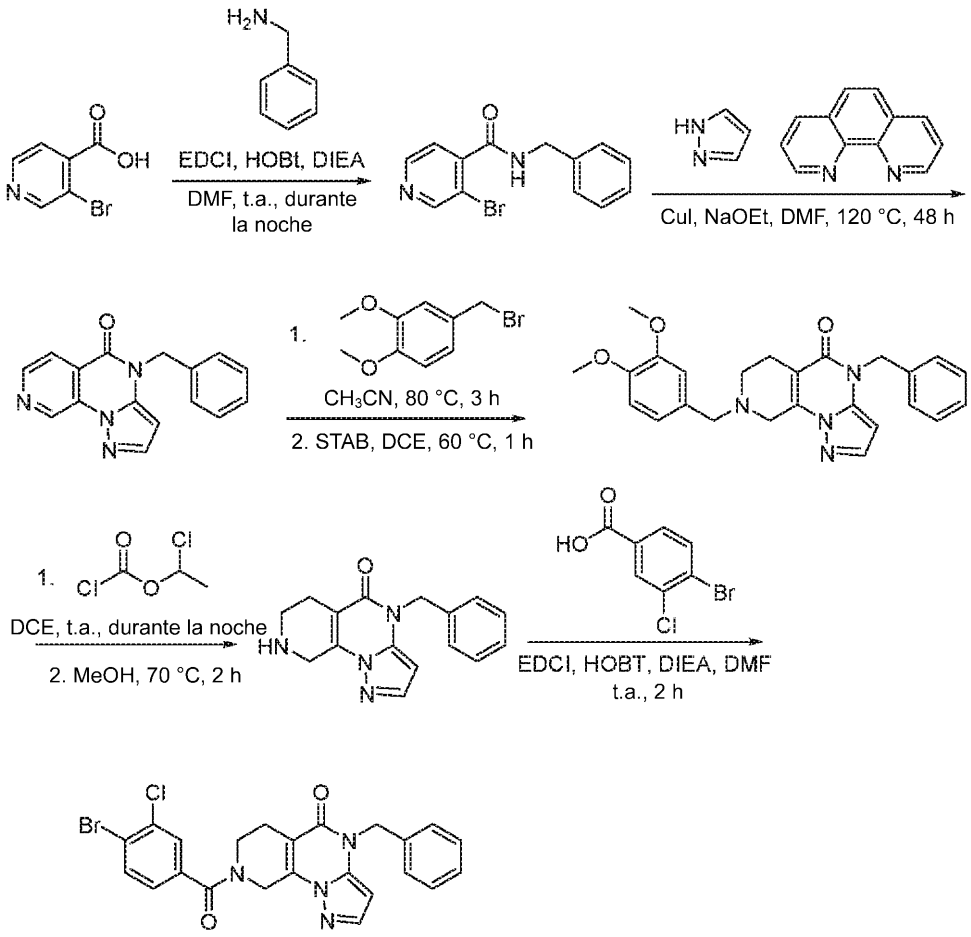
ona (300 mg, 0,697 mmol, 1,00 eq.), cloroformiato de cloroetilo (119 mg, 0,836 mmol, 1,20 eq.) y 1,2-dicloroetano (4 ml) a t.a. La mezcla se agitó durante 2 horas a t.a. y, después, se concentró a presión reducida. La mezcla se disolvió en MeOH (4 ml) y se agitó durante 1 h a 70 °C. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar 7-bencil-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-ona 440 mg (bruto) como un aceite marrón. LCMS (ESI, m/z): 267 $[M+H]^+$, RT: 0,647 min.

En un matraz de fondo redondo se añadió 7-fenil-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-ona (440 mg, 1,65 mmol, 1,00 eq.), ácido 4-bromo-3-clorobenzoico (466 mg, 1,98 mmol, 1,20 eq.), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (475 mg, 2,47 mmol, 1,50 eq.), 1-hidroxibenzotriazol (335 mg, 2,47 mmol, 1,50 eq.), N,N-diisopropiletilamina (641 mg, 4,95 mmol, 3,00 eq.) y N,N-dimetilformamida (5 ml) a t.a. La mezcla se agitó durante 2 h a t.a. La reacción se inactivó con agua (20 ml) y la mezcla se extrajo con EA (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 30 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó por HPLC preparatoria con las siguientes condiciones: Columna: Columna C_{18} XBridge Prep OBD, 30 x 150 mm 5 µm; Fase móvil A: Agua (10 mmol/l NH_4HCO_3+0,1 % $NH_3.H_2O$), Fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 60 ml/min;

Gradiente: 20 % de B a 35 % de B en 7 min; 254 nm para proporcionar 12-(4-bromo-3-clorobenzoil)-7-fenil-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-ona (compuesto 5, 125,8 mg, 15 % rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI, m/z): 483 $[M+H]^+$, RT: 1,724 min. ^1H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,74 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,66-7,49 (m, 5H), 7,39 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,26-7,25 (m, 1H), 5,51 (br, 1H), 5,15 (br, 2H), 3,73 (br, 2H), 2,76 (br, 2H).

Ejemplo 6

7-bencil-12-(4-bromo-3-clorobenzoil)-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-ona (**6**)



En un matraz de fondo redondo de 100 ml se colocó bencilamina (1,00 g, 9,33 mmol, 1,00 eq.), ácido 3-bromopiridina-4-carboxílico (2,07 g, 10,3 mmol, 1,10 eq.), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (2,15 g, 11,2 mmol, 1,20 eq.), 1-hidroxibenzotriazol (1,51 g, 11,2 mmol, 1,20 eq.), N,N-dimetilformamida (20 ml), N,N-diisopropiletilamina (3,62 g, 28,0 mmol, 3,00 eq.). La solución se agitó durante la noche a t.a., y la reacción después se inactivó con agua (100 ml). La mezcla se extrajo con EA (3 x 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera

(100 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con EA:PE (45:55) para proporcionar N-bencil-3-bromopiridina-4-carboxamida (1,00 g, 37 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI, m/z): 291 $[M+H]^+$, RT: 0,666 min.

A una solución agitada de N-bencil-3-bromopiridina-4-carboxamida (1,00 g, 3,44 mmol, 1,00 eq.), 1,10-fenantrolina (0,120 g, 0,666 mmol, 0,19 eq.), pirazol (0,280 g, 4,12 mmol, 1,20 eq.) y etóxido de sodio (0,470 g, 6,86 mmol, 2,00 eq.) en N,N-dimetilformamida (15 ml) se añadió yoduro cuproso (0,130 g, 0,687 mmol, 0,200 eq.). La mezcla se agitó durante 48 h a 120 °C a una atmósfera de oxígeno. La reacción se inactivó con agua (100 ml) y la mezcla se extrajo con EA (3 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con EA:PE (2:1) para proporcionar 7-bencil-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5,10,12-pentaen-8-ona (410 mg, 43 % de rendimiento) como un sólido verde amarillo. LCMS (ESI, m/z): 277 $[M+H]^+$, RT: 0,937 min.

Una solución de 7-bencil-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5,10,12-pentaen-8-ona (230 mg, 0,832 mmol, 1,00 eq.) y 4-

(bromometil)-1,2-dimetoxibenceno (269 mg, 1,16 mmol, 1,40 eq.) en acetonitrilo (6 ml) se agitó durante 3 h a 80 °C. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con dietil éter (3 x 10 ml) y después se disolvió en 1,2-dicloroetano (6 ml). Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1,06 g, 4,99 mmol, 6,00 eq.). La mezcla se agitó durante 1 h a 60 °C, y después la reacción se inactivó con agua (10 ml). La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (sílice, PE:EA (1:1)) para proporcionar 7-bencil-12-[(3,4-dimetoxifenil)metil]-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-ona (240 mg, 67 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI, m/z): 431 $[M+H]^+$, RT: 0,640 min.

En un matraz de fondo redondo se añadió 7-bencil-12-[(3,4-dimetoxifenil)metil]-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-ona (100 mg, 0,232 mmol, 1,00 eq.), cloroformiato de cloroetilo (39,8 mg, 0,279 mmol, 1,20 eq.) y 1,2-dicloroetano (3 ml) a t.a. La mezcla se agitó durante la noche a t.a. y, después, se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol (3 ml) y se agitó durante 2 h a 70 °C. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar 7-bencil-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-

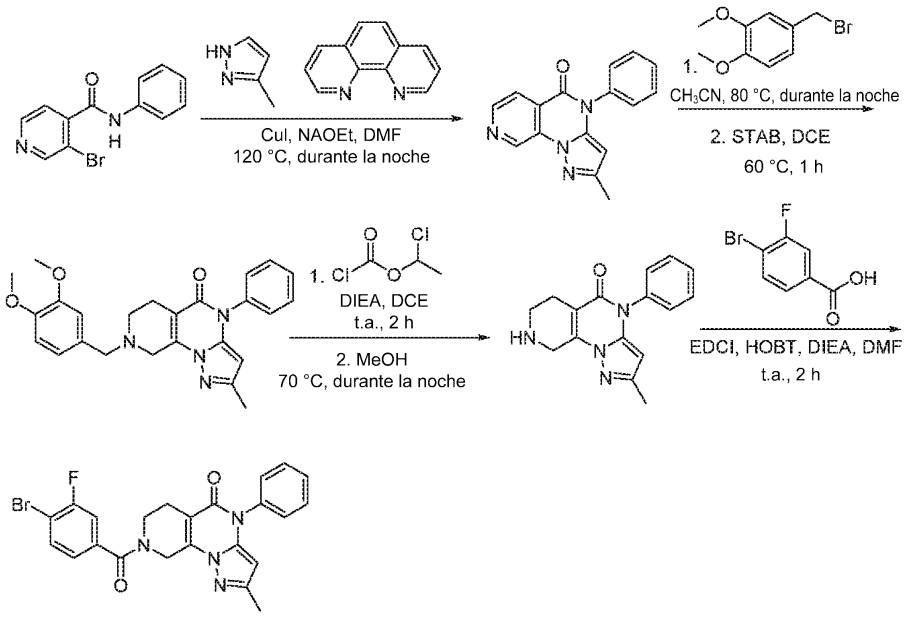
trien-8-ona 70 mg (bruto) como un aceite marrón. LCMS (ESI, m/z): 281 $[M+H]^+$, RT: 0,573 min.

En un matraz de fondo redondo se añadió 7-bencil-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-ona (70,0 mg, 0,250 mmol, 1,00 eq.), ácido 4-bromo-3-clorobenzoico (70,5 mg, 0,300 mmol, 1,20 eq.), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (71,8 mg, 0,375 mmol, 1,50 eq.), 1-hidroxibenzotriazol (50,6 mg, 0,375 mmol, 1,50 eq.), N,N-diisopropiletilamina (96,8 mg, 0,749 mmol, 3,00 eq.) y N,N-dimetilformamida (2 ml) a t.a. La mezcla se agitó durante 2 h a t.a., y la reacción se inactivó con agua (10 ml). La mezcla se extrajo con EA (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 30 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó por HPLC preparatoria con las siguientes condiciones: Columna: Columna C_{18} XBridge Prep OBD, 30 x 150 mm 5 µm; Fase móvil A: Agua (10 mmol/l NH_4HCO_3), Fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 60 ml/min; Gradiente: 46 % de B a 76 % de B en 7 min; 220 nm para proporcionar 7-bencil-12-(4-bromo-3-clorobenzoil)-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-ona (compuesto 6, 39,9 mg, 32 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. LCMS (ESI, m/z): 497 $[M+H]^+$, RT: 1,605 min. ^{1}H NMR (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,75-7,61 (m, 3H), 7,36-7,30 (m,

5H), 7,25 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H) 5,91 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 5,10-4,76 (m, 2H), 4,04-3,72(m, 2H), 2,79 (br, 2H).

Ejemplo 7

12-(4-bromo-3-fluorobenzoil)-4-metil-7-fenil-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-ona (**7**)



Una solución de 3-bromo-N-fenilpiridina-4-carboxamida (1,00 g, 3,61 mmol, 1,00 eq.), 3-metil-1H-pirazol (0,300 g, 3,61 mmol, 1,00 eq.), 1,10-fenantrolina (0,260 g, 1,44 mmol, 0,40 eq.), etóxido de sodio (0,490 g, 7,22 mmol, 2,00 eq.) y yoduro cuproso (0,140 g, 0,722 mmol, 0,20 eq.) en N,N-dimetilformamida (15 ml) se agitó durante la noche a 120 °C en una atmósfera de oxígeno. La reacción se inactivó con agua (50 ml) y la mezcla se extrajo con EA (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con

salmuera (3 x 50 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (sílice, EA) para proporcionar 5-metil-7-fenil-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5,10,12-pentaen-8-ona (440 mg, 44 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LCMS (ESI, m/z): 277 $[M+H]^+$, RT: 0,639 min.

Una mezcla de 4-metil-7-fenil-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5,10,12-pentaen-8-ona (0,440 g, 1,59 mmol, 1,00 eq.) y 4-(bromometil)-1,2-dimetoxibenceno (0,478 g, 2,07 mmol, 1,30 eq.) en acetonitrilo (5 ml) se agitó durante la noche a 80 °C y se concentró a presión reducida. El residuo se trituró en dietil éter (50 ml). El sólido se recogió por filtración y después se disolvió en 1,2-dicloroetano (5 ml). Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (2,03 g, 9,55 mmol, 6,00 eq.), y la mezcla se agitó durante 1 h a 60 °C. La reacción se inactivó con agua (10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (sílice, EA 100 %) para proporcionar 12-[(3,4-dimetoxifenil)metil]-4-metil-7-fenil-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-ona (170 mg, 24 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. LCMS (ESI, m/z): 431 $[M+H]^+$, RT: 0,631 min.

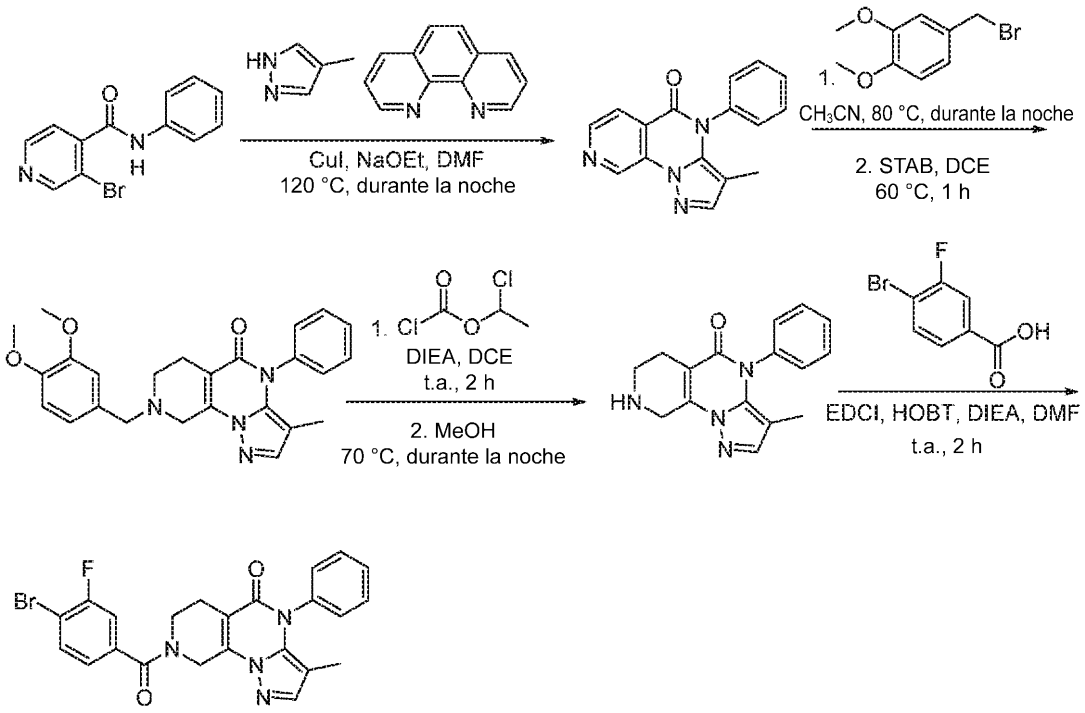
Una solución de 12-[(3,4-dimetoxifenil)metil]-4-metil-7-fenil-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-ona (170 mg, 0,395 mmol, 1,00 eq.), cloroformiato de cloroetilo (67,7 mg, 0,474 mmol, 1,20 eq.) y N,N-diisopropiletilamina (5,10 mg, 0,0390 mmol, 0,10 eq.) en 1,2-dicloroetano (3 ml) se agitó durante 2 h a t.a. y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol (3 ml). La mezcla se agitó durante la noche a 70 °C y, después, se concentró a presión reducida para proporcionar 250 mg de 4-metil-7-fenil-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-ona (bruto) como un aceite marrón. LCMS (ESI, m/z): 281 $[M+H]^+$, RT: 0,706 min.

Una solución de 4-metil-7-fenil-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-ona (250 mg, 0,892 mmol, 1,00 eq.), ácido 4-bromo-3-fluorobenzoico (234 mg, 1,07 mmol, 1,20 eq.), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (205 mg, 1,07 mmol, 1,20 eq.), 1-hidroxibenzotriazol (144 mg, 1,07 mmol, 1,20 eq.) y N,N-isopropiletilamina (345 mg, 2,67 mmol, 3,00 eq.) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó durante 2 h a t.a. La reacción se inactivó con agua (30 ml) y la mezcla se extrajo con EA (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida. El producto bruto se

purificó por HPLC preparatoria con las siguientes condiciones: Columna: Columna XBridge Shield RP_{18} OBD, 19 mm x 250 mm, 10 µm; Fase móvil A: Agua (10 mmol/l NH_4HCO_3), Fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 ml/min; Gradiente: 39 % de B a 59 % de B en 12 min; 220 nm para proporcionar 12-(4-bromo-3-fluorobenzoil)-4-metil-7-fenil-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-ona (compuesto 7, 59,9 mg, 13 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI, m/z): 481 $[M+H]^+$, RT: 1,515 min. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,85 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,61-7,51 (m, 4H), 7,45-7,30 (m, 3H), 5,30-5,25 (m, 1H), 4,98-4,94 (m, 2H), 3,91-3,60 (m, 2H), 2,56 (s, 2H), 2,15 (s, 3H).

Ejemplo 8

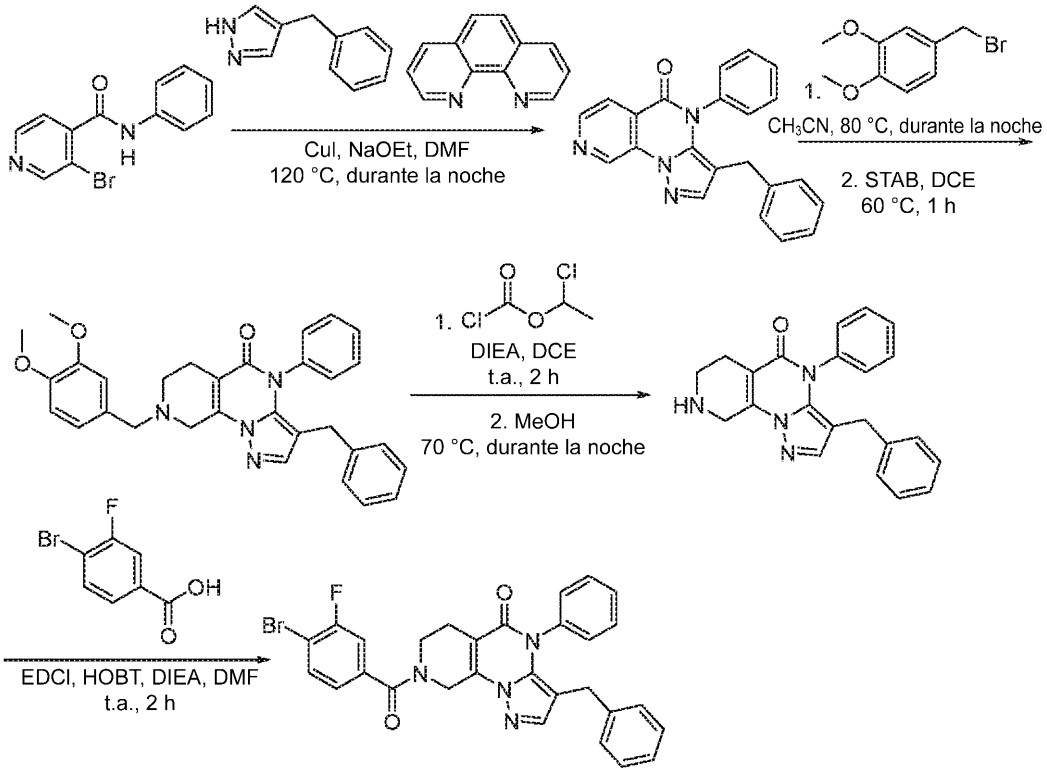
12-(4-bromo-3-fluorobenzoil)-5-metil-7-fenil-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-ona (**8**)



El Compuesto 8 se preparó como un sólido blanco de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 11 a) a d) al sustituir 4-metil-1H-pirazol por 3-metil-1H-pirazol. LCMS (ESI, m/z): 481 $[M+H]^+$, RT: 1,509 min. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,86 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 7,67-7,56 (m, 5H), 7,43-7,30 (m, 3H), 4,96-4,74 (m, 2H), 3,92-3,60 (m, 2H), 2,56 (s, 2H), 1,20 (s, 3H).

Ejemplo 9

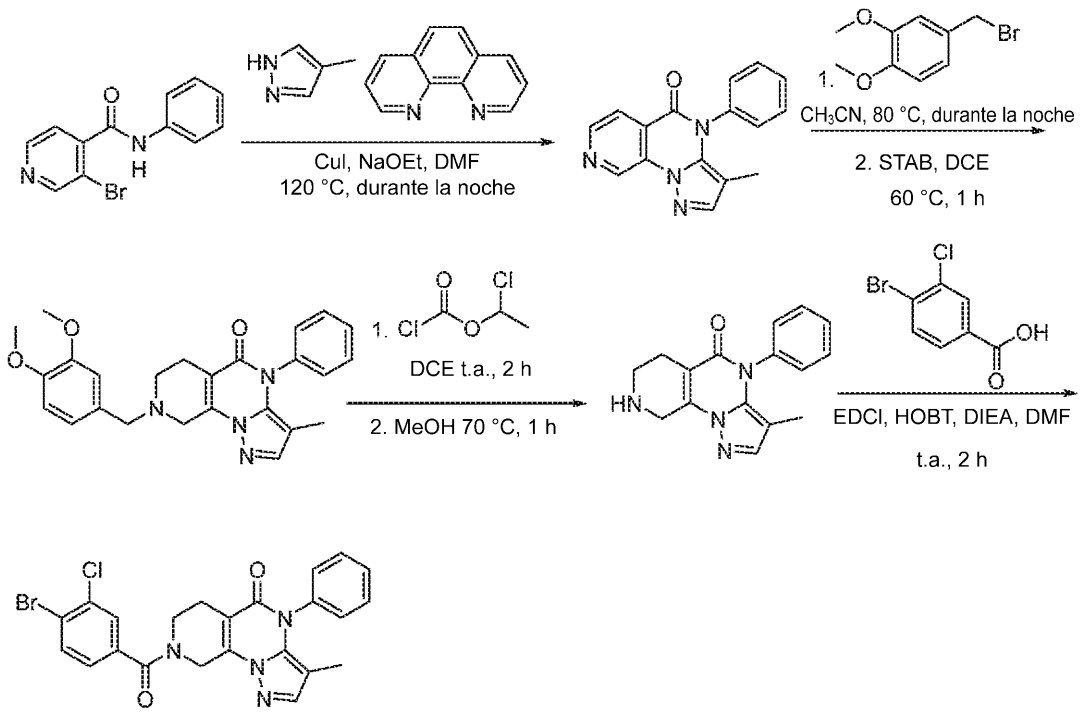
5-bencil-12-(4-bromo-3-fluorobenzoil)-7-fenil-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-ona (**9**)



El Compuesto 9 se preparó como un sólidoblancuzco de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 11 a) a d) al sustituir 4-bencil-1H-pirazol por 3-metil-1H-pirazol. LCMS (ESI, m/z): 557 $[M+H]^+$, RT: 1,646 min. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,87 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,61 (s, 2H), 7,49-7,42 (m, 3H), 7,40-7,33 (m, 3H), 7,14 (d, J = 8,6 Hz, 3H), 6,75 (br, 2H), 4,89 (m, 2H), 3,78 (m, 2H), 2,94 (s, 2H), 2,57 (s, 2H).

Ejemplo 10

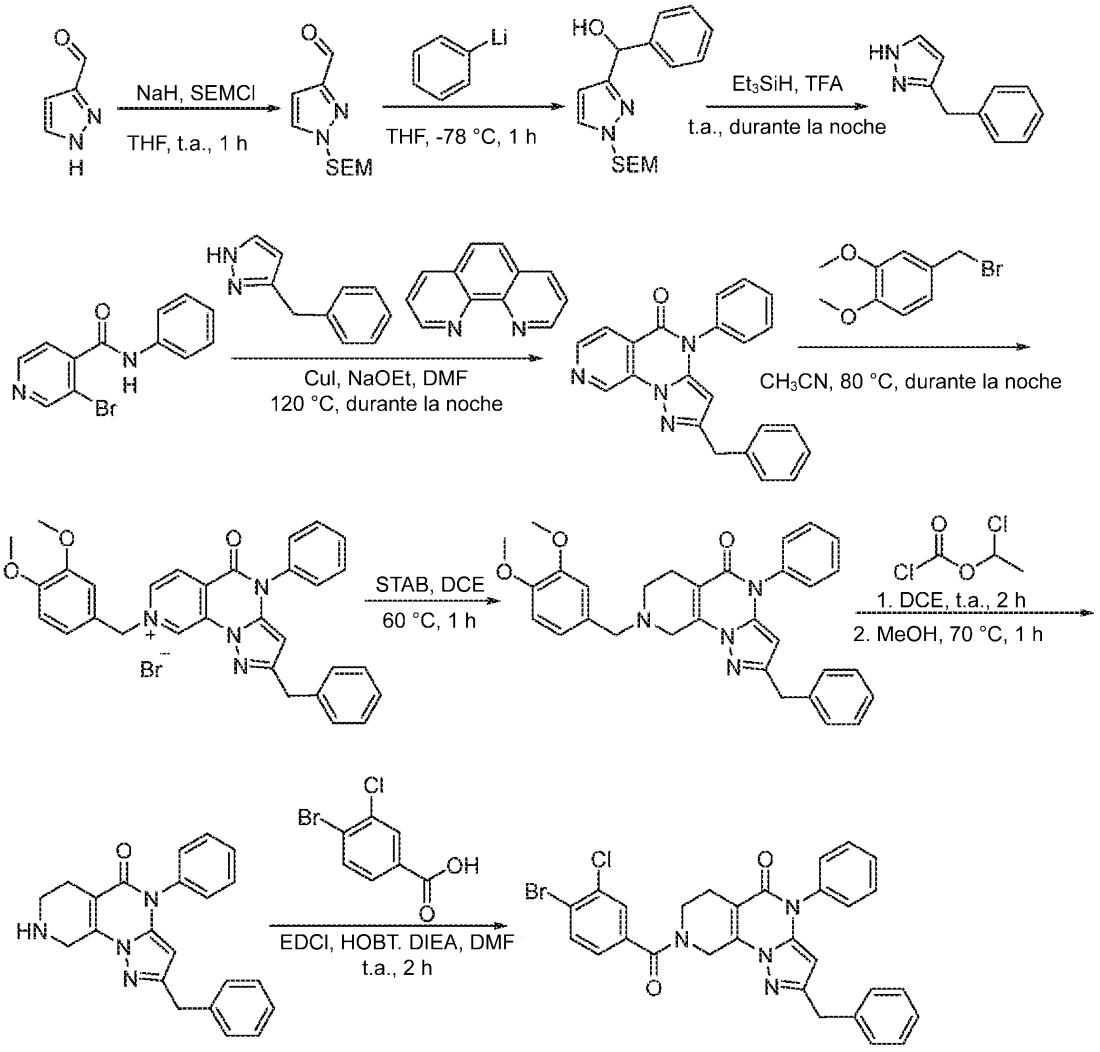
12-(4-bromo-3-clorobenzoil)-5-metil-7-fenil-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-ona (**10**)



El Compuesto 10 se preparó como un sólido blancuzco de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 5 b) a f) al sustituir 4-metil-1H-pirazol por pirazol. LCMS (ESI, m/z): 497 $[M+H]^+$, RT: 2,473 min. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,92 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,67 (br, 1H), 7,56 (t, J = 9,2 Hz, 3H), 7,42 (s, 3H), 4,96-4,74 (m, 2H), 3,91-3,61 (m, 2H), 2,55 (s, 2H), 1,21 (s, 3H).

Ejemplo 11

4-bencil-12-(4-bromo-3-clorobenzoil)-7-fenil-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-ona (**11**)



Se añadió hidruro de sodio (3,14 g, 78,5 mmol, 1,89 eq., 60 % en aceite mineral) a una solución de 1H-pirazol-3-carbaldehído (4,00 g, 41,6 mmol, 1,00 eq.) en tetrahidrofurano (50 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 10 min a 0 °C. Se añadió cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo(7,63 g, 45,8 mmol, 1,10 por goteo. La mezcla se agitó durante 1 h a t.a. La reacción se inactivó con agua (100 ml). La mezcla se extrajo con EA (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 50 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro,

se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]pirazol-3-carbaldehído (7,60 g, 81 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI, m/z): 227 $[M+H]^+$, RT: 1,406 min.

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadió 1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]pirazol-3-carbaldehído (4,00 g, 17,6 mmol, 1,00 eq.) y tetrahidrofurano (40 ml) a t.a. A la mezcla anterior se añadió fenillitio (21,2 ml, 21,2 mmol, 1,20 eq., 1 M en THF) por goteo durante 10 min a -78 °C. La mezcla se agitó durante 3 h a t.a., y la reacción se inactivó con agua (50 ml). La mezcla se extrajo con EA (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 50 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con PE:EA (1:1) para proporcionar fenil(1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]pirazol-3-il)metanol (2,64 g, 49 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LCMS (ESI, m/z): 305 $[M+H]^+$, RT: 1,267 min.

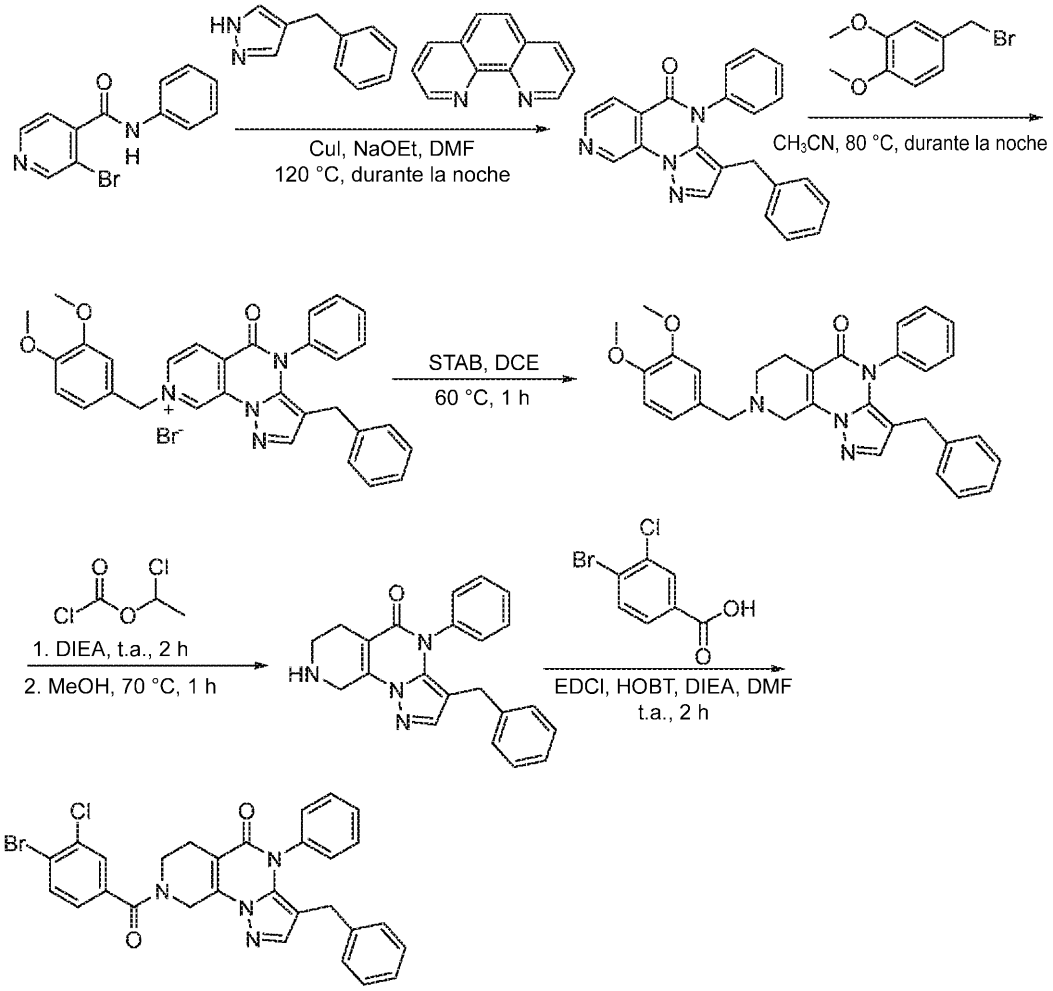
En un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadió fenil(1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]pirazol-3-il)metanol (2,60 g, 8,54 mmol, 1,00 eq.), trietilsilano (2,98 g, 25,6 mmol, 3,00 eq.) y ácido trifluoroacético (25 ml) a t.a. La mezcla se agitó durante la noche a t.a. y, después, se concentró a presión reducida. La reacción se inactivó con agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con EA (3

x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparatoria (sílice, EA) para proporcionar 3-bencil-1H-pirazol 1,25 g (bruto) como un sólido amarillo. LCMS (ESI, m/z): 159 $[M+H]^+$, RT: 0,588 min.

4-bencil-12-(4-bromo-3-clorobenzoil)-7-fenil-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-ona, compuesto 11, se preparó como un sólido blancuzco de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 5 b) a f) al sustituir 3-bencil-1H-pirazol por pirazol. LCMS (ESI, m/z): 573 $[M+H]^+$, RT: 2,737 min. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,74 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,57-7,44 (m, 3H), 7,41 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 7,33 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,28-7,17 (m, 4H), 5,26 (s, 1H), 5,12 (br, 2H) 3,94-3,60 (m, 4H), 2,73 (s, 2H).

Ejemplo 12

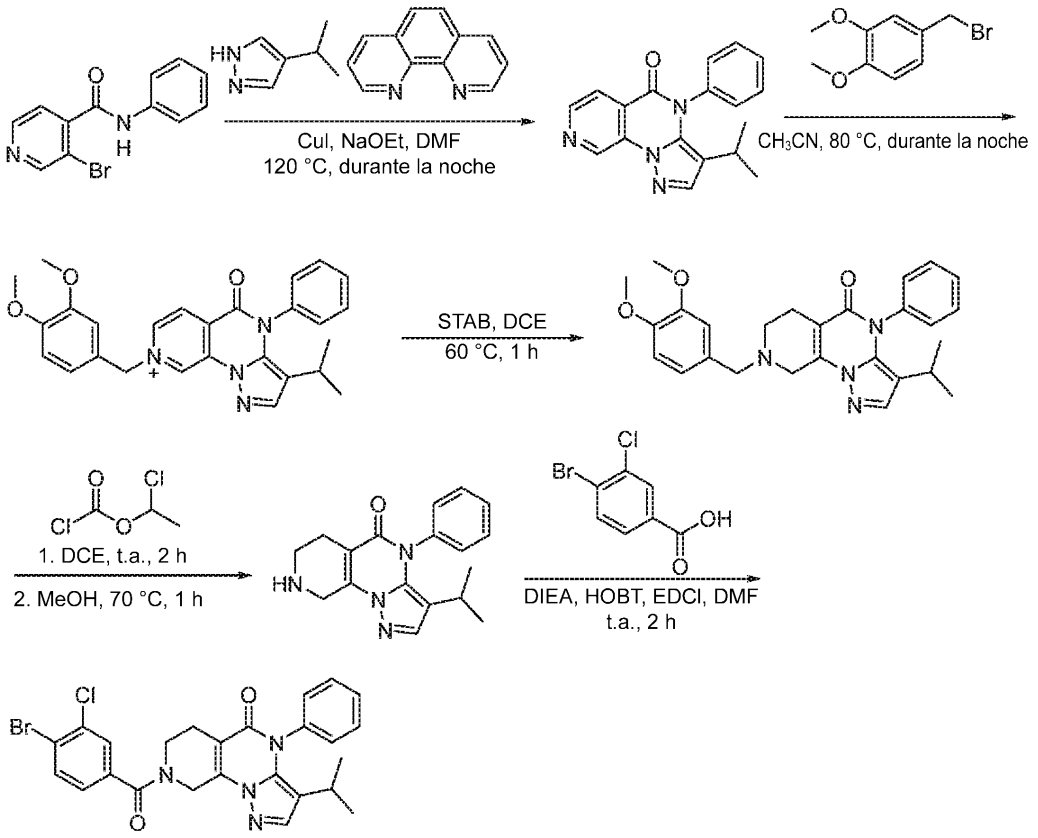
5-bencil-12-(4-bromo-3-clorobenzoil)-7-fenil-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-ona (**12**)



El Compuesto 12 se preparó como un sólido blanco de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 5 b) a f) al sustituir 4-bencil-1H-pirazol por pirazol. LCMS (ESI, m/z): 573 $[M+H]^+$, RT: 1,734 min. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,92 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 19,2 Hz, 1H), 7,60-7,40 (m, 5H), 7,33 -7,29 (m, 2H), 7,18-7,10 (m, 3H), 6,79-6,72 (m, 2H), 4,98-4,76 (m, 2H), 3,91-3,61 (m, 2H), 2,93 (d, J = 14,8 Hz, 2H), 2,56 (s, 2H).

Ejemplo 13

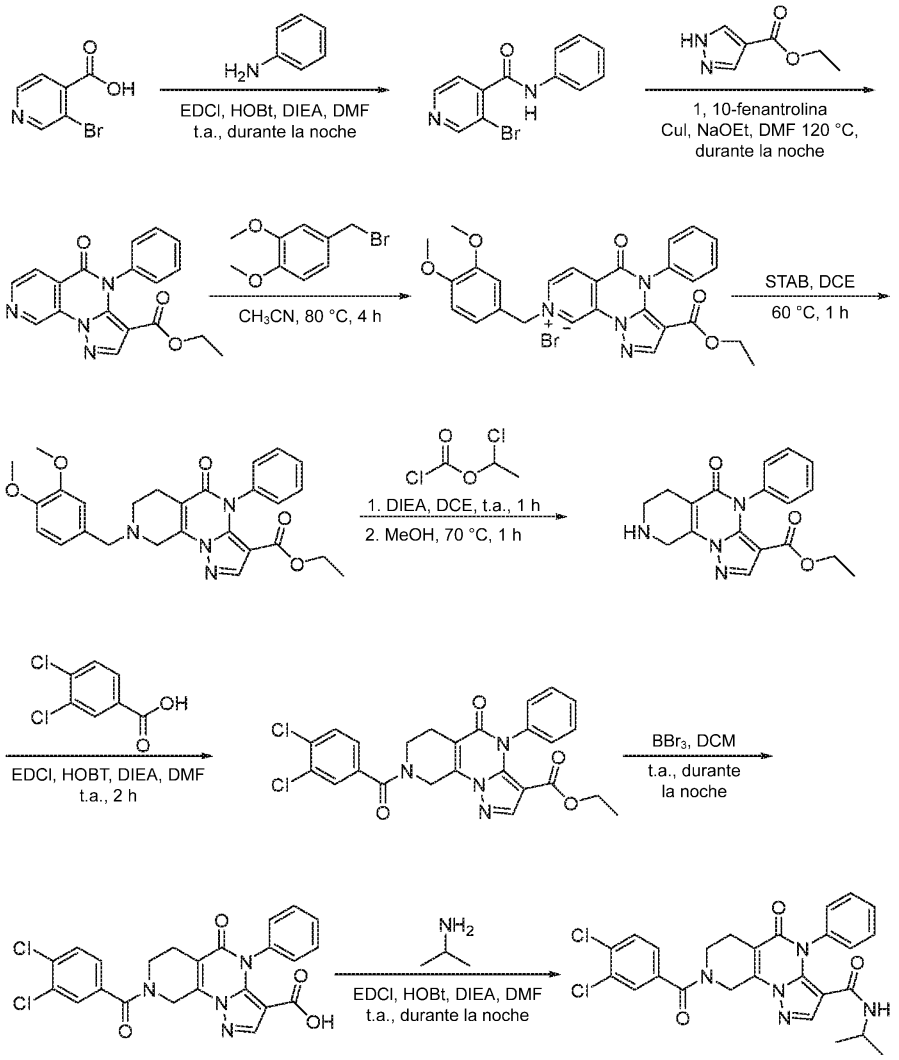
12-(4-bromo-3-clorobenzoil)-5-isopropil-7-fenil-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-ona (**13**)



El Compuesto 13 se preparó como un sólido blanco de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 5 b) a f) al sustituir 4-isopropil-1H-pirazol por pirazol. LCMS (ESI, m/z): 525 [M+H]+, RT: 1,659 min. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,92 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,85-7,77 (m, 2H), 7,57 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 7,45 (s, 3H), 4,95-4,73 (m, 2H), 3,90-3,60 (m, 2H), 2,54 (s, 2H), 1,42 (br, 1H), 0,83 (d, J = 7,2 Hz, 6H).

Ejemplo 14

12-(3,4-diclorobenzoil)-N-isopropil-8-oxo-7-fenil-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trieno-5-carboxamida (**16**)



3-bromo-N-fenilpiridin-4-carboxamida: Una solución de ácido 3-bromopiridina-4-carboxílico (20,0 g, 99,0 mmol, 1,00 eq.), anilina (10,1 g, 108 mmol, 1,10 eq.), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (22,8 g, 118 mmol, 1,20 eq.), 1-hidroxibenzotriazol

(16,1 g, 118 mmol, 1,20 eq.) y N,N-diisopropiletilamina (38,4 g, 297 mmol, 3,00 eq.) en N,N-dimetilformamida (200 ml) se agitó durante la noche a t.a. La reacción se inactivó con agua (200 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 500 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (3 x 200 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con éter de petróleo: acetato de etilo (1:1) para proporcionar 3-bromo-N-fenilpiridina-4-carboxamida (21,7 g, 79 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. LCMS (ESI, *m/z*): 277 $[M+H]^+$.

8-oxo-7-fenil-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5,10,12-pentaen-5-carboxilato de etilo: Una mezcla de 3-bromo-N-fenilpiridina-4-carboxamida (3,00 g, 10,8 mmol, 1,00 eq.), 1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (1,59 g, 11,4 mmol, 1,05 eq.), yoduro cuproso (0,412 g, 2,16 mmol, 0,20 eq.), 1,10-fenantrolina (0,390 g, 2,165 mmol, 0,20 eq.), etóxido de sodio (2,21 g, 32,5 mmol, 3,00 eq.) y N,N-dimetilformamida (30 ml) se agitó durante la noche a 120 °C en atmósfera de oxígeno. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (500 ml), se lavó con agua (4 x 50 ml) y cloruro de sodio saturado (1 x 50 ml), se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con éter

de petróleo: acetato de etilo (2: 1) para proporcionar 8-oxo-7-fenil-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5,10,12-pentaen-5-carboxilato de etilo (620 mg, 17 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI, *m/z*): 335 $[M+H]^+$.

Bromuro de 12-[(3,4-dimetoxifenil)metil]-5-(etoxicarbonil)-8-oxo-7-fenil-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5,10,12-pentaen-12-io: Una mezcla de 8-oxo-7-fenil-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5,10,12-pentaen-5-carboxilato de etilo (620 mg, 1,85 mmol, 1,00 eq.), acetonitrilo (10 ml) y 4-(bromometil)-1,2-dimetoxibenceno (514 mg, 2,22 mmol, 1,20 eq.) se agitó durante 4 h a 80 °C y se concentró a presión reducida para proporcionar bromuro de 12-[(3,4-dimetoxifenil)metil]-5-(etoxicarbonil)-8-oxo-7-fenil-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5,10,12-pentaen-12-io (1,04 g, bruto) como un sólido amarillo. LCMS (ESI, *m/z*): 485 $[M-Br]^+$.

12-[(3,4-dimetoxifenil)metil]-8-oxo-7-fenil-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trieno-5-carboxilato de etilo: Una mezcla de bromuro de 12-[(3,4-dimetoxifenil)metil]-5-(etoxicarbonil)-8-oxo-7-fenil-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5,10,12-pentaen-12-io (1,04 g, 1,84 mmol, 1,00 eq.), 1,2-dicloroetano (20 ml) y triacetoxiborohidruro de sodio (1,95 g, 9,20 mmol, 5,00 eq.) se agitó durante 1 h a

60 °C. La reacción se inactivó con agua (50 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (3 x 200 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con éter de petróleo: acetato de etilo (1:1) para proporcionar 12-[(3,4-dimetoxifenil)metil]-8-oxo-7-fenil-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trieno-5-carboxilato de etilo (0,730 g, 81 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. LCMS (ESI, *m/z*): 489 $[M+H]^+$.

8-oxo-7-fenil-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trieno-5-carboxilato de etilo: Una mezcla de 12-[(3,4-dimetoxifenil)metil]-8-oxo-7-fenil-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trieno-5-carboxilato de etilo (730 mg, 1,49 mmol, 1,00 eq.), 1,2-dicloroetano (10 ml), N,N-diisopropiletilamina (386 mg, 2,99 mmol, 2,00 eq.) y cloroformiato de cloroetilo (256 mg, 1,793 mmol, 1,20 eq.) se agitó durante 1 h a t.a. La mezcla se concentró a presión reducida y, después, se añadió metanol (10 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora a 70 °C y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice y se eluyó con diclorometano:metanol (10:1) para proporcionar 8-oxo-7-fenil-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-

1(9),3,5-trieno-5-carboxilato de etilo (630 mg, bruto) como un sólido amarillo marrón. LCMS (ESI, *m/z*): 339 $[M+H]^+$.

12-(3,4-diclorobenzoil)-8-oxo-7-fenil-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trieno-5-carboxilato de etilo: Una mezcla de ácido 3,4-diclorobenzoico (508 mg, 2,66 mmol, 1,50 eq.), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (510 mg, 2,66 mmol, 1,50 eq.), 1-hidroxibenzotrizol (359 mg, 2,66 mmol, 1,50 eq.), N,N-dimetilformamida (10 ml), N,N-diisopropiletilamina (688 mg, 5,32 mmol, 3,00 eq.) y 8-oxo-7-fenil-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trieno-5-carboxilato de etilo (600 mg, 1,77 mmol, 1,00 eq.) se agitó durante 2 h a t.a. La mezcla se inactivó con agua (50 ml) y después se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (3 x 50 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con éter de petróleo: acetato de etilo (1:1) para proporcionar 12-(3,4-diclorobenzoil)-8-oxo-7-fenil-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trieno-5-carboxilato de etilo (650 mg, 72 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. LCMS (ESI, *m/z*): 511 $[M+H]^+$.

Ácido 12-(3,4-diclorobenzoil)-8-oxo-7-fenil-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trieno-5-carboxílico: Una mezcla de 12-(3,4-

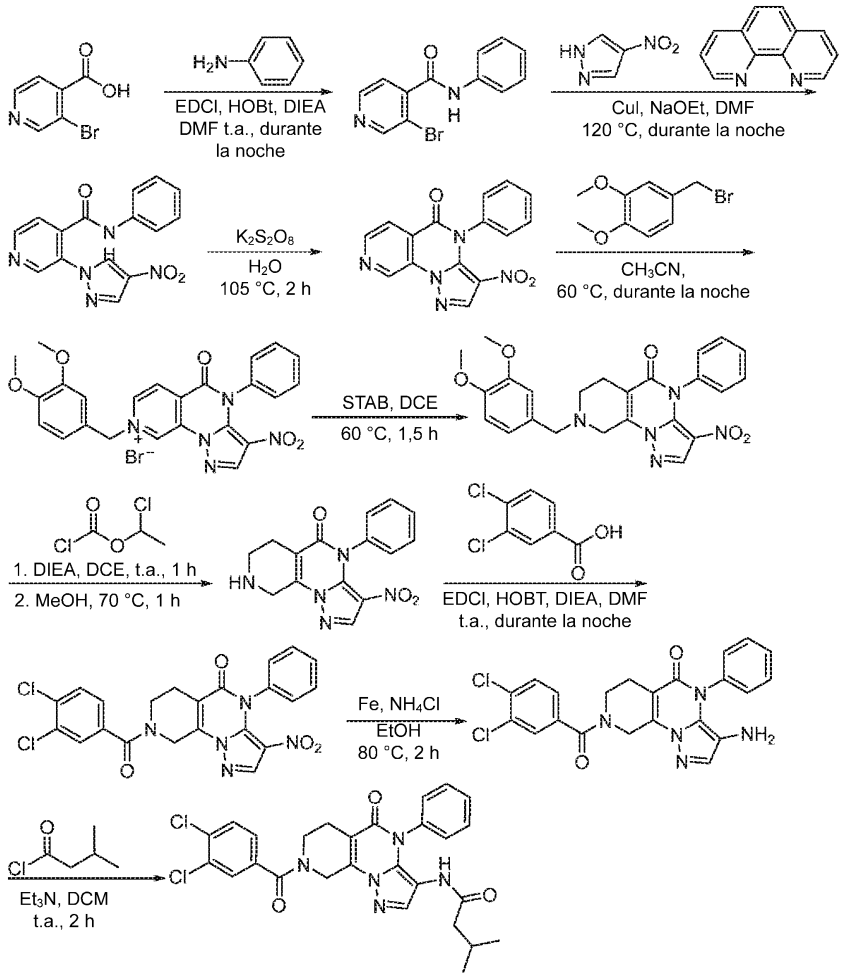
diclorobenzoil)-8-oxo-7-fenil-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trieno-5-carboxilato (400 mg, 0,704 mmol, 1,00 eq.), diclorometano (5,0 ml) y tribromuro de boro (5,0 ml) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se inactivó con agua helada (30 ml) a 0 °C y después se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (3 x 30 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar ácido 12-(3,4-diclorobenzoil)-8-oxo-7-fenil-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trieno-5-carboxílico (190 mg, bruto) como un sólido blanco. LCMS (ESI, *m/z*): 483 $[M+H]^+$.

12-(3,4-diclorobenzoil)-N-isopropil-8-oxo-7-fenil-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trieno-5-carboxamida: Una mezcla de ácido 12-(3,4-diclorobenzoil)-8-oxo-7-fenil-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trieno-5-carboxílico (190 mg, 0,393 mmol, 1,00 eq.), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (30,2 mg, 0,511 mmol, 1,30 eq.), 1-hidroxibenzotrizol (69,0 mg, 0,511 mmol, 1,30 eq.), N,N-dimetilformamida (5,00 ml), N,N-diisopropiletilamina (254 mg, 1,96 mmol, 5,00 eq.) e isopropilamina (69,7 mg, 1,18 mmol, 3,00 eq.) se agitó toda la noche a t.a. La reacción se inactivó con agua (50 ml) y después se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las

capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (3 x 50 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparatoria (éter de petróleo: acetato de etilo = 1:10) para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se purificó por HPLC preparatoria con las siguientes condiciones: Columna: Columna XBridge Prep C_{18} OBD, 19 × 150 mm 5 µm; Fase móvil A: Agua (10 mmol/l NH_4HCO_3+0,1 % $NH_3.H_2O$), Fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 ml/min; Gradiente: 35 % de B a 55 % de B en 7 min para proporcionar 12-(3,4-diclorobenzoil)-N-isopropil-8-oxo-7-fenil-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trieno-5-carboxamida (28,4 mg, 14 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI, *m/z*): 524 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,87 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,60-7,47 (m, 4H), 7,42-7,30 (m, 3H), 5,33-4,61 (m, 3H), 4,21-3,52 (m, 3H), 3,08-2,45 (m, 2H), 0,88 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H).

Ejemplo 15

N-[12-(3,4-diclorobenzoil)-8-oxo-7-fenil-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-5-il]-3-metilbutanamida (**17**)



3-bromo-N-fenilpiridin-4-carboxamida: Una solución de ácido 3-bromopiridina-4-carboxílico (20,0 g, 99,0 mmol, 1,00 eq.), anilina (10,1 g, 108 mmol, 1,10 eq.), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (22,8 g, 118 mmol, 1,20 eq.), 1-hidroxibenzotriazol (16,1 g, 118 mmol, 1,20 eq.) y N,N-diisopropiletilamina (38,4 g, 297 mmol, 3,00 eq.) en N,N-dimetilformamida (200 ml) se agitó durante la noche a t.a. La reacción se inactivó con agua (200 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 500 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (3 x 200 ml), se secaron en sulfato de

sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con éter de petróleo: acetato de etilo (1:1) para proporcionar 3-bromo-N-fenilpiridina-4-carboxamida (21,7 g, 79 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. LCMS (ESI, *m/z*): 277 $[M+H]^+$.

3-(4-nitropirazol-1-il)-N-fenilpiridina-4-carboxamida: Un matraz de 3 cuellos y fondo redondo de 500 ml se cargó con 3-bromo-N-fenilpiridina-4-carboxamida (10,0 g, 36,1 mmol, 1,00 eq.), 4-nitropirazol (4,90 g, 43,3 mmol, 1,20 eq.), yoduro cuproso (1,37 g, 7,22 mmol, 0,200 eq.), 1,10-fenantrolina (1,30 g, 7,22 mmol, 0,200 eq.), N,N-dimetilformamida (150 ml) y etóxido de sodio (7,37 g, 108 mmol, 3,00 eq.). La mezcla se agitó durante la noche a 120 °C en atmósfera de oxígeno y, después, se concentró a presión reducida. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (800 ml), se lavó con agua (3 x 100 ml), se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con éter de petróleo: acetato de etilo (1:4) para proporcionar 3-(4-nitropirazol-1-il)-N-fenilpiridina-4-carboxamida (7,00 g, 63 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. LCMS (ESI, *m/z*): 310 $[M+H]^+$.

5-nitro-7-fenil-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5,10,12-pentaen-8-ona: Un frasco vial de 40 ml se cargó con 3-(4-

nitropirazol-1-il)-N-fenilpiridina-4-carboxamida (5,00 g, 16,2 mmol, 1,00 eq.), agua (100 ml) y persulfato de potasio (8,74 g, 32,3 mmol, 2,00 eq.). La mezcla se agitó durante 2 horas a 105 °C, y se enfrió hasta temperatura ambiente. El valor del pH de la mezcla se basificó hasta 9 con solución saturada de bicarbonato de sodio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 300 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (3 x 200 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con éter de petróleo: acetato de etilo (1:1) para proporcionar 5-nitro-7-fenil-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5,10,12-pentaen-8-ona (1,55 g, 31 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LCMS (ESI, *m/z*): 308 $[M+H]^+$.

Bromuro de 12-[(3,4-dimetoxifenil)metil]-5-nitro-8-oxo-7-fenil-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5,10,12-pentaen-12-io: A un frasco vial de 40 ml se añadió 5-nitro-7-fenil-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5,10,12-pentaen-8-ona (1,55 g, 5,05 mmol, 1,00 eq.), acetonitrilo (20 ml) y 4-(bromometil)-1,2-dimetoxibenceno(1,61 g, 6,96 mmol, 1,38 eq.). La mezcla se agitó durante la noche a 60 °C y, después, se concentró a presión reducida para proporcionar bromuro de 12-[(3,4-dimetoxifenil)metil]-5-nitro-8-oxo-7-fenil-2,3,7,12-

tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5,10,12-pentaen-12-io(2,25 g, bruto) como un sólido amarillo claro, que se usó directamente para la siguiente etapa. LCMS (ESI, *m/z*): 458 $[M]^+$

12-[(3,4-dimetoxifenil)metil]-5-nitro-7-fenil-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-ona: Un frasco vial de 100 ml se cargó con bromuro de 12-[(3,4-dimetoxifenil)metil]-5-nitro-8-oxo-7-fenil-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5,10,12-pentaen-12-io(2,25 g, 4,18 mmol, 1,00 eq.), 1,2-dicloroetano (20 ml) y triacetoxiborohidruro de sodio (5,31 g, 25,1 mmol, 5,99 eq.). La mezcla se agitó durante 1,5 h a 60 °C. La reacción se inactivó con agua (40 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (3 x 50 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con éter de petróleo: acetato de etilo (1:1) para proporcionar 12-[(3,4-dimetoxifenil)metil]-5-nitro-7-fenil-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-ona (1,50 g, 78 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI, *m/z*): 484 $[M+Na]^+$

5-nitro-7-fenil-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-

ona: Un frasco vial de 40 ml se cargó con 12-[(3,4-dimetoxifenil)metil]-5-nitro-7-fenil-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-ona (1,50 g, 3,25 mmol, 1,00 eq.), 1,2-dicloroetano (15 ml), N,N-diisopropiletilamina (0,630 g, 4,88 mmol, 1,50 eq.) y cloroformiato de cloroetilo (0,510 g, 3,58 mmol, 1,10 eq.). La mezcla se agitó durante 1 hora a t.a. y, después se concentró a presión reducida. Se añadió metanol (15 ml). La mezcla se agitó durante 1 h a 70 °C y se concentró a presión reducida para proporcionar 5-nitro-7-fenil-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-ona (1,70 g, bruto) como un sólido marrón. LCMS (ESI, *m/z*): 312 $[M+H]^+$.

12-(3,4-diclorobenzoil)-5-nitro-7-fenil-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-ona: Un frasco vial de 40 ml se cargó con ácido 3,4-diclorobenzoico (704 mg, 3,68 mmol, 1,50 eq.), N,N-dimetilformamida (12 ml), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (706 mg, 3,69 mmol, 1,50 eq.), 1-hidroxibenzotriazol (498 mg, 3,69 mmol, 1,50 eq.), N,N-diisopropiletilamina (952 mg, 7,37 mmol, 3,00 eq.) y 5-nitro-7-fenil-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-ona (765 mg, 2,46 mmol, 1,00 eq.). La solución se agitó durante la noche a t.a., y la reacción se inactivó con agua (50 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3

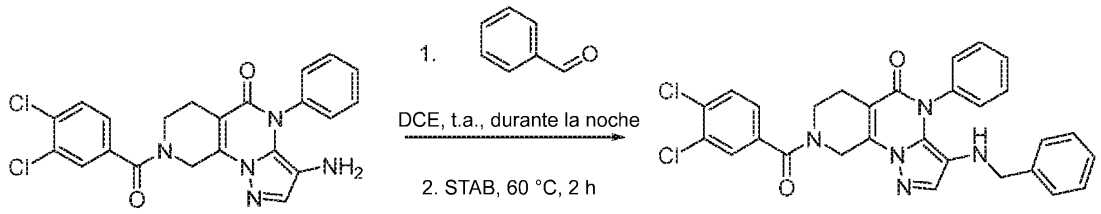
x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (3 x 50 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con éter de petróleo: acetato de etilo (1:1) para proporcionar 12-(3,4-diclorobenzoil)-5-nitro-7-fenil-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-ona (600 mg, 50 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. LCMS (ESI, *m/z*): 484 $[M+H]^+$.

5-amino-12-(3,4-diclorobenzoil)-7-fenil-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-ona: Un frasco vial de 40 ml se cargó con 12-(3,4-diclorobenzoil)-5-nitro-7-fenil-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-ona (600 mg, 1,24 mmol, 1,00 eq.), hierro (692 mg, 12,4 mmol, 10,0 eq.), cloruro de amonio (663 mg, 12,4 mmol, 10,0 eq.), etanol (10 ml) y agua (2 ml). La mezcla se agitó durante 2 h a 80 °C. Los sólidos se filtraron, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con diclorometano:metanol (10:1) para proporcionar 5-amino-12-(3,4-diclorobenzoil)-7-fenil-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-ona (290 mg, 52 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LCMS (ESI, *m/z*): 454 $[M+H]^+$.

N-[12-(3,4-diclorobenzoil)-8-oxo-7-fenil-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-5-il]-3-metilbutanamida: A una solución agitada de 5-amino-12-(3,4-diclorobenzoil)-7-fenil-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-ona (120 mg, 0,264 mmol, 1,00 eq.) y trietilamina (80,2 mg, 0,792 mmol, 3,00 eq.) en diclorometano (5,00 ml) se añadió cloruro de 3-metilbutanoilo (38,22 mg, 0,317 mmol, 1,20 eq.) por goteo a 0 °C. La mezcla se agitó durante 2 horas a t.a. y, después se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por HPLC preparatoria con las siguientes condiciones: Columna: Columna C_{18} XBridge Prep OBD, 19 x 250 mm, 5 µm; Fase móvil A: Agua (10 mmol/l NH_4HCO_3+0,1 % $NH_3.H_2O$), Fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 60 ml/min; Gradiente: 45 % de B a 65 % de B en 7 min para proporcionar N-[12-(3,4-diclorobenzoil)-8-oxo-7-fenil-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-5-il]-3-metilbutanamida (90,9 mg, 64 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. LCMS (ESI, m/z): 538 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,19 (m, 1H), 7,86-7,72 (m, 3H), 7,57-7,47 (m, 4H), 7,25 (m, 2H), 4,99-4,77 (m, 2H), 3,92-3,61 (m, 2H), 2,56 (m, 2H), 1,68 (m, 1H), 1,38 (m, 2H), 0,74 (d, J = 5,6 Hz, 6H).

Ejemplo 16

5-(bencilamino)-12-(3,4-diclorobenzoil)-7-fenil-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-ona (**18**)

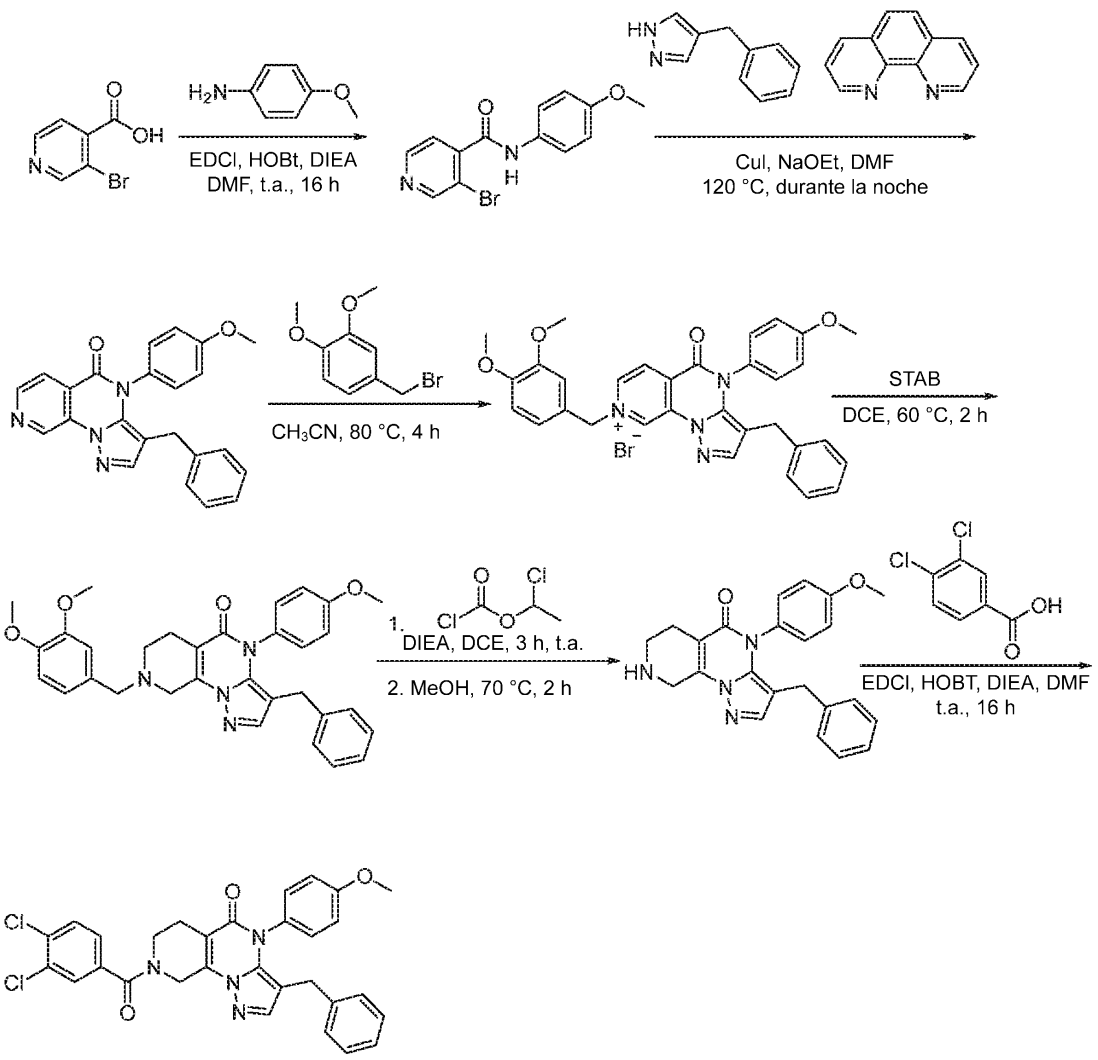


Un matraz de fondo redondo de 40 ml se cargó con 5-amino-12-(3,4-diclorobenzoil)-7-fenil-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-ona (150 mg, 0,330 mmol, 1,00 eq.), benzaldehído (42,1 mg, 0,396 mmol, 1,20 eq.) y 1,2-dicloroetano (5 ml) a t.a. La mezcla se agitó durante la noche a t.a. Después se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (420 mg, 1,98 mmol, 6,00 eq.). La mezcla se agitó durante 2 h a 60 °C, y la reacción se inactivó con agua (10 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 40 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (3 x 50 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó por HPLC preparatoria con las siguientes condiciones: Columna: Columna XBridge Shield RP_{18} OBD, 19 x 250 mm, 5 µm; Fase móvil A: Agua (10 mmol/l NH_4HCO_3), Fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo:

25 ml/min; Gradiente: 36 % de B a 56 % de B en 7 min para proporcionar 5-(bencilamino)-12-(3,4-diclorobenzoil)-7-fenil-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-ona (31,5 mg, 18 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LCMS (ESI, *m/z*): 544 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,78 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,64-7,44 (m, 7H), 7,22-7,17 (m, 3H), 6,96 (m, 2H), 4,93-4,55 (m, 2H), 3,76-3,59 (m, 4H), 2,54 (s, 2H), 2,30 (m, 1H).

Ejemplo 17

5-bencil-12-(3,4-diclorobenzoil)-7-(4-metoxifenil)-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-ona (**24**)



3-bromo-N-(4-metoxifenil)piridin-4-carboxamida: A una solución agitada de ácido 3-bromopiridina-4-carboxílico (24,6 g, 122 mmol, 1,50 eq.) y 1-hidroxibenzotriazol (16,5 g, 122 mmol, 1,50 eq.) en N,N-dimetilformamida (120 ml) se añadieron clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (23,4 g, 122 mmol, 1,50 eq.) y diisopropiletilamina (31,5 g, 244 mmol, 3,00 eq.). La mezcla se agitó durante 30 h a t.a. Después, se añadió 4-metoxianilina (10,0 g, 81,2 mmol, 1,00 eq.). La mezcla se agitó durante 16 h a t.a., y la reacción se inactivó con agua

(600 ml). Los sólidos se recolectaron por filtración y se secaron para proporcionar 3-bromo-N-(4-metoxifenil)piridina-4-carboxamida (15,0 g, 60 % de rendimiento) como un sólido azul claro. LCMS (ESI, m/z): 307 $[M+H]^+$.

5-bencil-7-(4-metoxifenil)-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5,10,12-pentaen-8-ona: A una solución agitada de 3-bromo-N-(4-metoxifenil)piridin-4-carboxamida (1,50 g, 4,89 mmol, 1,00 eq.) y 4-bencil-1H-pirazol (0,850 g, 5,37 mmol, 1,10 eq.) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se añadieron 1,10-fenantrolina (0,350 g, 1,94 mmol, 0,40 eq.), yoduro cuproso (0,280 g, 1,47 mmol, 0,30 eq.) y etóxido de sodio (1,00 g, 14,6 mmol, 3,00 eq.) a t.a. en atmósfera de oxígeno. La solución se agitó durante la noche a 120 °C, y la reacción se inactivó con agua (100 ml). Los sólidos se recolectaron por filtración. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con éter de petróleo:acetato de etilo (3:2) para proporcionar 5-bencil-7-(4-metoxifenil)-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5,10,12-pentaen-8-ona (340 mg, 18 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LCMS (ESI, m/z): 383 $[M+H]^+$.

Bromuro de 3-bencil-8-(3,4-dimetoxibenzil)-4-(4-metoxifenil)-5-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirido[4,3-e]pirimidin-8-io: A una solución agitada de 5-bencil-7-(4-metoxifenil)-2,3,7,12-

tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5,10,12-pentaen-8-ona (340 mg, 0,890 mmol, 1,00 eq.) en acetonitrilo (10 ml) se añadió 4-(bromometil)-1,2-dimetoxibenceno (308 mg, 1,33 mmol, 1,50 eq.) a t.a. en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó durante 4 h a 80 °C y se concentró a presión reducida para proporcionar bromuro de 3-bencil-8-(3,4-dimetoxibenzil)-4-(4-metoxifenil)-5-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirido[4,3-e]pirimidin-8-io (420 mg, bruto) como un sólido amarillo oscuro. LCMS (ESI, m/z): 533 $[M-Br]^+$.

5-bencil-12-[(3,4-dimetoxifenil)metil]-7-(4-metoxifenil)-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-ona: A una solución agitada de bromuro de 3-bencil-8-(3,4-dimetoxibenzil)-4-(4-metoxifenil)-5-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirido[4,3-e]pirimidin-8-io (420 mg, 0,684 mmol, 1,00 eq.) en dicloroetano (10 ml) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (500 mg, 2,36 mmol, 3,45 eq.) en porciones a t.a. en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó durante 2 h a 60 °C, y la reacción se inactivó con agua (20 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (3 x 20 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con éter de petróleo:acetato de etilo (2:3) para proporcionar 5-

bencil-12-[(3,4-dimetoxifenil)metil]-7-(4-metoxifenil)-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-ona (320 mg, 87 % de rendimiento) como un sólido amarillo marrón. LCMS (ESI, m/z): 537 $[M+H]^+$.

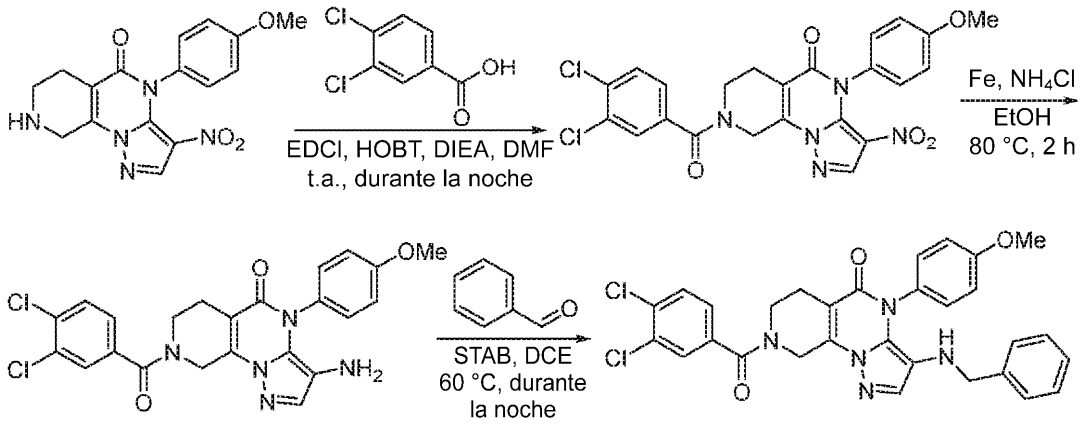
5-bencil-7-(4-metoxifenil)-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-ona: A una solución agitada de 5-bencil-12-[(3,4-dimetoxifenil)metil]-7-(4-metoxifenil)-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-ona (320 mg, 0,596 mmol, 1,00 eq.) y N,N-diisopropiletilamina (154 mg, 1,19 mmol, 2,00 eq.) en dicloroetano (10 ml) se añadió cloroformiato de cloroetilo (170 mg, 1,19 mmol, 2,00 eq.) por goteo a 0 °C. La mezcla se agitó durante 3 horas a t.a. y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol 10 ml). La mezcla se agitó durante 2 h adicionales a 70 °C y, después, se concentró a presión reducida para producir 5-bencil-7-(4-metoxifenil)-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-ona (170 mg, bruto) como un sólido marrón claro. LCMS (ESI, m/z): 387 $[M+H]^+$.

5-bencil-12-(3,4-diclorobenzoil)-7-(4-metoxifenil)-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-ona: A una solución agitada de ácido 3,4-diclorobenzoico (126 mg, 0,670 mmol, 1,52 eq.) y N,N-diisopropiletilamina

(142 mg, 1,10 mmol, 2,50 eq.) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadió hidrocloruro de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (92,8 mg, 0,484 mmol, 1,10 eq.) y 1-hidroxibenzotriazol (65,4 mg, 0,484 mmol, 1,10 eq.). La mezcla se agitó durante 30 h a t.a. Después, se añadió 5-bencil-7-(4-metoxifenil)-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-ona (170 mg, 0,440 mmol, 1,00 eq.). La mezcla se agitó durante 16 h a t.a., y la reacción se inactivó con agua (50 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (3 x50 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó por HPLC preparatoria con las siguientes condiciones: (Columna: XBridge Prep OBD C_{18}, 19 x 250 mm, 5 µm; Fase móvil A: Agua (10 mmol/l NH_4HCO_3+0,1 % $NH_3.H_2O$), Fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 ml/min; Gradiente: 61 % de B a 71 % de B en 12 min para proporcionar 5-bencil-12-(3,4-diclorobenzoil)-7-(4-metoxifenil)-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-ona (74,0 mg, 30 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. LCMS (ESI, m/z): 559 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,64 (s, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,44-7,35 (m, 2H), 7,22-7,10 (m, 5H), 6,93-6,88 (m, 2H), 6,80 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 5,14 (m, 2H), 4,01 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,76 (m, 1H), 3,11 (s, 2H), 2,76 (m, 2H).

Ejemplo 18

5-(bencilamino)-12-(3,4-diclorobenzoil)-7-(4-metoxifenil)-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-ona (**25**)



12-(3,4-diclorobenzoil)-7-(4-metoxifenil)-5-nitro-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-ona: Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con 7-(4-metoxifenil)-5-nitro-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-ona (2,90 g, 8,50 mmol, 1,00 eq., preparado de acuerdo con los procedimientos de PH-ALO-BS5E-044), ácido 3,4-diclorobenzoico (1,95 g, 10,2 mmol, 1,20 eq.), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (1,95 g, 10,2 mmol, 1,20 eq.), 1-hidroxibenzotriazol (1,38 g, 10,2 mmol, 1,20 eq.), N,N-diisopropiletilamina (3,29 g, 25,5 mmol, 3,00 eq.) y N,N-dimetilformamida (30 ml). La mezcla se agitó durante la noche a t.a., y la reacción se

inactivó con agua (100 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (2 x 50 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con éter de petróleo: acetato de etilo (1:1) para proporcionar 12-(3,4-diclorobenzoil)-7-(4-metoxifenil)-5-nitro-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-ona (1,90 g, 43 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. LCMS (ESI, *m/z*): 514 $[M+H]^+$.

12-(3,4-diclorobenzoil)-7-(4-metoxifenil)-5-nitro-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-ona: Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con 12-(3,4-diclorobenzoil)-7-(4-metoxifenil)-5-nitro-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-ona (1,90 g, 3,70 mmol, 1,00 eq.), hierro (2,06 g, 36,9 mmol, 10,0 eq.), cloruro de amonio (1,98 g, 36,9 mmol, 10,0 eq.), etanol (20 ml) y agua (4 ml) a t.a. La mezcla se agitó durante 2 h a 80 °C. Los sólidos se separaron por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con diclorometano:metanol (10:1) para proporcionar 5-amino-12-(3,4-diclorobenzoil)-7-(4-metoxifenil)-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-

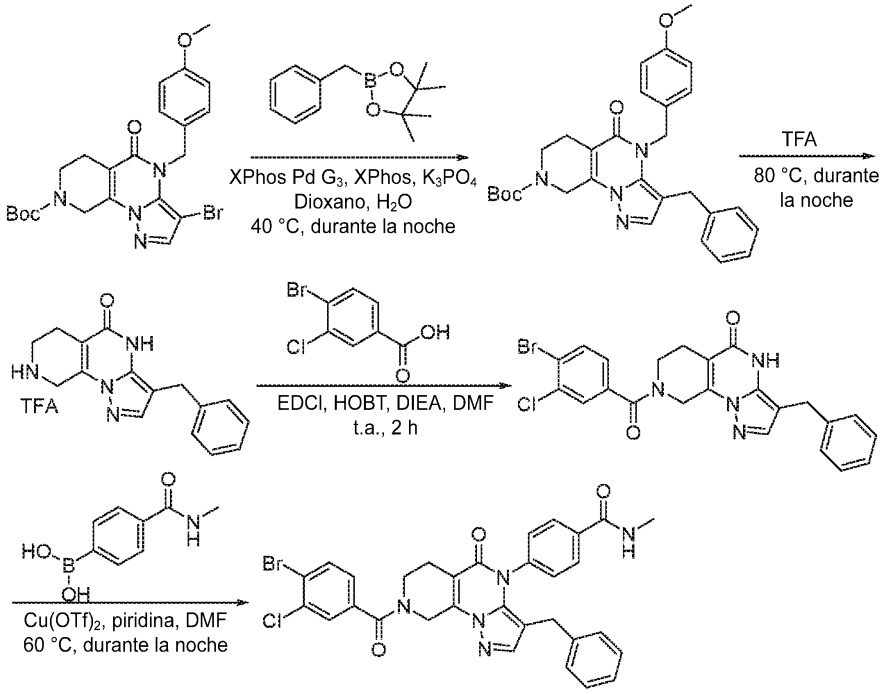
ona (1,50 g, 84 % de rendimiento) como un sólido marrón claro. LCMS (ESI, *m/z*): 484 $[M+H]^+$.

5-(bencilamino)-12-(3,4-diclorobenzoil)-7-(4-metoxifenil)-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-ona: Un matraz de fondo redondo de 40 ml se cargó con 5-amino-12-(3,4-diclorobenzoil)-7-(4-metoxifenil)2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-ona (150 mg, 0,310 mmol, 1,00 eq.), benzaldehído (39,4 mg, 0,372 mmol, 1,20 eq.) y 1,2-dicloroetano 4,00 ml) a t.a. La mezcla se agitó durante 2 h a t.a. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (394 mg, 1,86 mmol, 6,00 eq.). La mezcla se agitó durante la noche a 60 °C, y la reacción se inactivó con agua (10 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 40 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (2 x 20 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparatoria con las siguientes condiciones, Columna: Prep XBridge C_{18} OBD, 19 mm x 250 mm, 5 µm; Fase móvil A: Agua (10 mmol/l NH_4HCO_3+0,1 % $NH_3.H_2O$), Fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 ml/min; Gradiente: 46 % de B a 66 % de B en 7 min para proporcionar 5-(bencilamino)-12-(3,4-diclorobenzoil)-7-(4-metoxifenil)-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-ona (48,4 mg, 27 % de rendimiento) como un sólido amarillo

claro. LCMS (ESI, *m/z*): 574 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,79 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,64-7,54 (m, 2H), 7,36 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,24 (m, 3H), 7,09-7,00 (m, 4H), 4,93-4,71 (m, 2H), 4,00-3,50 (m, 7H), 2,54 (m, 2H), 2,30 (br s, 1H).

Ejemplo 19

4-[5-bencil-12-(4-bromo-3-clorobenzoil)-8-oxo-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-7-il]-N-metilbenzamida (**29**)



5-bencil-7-[(4-metoxifenil)metil]-8-oxo-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trieno-12-carboxilato de terc-butilo: Un matraz de fondo redondo de 250 ml se cargó con 5-bromo-7-[(4-metoxifenil)metil]-8-oxo-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trieno-12-carboxilato de terc-butilo (15,0 g, 30,6 mmol,

1,00 eq.), 2-bencil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano(10,7 g, 49,0 mmol, 1,60 eq.), 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenilo (1,46 g, 3,07 mmol, 0,10 eq.), metanosulfonato(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-i-propil-1,1'-bifenil)(2'-amino-1,1'-bifenil-2-il)paladio(II) (2,59 g, 3,07 mmol, 0,10 eq.), fosfato de potasio (19,5 g, 91,9 mmol, 3,00 eq.), 1,4-dioxano (120 ml) y agua (15 ml) a t.a. La mezcla se agitó durante la noche a 40 °C en atmósfera de nitrógeno, y la reacción se inactivó con agua (200 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (2 x 100 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con éter de petróleo: acetato de etilo (9: 1) para proporcionar 5-bencil-7-[(4-metoxifenil)metil]-8-oxo-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trieno-12-carboxilato de terc-butilo (10,8 g, 70 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. LCMS (ESI, *m/z*): 501 $[M+H]^+$.

Sal del ácido trifluoroacético de 5-bencil-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-ona: Un matraz de fondo redondo de 250 ml se cargó con 5-bencil-7-[(4-metoxifenil)metil]-8-oxo-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trieno-12-carboxilato de terc-butilo (10,8 g, 15,6 mmol, 1,00 eq.)

y ácido trifluoroacético (100 ml) a t.a. La mezcla se agitó durante la noche a 80 °C y se concentró a presión reducida para proporcionar sal del ácido trifluoroacético de 5-bencil-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-ona (9,10 g, bruto) como un aceite rojo. LCMS (ESI, *m/z*): 281 $[M-CF_3COOH+H]^+$.

5-bencil-12-(4-bromo-3-clorobenzoil)-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-ona: Un matraz de fondo redondo de 250 ml se cargó con sal de ácido trifluoroacético de 5-bencil-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-ona (9,10 g, 23,1 mmol, 1,00 eq.), ácido 4-bromo-3-clorobenzoico (9,17 g, 38,9 mmol, 1,68 eq.), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (9,33 g, 48,7 mmol, 2,11 eq.), 1-hidroxibenzotriazol (6,58 g, 48,7 mmol, 2,11 eq.), N,N-diisopropiletilamina (12,6 g, 97,4 mmol, 4,22 eq.) y N,N-dimetilformamida (10 ml) a t.a. La mezcla se agitó durante 2 h a t.a., y la reacción se inactivó con agua (100 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (2 x 100 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con acetato de etilo para proporcionar 5-bencil-12-(4-bromo-3-clorobenzoil)-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-

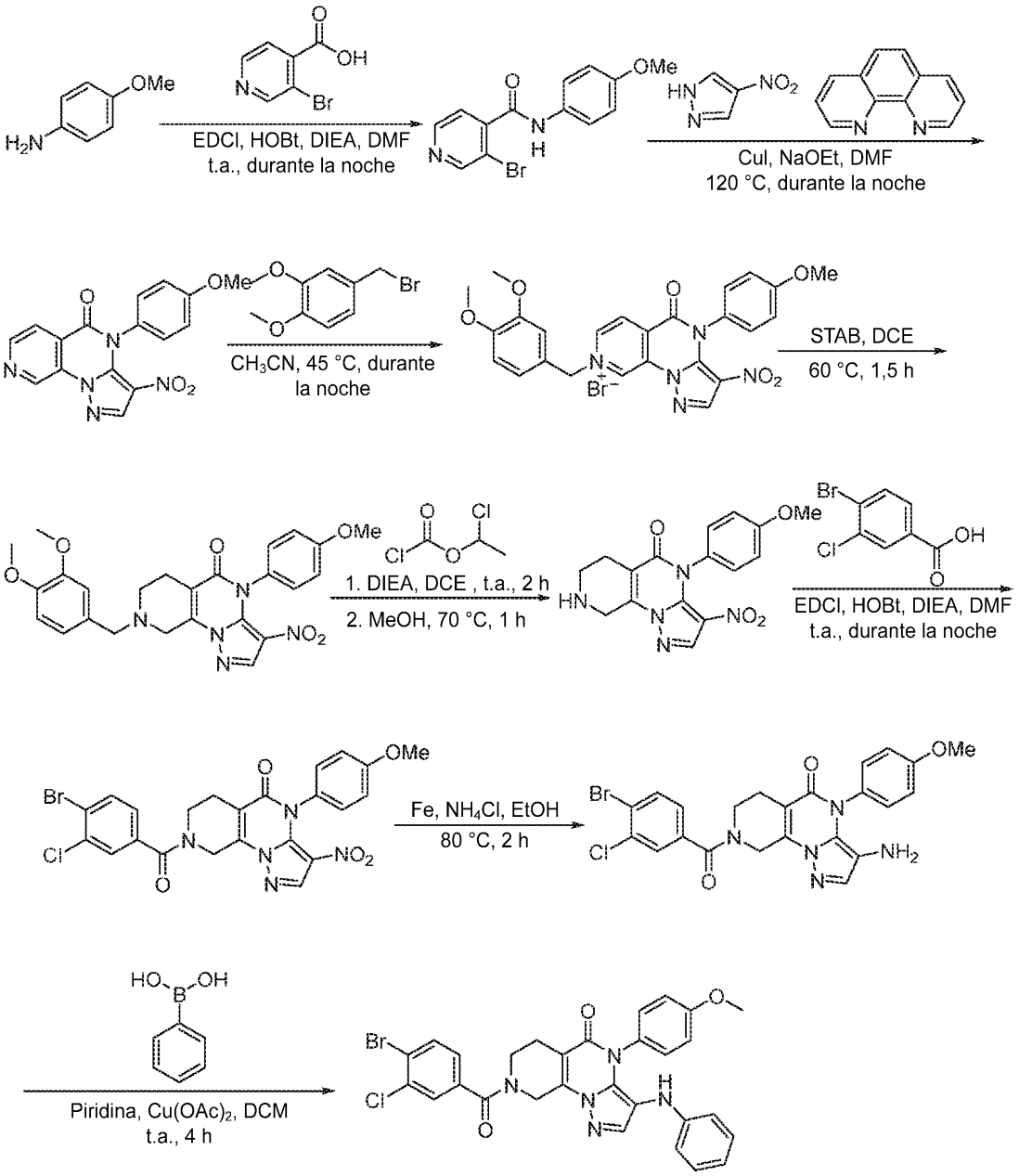
trien-8-ona (6,70 g, 58 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. LCMS (ESI, *m/z*): 497 $[M+H]^+$.

5-bencil-12-(4-bromo-3-clorobenzoil)-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-ona: Un matraz de fondo redondo de 250 ml se cargó con 5-bencil-12-(4-bromo-3-clorobenzoil)-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-ona (6,70 g, 13,5 mmol, 1,00 eq.), ácido 4-(metilcarbamoil)fenilborónico (2,65 g, 14,8 mmol, 1,10 eq.), cobre(II)trifluorometansulfonato (4,87 g, 13,5 mmol, 1,00 eq.), piridina (3,19 g, 40,4 mmol, 3,00 eq.) y N,N-dimetilformamida (50 ml) a t.a. La mezcla se agitó durante dos días a 60 °C en atmósfera de oxígeno, y la reacción se inactivó con agua (100 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (2 x 100 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparatoria con las siguientes condiciones, Columna: YMC-Actus Triart C_{18}, 30 x 250, 5 µm; Fase móvil A: Agua (10 mmol/l NH_4HCO_3), Fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 50 ml/min; Gradiente: 60 % de B a 85 % de B en 7 min; 220 nm para proporcionar 4-[5-bencil-12-(4-bromo-3-clorobenzoil)-8-oxo-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-7-il]-N-metilbenzamida (1,9466 g, 23 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. LCMS (ESI, *m/z*): 630

[M+H]$^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ ppm 7,82-7,70 (m, 3H), 7,63 (m, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,27-7,21 (m, 2H), 7,19-7,10 (m, 3H), 6,70 (m, 2H), 6,18 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 5,05 (m, 2H), 3,89 (m, 2H), 3,18-2,99 (m, 5H), 2,75 (br s, 2H).

Ejemplo 20

12-(4-bromo-3-clorobenzoil)-7-(4-metoxifenil)-5-(fenilamino)-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-ona (**32**)



3-bromo-N-(4-metoxifenil)piridin-4-carboxamida:

Una mezcla de *p*-anisidina (30,0 g, 244 mmol, 1,00 eq.), ácido 3-bromopiridina-4-carboxílico (59,1 g, 293 mmol, 1,20 eq.), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (53,7 g, 280 mmol, 1,15 eq.), 1-hidroxibenzotrizol (37,9 g, 280 mmol, 1,15 eq.), N,N-diisopropiletilamina (94,5 g, 731 mmol, 3,00 eq.) y N,N-dimetilformamida (300 ml) se agitó

durante la noche a t.a., y la reacción se inactivó con agua helada (800 ml). Los sólidos se recolectaron por filtración y se secaron para proporcionar 3-bromo-N-(4-metoxifenil)piridina-4-carboxamida (48,0 g, 64 % de rendimiento) como un sólido gris. LCMS (ESI, *m/z*): 307 $[M+H]^+$.

7-(4-metoxifenil)-5-nitro-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5,10,12-pentaen-8-ona: Una mezcla de 3-bromo-N-(4-metoxifenil)piridin-4-carboxamida (10,0 g, 32,6 mmol, 1,00 eq.), 4-nitropirazol (7,36 g, 65,1 mmol, 2,00 eq.), etóxido de sodio (4,43 g, 65,1 mmol, 2,00 eq.), 1,10-fenantrolina (1,76 g, 9,77 mmol, 0,30 eq.), yoduro cuproso (0,931 g, 4,89 mmol, 0,15 eq.) y N,N-dimetilformamida (100 ml) se agitó durante la noche a 120 °C en atmósfera de oxígeno. La mezcla se enfrió hasta t.a. La reacción se inactivó con agua (100 ml). Los sólidos precipitados se recolectaron por filtración y se lavaron con agua (3 x 50 ml). El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con acetato de etilo: éter de petróleo (1:2) para proporcionar 7-(4-metoxifenil)-5-nitro-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5,10,12-pentaen-8-ona (1,80 g, 16 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI, *m/z*): 338 $[M+H]^+$.

Bromuro de 12-[(3,4-dimetoxifenil)metil]-7-(4-metoxifenil)-5-nitro-8-oxo-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5,10,12-

pentaen-12-io: Una mezcla de 7-(4-metoxifenil)-5-nitro-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5,10,12-pentaen-8-ona (1,00 g, 2,97 mmol, 1,00 eq.), 4-(bromometil)-1,2-dimetoxibenceno (1,37 g, 5,93 mmol, 2,00 eq.) y acetonitrilo (50 ml) se agitó durante la noche a 45 °C. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en dietil éter (50 ml) y se agitó durante 30 min. Los sólidos se recolectaron por filtración para proporcionar bromuro de 12-[(3,4-dimetoxifenil)metil]-7-(4-metoxifenil)-5-nitro-8-oxo-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5,10,12-pentaen-12-io (1,50 g, bruto) como un sólido amarillo. LCMS (ESI, *m/z*): 488 $[M-Br]^+$.

12-[(3,4-dimetoxifenil)metil]-7-(4-metoxifenil)-5-nitro-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-ona: Una mezcla de bromuro 12-[(3,4-dimetoxifenil)metil]-7-(4-metoxifenil)-5-nitro-8-oxo-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5,10,12-pentaen-12-io (1,50 g, 2,64 mmol, 1,00 eq.), triacetoxiborohidruro de sodio (3,36 g, 15,8 mmol, 6,00 eq.) y 1,2-dicloroetano (50 ml) se agitó durante 1,5 h a 60 °C. La reacción se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 50 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron a

presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con acetato de etilo: éter de petróleo (2: 1) para proporcionar 12-[(3,4-dimetoxifenil)metil]-7-(4-metoxifenil)-5-nitro-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-ona (1,00 g, 76 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI, *m/z*): 492 $[M+H]^+$.

7-(4-metoxifenil)-5-nitro-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-ona: Una mezcla de 12-[(3,4-dimetoxifenil)metil]-7-(4-metoxifenil)-5-nitro-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-ona (1,00 g, 2,03 mmol, 1,00 eq.), cloroformiato de cloroetilo (0,436 g, 3,05 mmol, 1,50 eq.), N,N-diisopropiletilamina (0,131 g, 1,02 mmol, 0,50 eq.) y 1,2-dicloroetano (50 ml) se agitó durante 2 h a t.a. y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol (50 ml) y se agitó durante 1 h adicional a 70 °C. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar 7-(4-metoxifenil)-5-nitro-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-ona (1,20 g, bruto) como un sólido amarillo. LCMS (ESI, *m/z*): 342 $[M+H]^+$.

12-(4-bromo-3-clorobenzoil)-7-(4-metoxifenil)-5-nitro-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-ona: Una mezcla de 7-(4-metoxifenil)-5-nitro-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-

1(9),3,5-trien-8-ona (1,20 g, 3,52 mmol, 1,00 eq.), ácido 4-bromo-3-clorobenzoico (1,24 g, 5,27 mmol, 1,50 eq.), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (1,01 g, 5,27 mmol, 1,50 eq.), 1-hidroxibenzotrizol (0,712 g, 5,27 mmol, 1,50 eq.), N,N-diisopropiletilamina (1,36 g, 10,5 mmol, 3,00 eq.) y N,N-dimetilformamida (50 ml) se agitó durante toda la noche a t.a. A la mezcla se añadió acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua (3 x 50 ml). La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con acetato de etilo: éter de petróleo (3: 1) para proporcionar 12-(4-bromo-3-clorobenzoil)-7-(4-metoxifenil)-5-nitro-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-ona (900 mg, 45 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI, *m/z*): 558 $[M+H]^+$.

5-amino-12-(4-bromo-3-clorobenzoil)-7-(4-metoxifenil)-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-ona: Una mezcla de 12-(4-bromo-3-clorobenzoil)-7-(4-metoxifenil)-5-nitro-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-ona (600 mg, 1,07 mmol, 1,00 eq.), hierro (300 mg, 5,37 mmol, 5,00 eq.), cloruro de amonio (287 mg, 5,37 mmol, 5,00 eq.), etanol (50 ml) y agua (10 ml) se agitó durante 2 h a 80 °C. Los sólidos se eliminaron por filtración y la

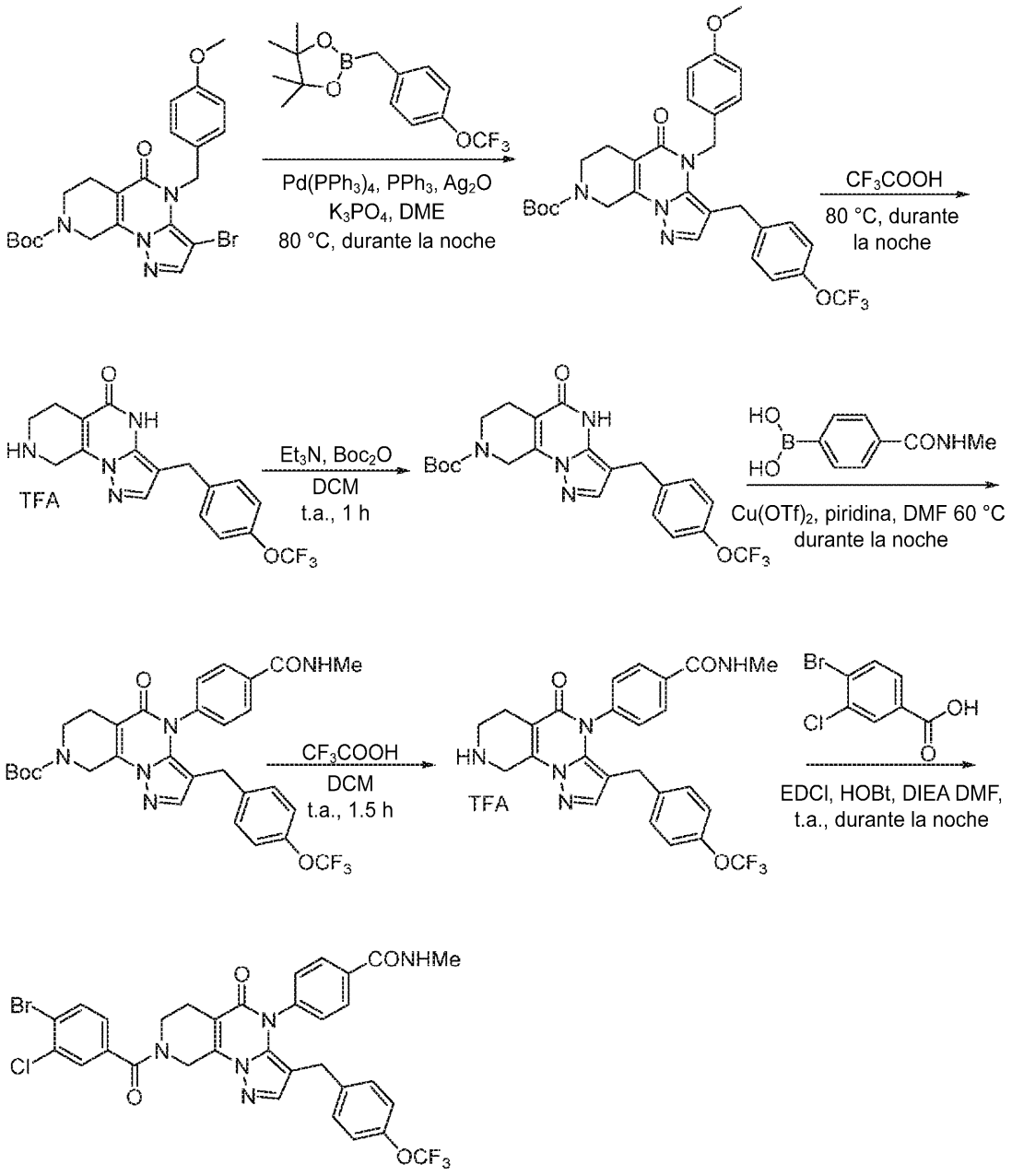
torta del filtro se lavó con etanol (3 x 30 ml). El filtrado se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió agua (50 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 50 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 5-amino-12-(4-bromo-3-clorobenzoil)-7-(4-metoxifenil)-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-ona (570 mg, bruto) como un sólido amarillo marrón. LCMS (ESI, *m/z*): 528 $[M+H]^+$.

12-(4-bromo-3-clorobenzoil)-7-(4-metoxifenil)-5-(fenilamino)-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-ona: Una mezcla de 5-amino-12-(4-bromo-3-clorobenzoil)-7-(4-metoxifenil)-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-ona (130 mg, 0,246 mmol, 1,00 eq.), ácido fenil borónico (45,0 mg, 0,369 mmol, 1,50 eq.), piridina (38,9 mg, 0,492 mmol, 2,00 eq.), acetato cúprico (67,0 mg, 0,369 mmol, 1,50 eq.) y diclorometano (10 ml) se agitó durante 4 h a t.a. en atmósfera de oxígeno. La reacción se inactivó con agua (30 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (3 x 30 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por

cromatografía en columna de gel de sílice con acetato de etilo: éter de petróleo (3:1) para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se purificó por pre-HPLC con las siguientes condiciones: Columna: Columna Xselect CSH C_{18}, 30 X 150 mm, 5 µm; Fase móvil A: Agua (10 mmol/l NH_4HCO_3 + 0,1 % $NH_3.H_2O$), Fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 60 ml/min; Gradiente: 50 % de B a 70 % de B en 7 min para proporcionar 12-(4-bromo-3-clorobenzoil)-7-(4-metoxifenil)-5-(fenilamino)-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-ona (60,8 mg, 41 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI, *m/z*): 604 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,79-7,53 (m, 3H), 7,21 (s, 1H), 7,07-6,93 (m, 4H), 6,80-6,63 (m, 3H), 6,17 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 5,02 (m, 2H), 4,12-3,63 (m, 6H), 2,74 (br s, 2H).

Ejemplo 21

4-[12-(4-bromo-3-clorobenzoil)-8-oxo-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-7-il]-N-metilbenzamida (**35**)



7-[(4-metoxifenil)metil]-8-oxo-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trieno-12-carboxilato de terc-butilo: Una mezcla de 5-bromo-7-[(4-metoxifenil)metil]-8-oxo-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trieno-12-carboxilato de terc-butilo (1,00 g, 2,04 mmol, 1,00

eq.), 4,4,5,5-tetrametil-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]-1,3,2-dioxaborolano (1,23 g, 4,09 mmol, 2,00 eq.), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,236 g, 0,204 mmol, 0,10 eq.), trifenilfosfina (0,107 g, 0,409 mmol, 0,20 eq.), carbonato de potasio (0,650 g, 3,06 mmol, 1,50 eq.), 1,2-dimetoxietano (20 ml) y óxido de plata (0,757 g, 3,27 mmol, 1,60 eq.) se agitó durante toda la noche a 80 °C en atmósfera de nitrógeno. Los sólidos se eliminaron por filtración y la torta del filtro se lavó con acetato de etilo (3 x 20 ml). La mezcla se lavó con agua (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con éter de petróleo: acetato de etilo (2:1) para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se purificó por TLC preparatoria (éter de petróleo: acetato de etilo = 2: 1) para proporcionar 7-[(4-metoxifenil)metil]-8-oxo-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trieno-12-carboxilato de terc-butilo (310 mg, 26 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI, *m/z*): 585 $[M+H]^+$.

Sal del ácido trifluoroacético de 5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-ona: Una mezcla de 7-[(4-metoxifenil)metil]-8-oxo-5-[[4-

(trifluorometoxi)fenil]metil]-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trieno-12-carboxilato de terc-butilo (310 mg, 0,530 mmol, 1,00 eq.) y ácido trifluoacético (6 ml) se agitó durante la noche a 80 °C y se concentró a presión reducida para proporcionar sal de ácido trifluoroacético de 5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-ona (190 mg bruto) como un aceite marrón. LCMS (ESI, *m/z*): 365 $[M-CF_3COOH+H]^+$.

8-oxo-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trieno-12-carboxilato de terc-butilo: Una mezcla de sal del ácido trifluoroacético de 5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-ona (426 mg, 0,892 mmol, 1,00 eq.), diclorometano (5 ml), trietilamina (361 mg, 3,57 mmol, 4,00 eq.) y dicarbonato de ditercbutilo (292 mg, 1,34 mmol, 1,50 eq.) se agitó durante 1 h a t.a. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice, se eluyó con éter de petróleo: acetato de etilo (1:1) para proporcionar 8-oxo-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trieno-12-carboxilato de terc-butilo (350 mg, 84 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI, *m/z*): 465 $[M+H]^+$.

7-[4-(metilcarbamoil)fenil]-8-oxo-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trieno-12-carboxilato de terc-butilo: Una mezcla de 8-oxo-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trieno-12-carboxilato de terc-butilo (350 mg, 0,754 mmol, 1,00 eq.), ácido 4-(metilcarbamoil)fenilborónico (202 mg, 1,13 mmol, 1,50 eq.), trifluorometanosulfonato de cobre(II) (272 mg, 0,754 mmol, 1,00 eq.), N,N-dimetilformamida (10 ml) y piridina (298 mg, 3,77 mmol, 5,00 eq.) se agitó durante la noche a 60 °C en atmósfera de oxígeno y se diluyó con acetato de etilo (200 ml). La mezcla se lavó con agua (4 x 20 ml), cloruro de sodio saturado (1 x 20 ml), se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparatoria (éter de petróleo/acetato de etilo 1:4) para proprocionar 7-[4-(metilcarbamoil)fenil]-8-oxo-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trieno-12-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 44 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI, *m/z*): 598 $[M+H]^+$.

Sal del ácido trifluoroacético de N-metil-4-(8-oxo-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-7-il)benzamida: Una mezcla de 7-[4-(metilcarbamoil)fenil]-8-

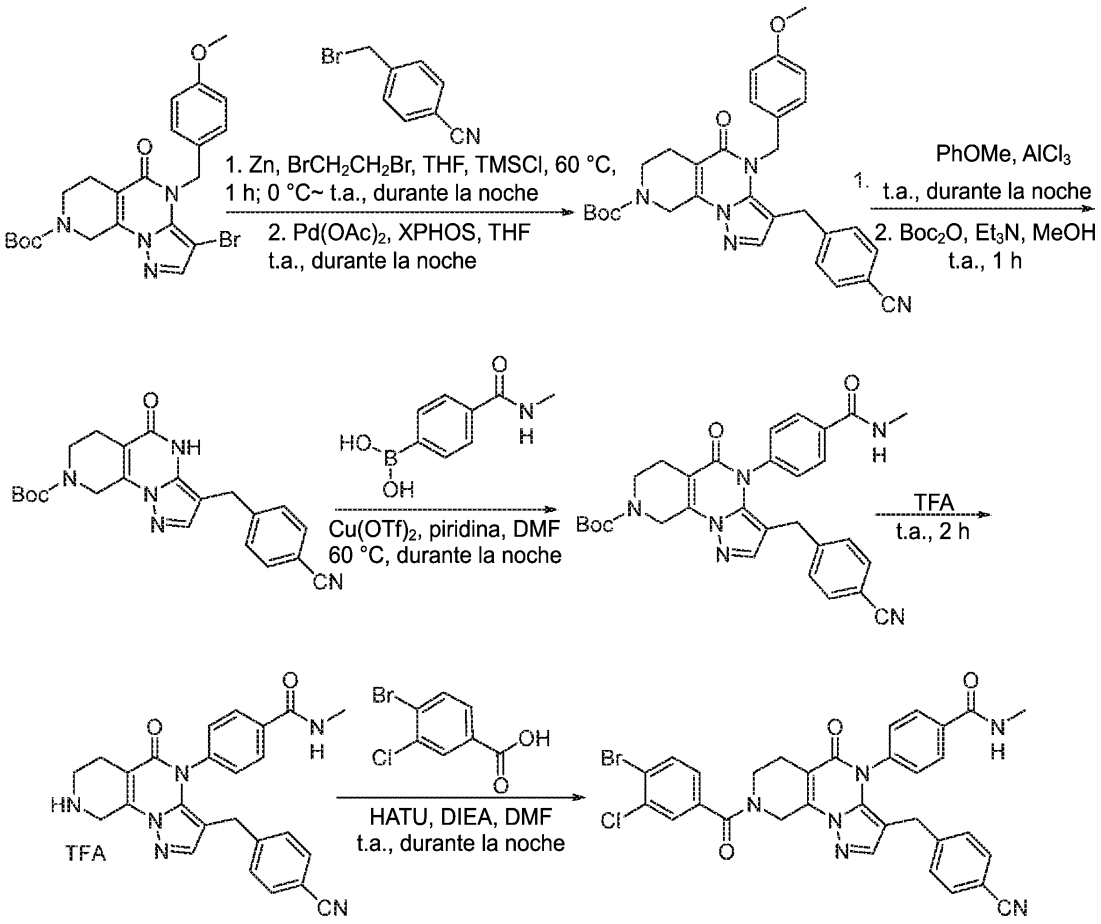
oxo-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trieno-12-carboxilato de terc-butilo (195 mg, 0,294 mmol, 1,00 eq.), diclorometano (10 ml) y ácido trifluoacético (1 ml). La mezcla se agitó durante 1,5 h a t.a. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar sal de ácido trifluoroacético de N-metil-4-(8-oxo-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-7-il)benzamida (170 mg, crudo) como un aceite marrón claro. LCMS (ESI, *m/z*): 498 $[M+H]^+$.

4-[12-(4-bromo-3-clorobenzoil)-8-oxo-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-7-il]-N-metilbenzamida: Una mezcla de ácido 4-bromo-3-clorobenzoico (51,1 mg, 0,217 mmol, 1,30 eq.), N,N-dimetilformamida (3 ml), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (41,6 mg, 0,217 mmol, 1,30 eq.), 1-hidroxibenzotrizol (29,3 mg, 0,217 mmol, 1,30 eq.), N,N-diisopropiletilamina (86,2 mg, 0,667 mmol, 4,00 eq.) y sal del ácido trifluoroacético de N-metil-4-(8-oxo-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-7-il)benzamida (102 mg, 0,167 mmol, 1,00 eq.) se agitó durante la noche a t.a. y se diluyó con acetato de etilo (150 ml). La mezcla se lavó con ácido clorhídrico (2 x 20 ml,

aq.). 1 mol/l), bicarbonato de sodio saturado (2 x 20 ml), cloruro de sodio saturado (1 x 20 ml), se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por HPLC preparatoria con las siguientes condiciones: Columna: Columna XBridge Prep OBD C_{18}, 30 × 150 mm 5 µm; Fase móvil A: Agua (10 mmol/l NH_4HCO_3+0,1 % $NH_3.H_2O$), Fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 60 ml/min; Gradiente: 50 % de B a 70 % de B en 7 min para proporcionar 4-[12-(4-bromo-3-clorobenzoil)-8-oxo-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-7-il]-N-metilbenzamida (73,8 mg, 62 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI, *m/z*): 714 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,79-7,67 (m, 3H), 7,61 (s, 1H), 7,49 (br s, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,96 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 6,65 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 6,20 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 5,35-4,55 (m, 2H), 4,32-3,41 (m, 2H), 3,14 (s, 2H), 3,02 (d, *J* = 4,8 Hz, 3H), 2,72 (br s, 2H).

Ejemplo 22

4-(8-(4-bromo-3-clorobenzoil)-3-(4-cianobencil)-5-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirido[4,3-e]pirimidin-4(5H)-il)-N-metilbenzamida (**43**)



3-(4-cianobencil)-4-(4-metoxibencil)-5-oxo-5,6,7,9-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirido[4,3-e]pirimidina-8(4H)-carboxilato de terc-butilo: Un frasco vial de 40 ml se cargó con polvo de zinc (468 mg, 7,15 mmol, 5,00 eq.), tetrahidrofurano (20 ml), dibromoetano (26,9 mg, 0,143 mmol, 0,10 eq.) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó hasta 60 °C. Se añadió clorotrimetilsilano (15,5 mg, 0,143 mmol, 0,10 eq.). La solución se agitó durante 1 h a 60 °C. La reacción se enfrió hasta 0 °C. Se añadió 4-(bromometil)benzonitrilo (280 mg, 1,43 mmol, 1,00 eq.). La temperatura se incrementó hasta t.a. naturalmente y se agitó durante la noche a t.a. Se añadieron 3-bromo-4-(4-

metoxibencil)-5-oxo-5,6,7,9-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirido[4,3-e]pirimidina-8(4H)-carboxilato de terc-butilo (700 mg, 1,43 mmol, 1,00 eq.), acetato de paladio (32,1 mg, 0,143 mmol, 0,10 eq.) y 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenilo (68,2 mg, 0,143 mmol, 0,10 eq.). La mezcla se agitó durante la noche a t.a. en atmósfera de nitrógeno, y la reacción se inactivó con agua (50 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (3 x 50 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con acetato de etilo: hexano (1:1) para proporcionar terc-butil 3-(4-cianobencil)-4-(4-metoxibencil)-5-oxo-5,6,7,9-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirido[4,3-e]pirimidina-8(4H)-carboxilato (400 mg, 53 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI, m/z): 526 $[M+H]^+$.

3-(4-cianobencil)-5-oxo-5,6,7,9-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirido[4,3-e]pirimidina-8(4H)-carboxilato de terc-butilo: Un matraz de fondo redondo de 40 ml se cargó con 3-(4-cianobencil)-4-(4-metoxibencil)-5-oxo-5,6,7,9-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirido[4,3-e]pirimidina-8(4H)-carboxilato (400 mg, 0,761 mmol, 1,00 eq.), anisol (10 ml) y cloruro de aluminio (304 mg, 2,28 mmol, 3,00 eq.). La solución se agitó durante la noche a t.a. La mezcla se añadió a una mezcla de dicarbonato de

diterc-butilo (249 mg, 1,14 mmol, 1,50 eq.), trimetilamina (230 mg, 2,28 mmol, 3,00 eq.) y metanol (20 ml) a 0 °C. La solución se agitó durante 1 h a t.a., y la reacción se inactivó con agua (50 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (3 x 50 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con acetato de etilo: hexano (1:1) para proporcionar 3-(4-cianobencil)-5-oxo-5,6,7,9-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirido[4,3-e]pirimidina-8(4H)-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 65 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI, m/z): 406 $[M+H]^+$.

3-(4-cianobencil)-4-(4-(metilcarbamoil)fenil)-5-oxo-5,6,7,9-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirido[4,3-e]pirimidina-8(4H)-carboxilato de terc-butilo: Un frasco vial de 40 ml se cargó con 3-(4-cianobencil)-5-oxo-5,6,7,9-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirido[4,3-e]pirimidina-8(4H)-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0,493 mmol, 1,00 eq.), ácido 4-(metilcarbamoil)fenilborónico (132 mg, 0,740 mmol, 1,50 eq.), piridina (195 mg, 2,47 mmol, 5,00 eq.), trifluorometanosulfonato de cobre(II) (178 mg, 0,493 mmol, 1,00 eq.) y N,N-dimetilformamida (10 ml). La solución se agitó durante la noche a 60 °C en atmósfera de O2. A la mezcla se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con agua (3 x 50 ml). La capa orgánica se secó en

sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con acetato de etilo para proporcionar 3-(4-cianobencil)-4-(4-(metilcarbamoil)fenil)-5-oxo-5,6,7,9-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirido[4,3-e]pirimidina-8(4H)-carboxilato de terc-butilo (120 mg, 45 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI, m/z): 539 $[M+H]^+$.

Sal del ácido trifluoroacético de 4-(3-(4-cianobencil)-5-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirido[4,3-e]pirimidin-4(5H)-il)-N-metilbenzamida Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con 3-(4-cianobencil)-4-(4-(metilcarbamoil)fenil)-5-oxo-5,6,7,9-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirido[4,3-e]pirimidina-8(4H)-carboxilato de terc-butilo (120 mg, 0,223 mmol, 1,00 eq.), diclorometano (20 ml) y ácido trifluoroacético (1 ml). La solución resultante se agitó durante 2 h a t.a. y se concentró a presión reducida para proporcionar sal del ácido trifluoroacético 4-(3-(4-cianobencil)-5-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirido[4,3-e]pirimidin-4(5H)-il)-N-metilbenzamida (98,0 mg, bruto) como un sólido amarillo. LCMS (ESI, m/z): 439 $[M-CF_3COOH+H]^+$

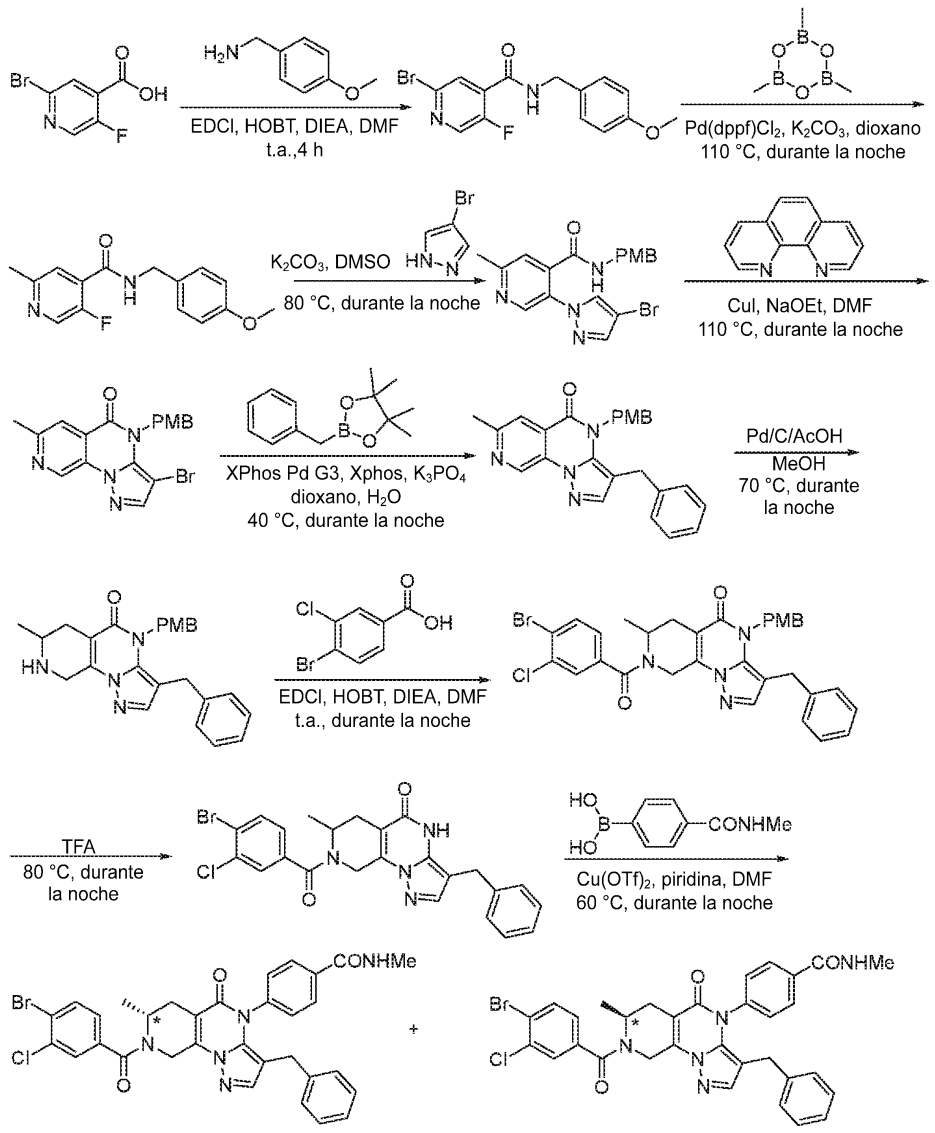
4-(8-(4-bromo-3-clorobenzoil)-3-(4-cianobencil)-5-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirido[4,3-e]pirimidin-4(5H)-il)-N-metilbenzamida: Un frasco vial de 40 ml se cargó con sal del ácido trifluoroacético 4-(3-(4-

cianobencil)-5-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirido[4,3-e]pirimidin-4(5H)-il)-N-metilbenzamida (63,2 mg, 0,114 mmol, 1,00 eq.), ácido 4-bromo-3-clorobenzoico (32,2 mg, 0,137 mmol, 1,20 eq.), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (65,0 mg, 0,171 mmol, 1,50 eq.), N,N-diisopropiletilamina (44,2 mg, 0,342 mmol, 3,00 eq.) y N,N-dimetilformamida (5 ml). La solución se agitó durante la noche a t.a., y la reacción se inactivó con agua (50 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (3 x 50 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa usando las siguientes condiciones de gradiente: Columna: Columna Xselect CSH OBD 30 x 150 mm 5 µm; Fase móvil A: Agua (10 mmol/l NH_4HCO_3+0,1 % $NH_3.H_2O$), Fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 60 ml/min; Gradiente: 42 % de B a 62 % de B en 7 min para proporcionar 4-(8-(4-bromo-3-clorobenzoil)-3-(4-cianobencil)-5-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirido[4,3-e]pirimidin-4(5H)-il)-N-metilbenzamida (20,0 mg, 27 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI, m/z): 655 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,76 (m, 3H), 7,63 (s, 1H), 7,51-7,45 (m, 3H), 7,27 (m, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 6,79 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H),

6,17 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 5,15 (m, 2H), 3,78 (m, 2H), 3,21 (s, 2H), 3,07 (d, *J* = 4,7 Hz, 3H), 2,75 (br s, 2H).

Ejemplo 23

4-[(11R*)-5-bencil-12-(4-bromo-3-clorobenzoil)-11-metil-8-oxo-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-7-il]-N-metilbenzamida **(71)** y 4-[(11S*)-5-bencil-12-(4-bromo-3-clorobenzoil)-11-metil-8-oxo-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-7-il]-N-metilbenzamida (**72**)



2-bromo-5-fluoro-N-[(4-metoxifenil)metil]piridina-4-carboxamida: Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con ácido 2-bromo-5-fluoropiridina-4-carboxílico (10,0 g, 45,5 mmol, 1,00 eq.), (4-metoxifenil)metanamina (3,43 g, 25,0 mmol, 1,10 eq.), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (13,1 g, 68,2 mmol, 1,50 eq.), 1-hidroxibenzotriazol (9,21 g, 68,2 mmol, 1,50 eq.), N,N-diisopropiletilamina (17,6 g, 136 mmol, 3,00 eq.) y N,N-dimetilformamida (100 ml). La mezcla se agitó durante 4 h a t.a., y la reacción se inactivó con agua (100 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 50 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con éter de petróleo: acetato de etilo (1:1) para proporcionar 2-bromo-5-fluoro-N-[(4-metoxifenil)metil]piridina-4-carboxamida (9,60 g, 62 % de rendimiento) como un aceite blancuzco. LCMS (ESI, *m/z*): 339 $[M+H]^+$.

5-fluoro-N-[(4-metoxifenil)metil]-2-metilpiridina-4-carboxamida: Un matraz de fondo redondo de 250 ml se cargó con 2-bromo-5-fluoro-N-[(4-metoxifenil)metil]piridin-4-carboxamida (9,60 g, 28,3 mmol, 1,00 eq.), 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (8,53 g, 33,8 mmol, 1,20 eq., 50 % en tetrahidrofurano),

[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (4,14 g, 5,66 mmol, 0,200 eq.), carbonato de potasio (11,7 g, 84,9 mmol, 3,00 eq.) y 1,4-dioxano (100 ml) a t.a. La mezcla se agitó durante la noche a 110 °C en atmósfera de nitrógeno, y la reacción se inactivó con agua (100 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 300 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (3 x 200 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con acetato de etilo hasta 5-fluoro-N-[(4-metoxifenil)metil]-2-metilpiridina-4-carboxamida (6,90 g, 89 % de rendimiento) como un sólido marrón claro. LCMS (ESI, *m/z*): 275 $[M+H]^+$.

5-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)-N-(4-metoxibencil)-2-metilisonicotinamida: Un matraz de fondo redondo de 250 ml se cargó con 5-fluoro-N-[(4-metoxifenil)metil]-2-metilpiridina-4-carboxamida (6,00 g, 21,9 mmol, 1,00 eq.), sulfóxido de dimetilo (60,0 ml), 4-bromopirazol (3,54 g, 24,1 mmol, 1,10 eq.) y carbonato de potasio (9,07 g, 65,6 mmol, 3,00 eq.) a t.a. La mezcla se agitó durante la noche a 80 °C y se diluyó con agua (100 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (3 x 100 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con

éter de petróleo: acetato de etilo (1:1) para proporcionar 5-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)-N-(4-metoxibencil)-2-metilisonicotinamida (3,64 g, 41 % de rendimiento) como un sólido marrón. LCMS (ESI, *m/z*): 401 $[M+H]^+$.

3-bromo-4-(4-metoxibencil)-7-metilpirazolo[1,5-a]pirido[4,3-e]pirimidin-5(4H)-ona: Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con 5-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)-N-(4-metoxibencil)-2-metilisonicotinamida (3,64 g, 9,07 mmol, 1,00 eq.), fen (1,31 g, 7,26 mmol, 0,80 eq.), etóxido de sodio (3,09 g, 45,4 mmol, 5,00 eq.), yoduro cuproso (0,690 g, 3,63 mmol, 0,40 eq.) y N,N-dimetilformamida (40 ml) a t.a. La mezcla se agitó durante la noche a 110 °C en atmósfera de oxígeno, y la reacción se inactivó con agua (50 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (3 x 50 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con acetato de etilo para proporcionar 3-bromo-4-(4-metoxibencil)-7-metilpirazolo[1,5-a]pirido[4,3-e]pirimidin-5(4H)-ona (1,50 g, 41 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. LCMS (ESI, *m/z*): 399 $[M+H]^+$.

5-bencil-7-[(4-metoxifenil)metil]-11-metil-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(13),3,5,9,11-pentaen-8-ona: Un matraz de fondo redondo de

100 ml se cargó con 5-bromo-7-[(4-metoxifenil)metil]-11-metil-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(13),3,5,9,11-pentaen-8-ona (1,50 g, 3,76 mmol, 1,00 eq.), 2-bencil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,980 g, 4,49 mmol, 1,20 eq.), metanosulfonato(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-i-propil-1,1'-bifenil)(2'-amino-1,1'-bifenil-2-il)paladio(II) (0,320 g, 0,376 mmol, 0,10 eq.), 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenil (0,180 g, 0,376 mmol, 0,10 eq.), fosfato de potasio (2,39 g, 0,0110 mmol, 3,00 eq.), 1,4-dioxano (15 ml) y agua (20 ml). La mezcla se agitó durante la noche a 40 °C en atmósfera de nitrógeno, y la reacción se inactivó con agua (30 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 40 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con éter de petróleo: acetato de etilo (1:1) para proporcionar 5-bencil-7-[(4-metoxifenil)metil]-11-metil-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(13),3,5,9,11-pentaen-8-ona (950 mg, 61 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LCMS (ESI, *m/z*): 411 $[M+H]^+$.

5-bencil-7-[(4-metoxifenil)metil]-11-metil-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(13),3,5,9,11-pentaen-8-ona: Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con 5-bencil-7-[(4-metoxifenil)metil]-11-

metil-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(13),3,5,9,11-pentaen-8-ona (350 mg, 0,853 mmol, 1,00 eq.), metanol (10,0 ml), 10 % Pd/C (45 g) y ácido acético (2,5 ml) a t.a. La mezcla se agitó durante la noche a 70 °C en atmósfera de hidrógeno de 3 atm. Los sólidos se filtraron, y el filtrado se concentró a presión reducida. La mezcla se diluyó con agua (10 ml) y se acidificó hasta pH 8 con carbonato de sodio saturado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 50 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 5-bencil-7-[(4-metoxifenil)metil]-11-metil-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-ona (250 mg, bruto) como un sólido blancuzco. LCMS (ESI, m/z): 415 $[M+H]^+$.

5-bencil-12-(4-bromo-3-clorobenzoil)-7-[(4-metoxifenil)metil]-11-metil-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-ona: Un matraz de fondo redondo de 40 ml se cargó con 5-bencil-7-[(4-metoxifenil)metil]-11-metil-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-ona (250 mg, 0,603 mmol, 1,00 eq.), ácido 4-bromo-3-clorobenzoico (170 mg, 0,724 mmol, 1,20 eq.), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (173 mg, 0,905 mmol, 1,50 eq.), 1-hidroxibenzotriazol (122 mg, 0,905 mmol, 1,50 eq.), N,N-diisopropiletilamina (234 mg,

1,81 mmol, 3,00 eq.) y N,N-dimetilformamida (5 ml). La solución se agitó durante la noche a t.a., y la reacción se inactivó con agua (10 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (3 x 50 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por Prep-TLC (éter de petróleo: acetato de etilo = 1: 1) para proporcionar 5-bencil-12-(4-bromo-3-clorobenzoil)-7-[(4-metoxifenil)metil]-11-metil-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-ona (200 mg, 52 % de rendimiento) como un sólido marrón claro. LCMS (ESI, *m/z*): 631 $[M+H]^+$.

5-bencil-12-(4-bromo-3-clorobenzoil)-7-[(4-metoxifenil)metil]-11-metil-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-ona: Un matraz de fondo redondo de 40 ml se cargó con 5-bencil-12-(4-bromo-3-clorobenzoil)-7-[(4-metoxifenil)metil]-11-metil-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-ona (200 mg, 0,316 mmol, 1,00 eq.) y trifluoroacetilaldehido (5 ml) a t.a. La mezcla se agitó durante la noche a 80 °C y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por Prep-TLC (éter de petróleo: acetato de etilo = 1:1) para proporcionar 5-bencil-12-(4-bromo-3-clorobenzoil)-11-metil-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-

1(9),3,5-trien-8-ona (135 mg, 83 % de rendimiento) como un sólido marrón claro. LCMS (ESI, *m/z*): 511 $[M+H]^+$.

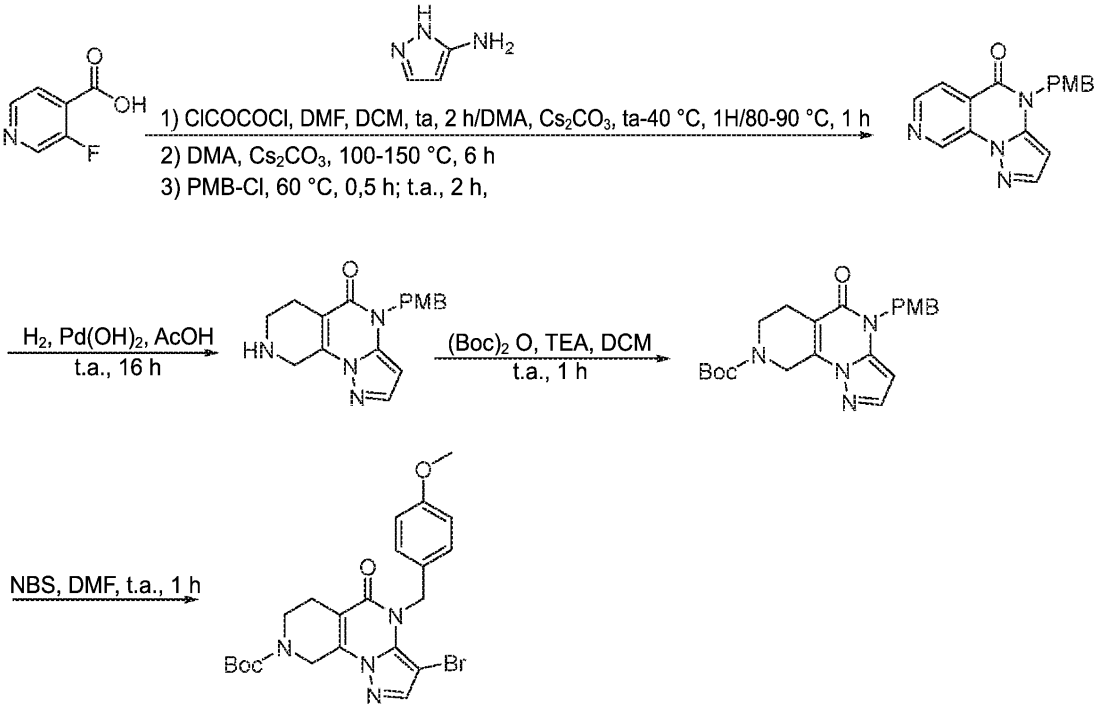
5-bencil-12-(4-bromo-3-clorobenzoil)-7-[(4-metoxifenil)metil]-11-metil-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-ona: Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con 5-bencil-12-(4-bromo-3-clorobenzoil)-11-metil-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-8-ona (135 mg, 0,264 mmol, 1,00 eq.), ácido 4-(metilcarbamoil)fenilborónico (51,9 mg, 0,290 mmol, 1,10 eq.), trifluorometanosulfonato de cobre(II) (95,4 mg, 0,264 mmol, 1,00 eq.), piridina (62,6 mg, 0,791 mmol, 3,00 eq.) y N,N-dimetilformamida (10 ml) a t.a. La mezcla se agitó durante la noche a 60 °C en atmósfera de oxígeno, y la reacción se inactivó con agua (20 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (3 x 50 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparatoria (éter de petróleo:acetato de etilo = 1:1) para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se purificó por HPLC prequiral con las siguientes condiciones: Columna: CHIRALPAK IA, 2 x 25 cm, 5 µm; Fase móvil A: Hex:DCM = 3:1 (0,5 % 2 M NH_3-MeOH)--HPLC, Fase móvil B: EtOH--HPLC; Velocidad de flujo: 15 ml/min; Gradiente: 50 % de B a 50 % de B en 14 min para proporcionar los dos enantiómeros.

Primer enantiómero: 4-[(11R*)-5-bencil-12-(4-bromo-3-clorobenzoil)-11-metil-8-oxo-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-7-il]-N-metilbenzamida **(71)** (16,2 mg, 10 % de rendimiento, el primer pico) como un sólido blanco. LCMS (ESI, *m/z*): 644 $[M+H]^+$, 100 % ee. ^{1}H NMR (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,85-7,70 (m, 3H), 7,62-7,42 (m, 2H), 7,32-7,29 (m, 1H), 7,25-7,11 (m, 5H), 6,80-6,66 (m, 2H), 6,20 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 5,85 (br, 1H), 4,62-4,32 (m, 2H), 3,15-3,02 (m, 5H), 2,89-2,60 (m, 2H), 1,41-1,27 (m, 3H).

Segundo enantiómero: 4-[(11S*)-5-bencil-12-(4-bromo-3-clorobenzoil)-11-metil-8-oxo-2,3,7,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0^[2,6]]trideca-1(9),3,5-trien-7-il]-N-metilbenzamida **(72)** (24,2 mg, 14 % de rendimiento, el segundo pico) como un sólido blanco. LCMS (ESI, *m/z*): 644 $[M+H]^+$, 100 % ee. ^{1}H NMR (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,85-7,70 (m, 3H), 7,62-7,42 (m, 2H), 7,32-7,29 (m, 1H), 7,25-7,11 (m, 5H), 6,80-6,66 (m, 2H), 6,20 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 5,85 (br, 1H), 4,62-4,32 (m, 2H), 3,15-3,02 (m, 5H), 2,89-2,60 (m, 2H), 1,41-1,27 (m, 3H).

Ejemplo 24

Síntesis alternativa del intermedio 3-bromo-4-(4-metoxibencil)- 5-oxo-5,6,7,9-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirido[4,3-e]pirimidina-8(4H)-carboxilato de terc-butilo



4-(4-metoxi bencil)pirazolo[1,5-a]pirido[4,3-e]pirimidin-5(4H)-ona: Se añadió ácido 3-fluoropiridina-4-carboxílico (100 g, 0,708 mol, 1,00 eq.) y N,N-dimetilformamida (2,00 ml, 0,0258 mol, 0,04 eq.) a diclorometano (1,00 l), se agregó cloruro de oxalilo (135 g, 1,06 mol, 1,50 eq.) lentamente a t.a. La solución se agitó durante 2 h a t.a., y después se concentró a presión reducida para proporcionar el cloruro de acilo. 2H-pirazol-3-amina (76,6 g, 0,921 mol, 1,30 eq.) y carbonato de cesio (462 g, 1,41 mol, 2,00 eq.) se añadieron a N,N-dimetilacetamida (1,00 l). El cloruro de acilo que se suspendió en N,N-dimetilacetamida (1,00 l) se añadió en porciones a menos de 40 °C. La solución se agitó durante 1 h a t.a. y durante 1 h adicional a 80-90 °C. Se añadió carbonato de cesio (231 g,

0,708 mol, 1,00 eq.) a la mezcla, y la mezcla se agitó durante 1 h a 100-105 °C. Otro lote de carbonato de cesio (231 g, 708 mol, 1,00 eq.) se añadió, y la mezcla se agitó durante 5 horas adicionales a 100-105 °C. Después, la mezcla se enfrió hasta 60 °C y se usó directamente en la siguiente etapa. Se añadió cloruro de 4-metoxibencilo (66,1 g, 0,422 mol, 0,60 eq.), carbonato de cesio (115 g, 0,352 mmol, 0,50 eq.) a la mezcla. La solución se agitó durante 0,5 h a 60 °C y durante 2 h adicionales a t.a. Los sólidos se separaron por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (3 l), se lavó con agua (2 x 2 l). La capa orgánica se secó mediante Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. Los sólidos se lavaron con acetato de etilo y se secaron para proporcionar el producto 4-(4-metoxi bencil)pirazolo[1,5-a]pirido[4,3-e]pirimidin-5(4H)-ona (40 g, 19 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI, m/z): 307 $[M+H]^+$.

Acetato de 4-(4-metoxibencil)-6,7,8,9-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirido[4,3-e]pirimidin-5(4H)-ona: Un matraz de fondo redondo con 3 cuellos de 2 l, se cargó con 4-(4-metoxibencil)pirazolo[1,5-a]pirido[4,3-e]pirimidin-5(4H)-ona (104 g, 0,340 mmol, 1,00 eq.), ácido acético (1,20 l), $Pd(OH)_2/C$ (23,8 g). La solución se agitó en 3 atm de H_2 a t.a. durante 16 h. los sólidos se separaron por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar acetato de 4-(4-metoxibencil)-

6,7,8,9- tetrahidropirazolo[1,5-a]pirido[4,3-e]pirimidin-5(4H)-ona (130 g, bruto) como un aceite marrón. LCMS (ESI, m/z): 311 $[M+H]^+$

4-(4-metoxibencil)-5-oxo- 5,6,7,9-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirido[4,3-e]pirimidina-8(4H)-carboxilato de terc-butilo: Un matraz de fondo redondo de 2 l se cargó con acetato de 4-(4-metoxibencil)-6,7,8,9-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirido [4,3-e]pirimidin-5(4H)-ona (130 g, 0,419 mol, 1,00 eq.), diclorometano (1,30 l), trietilamina (126 g, 1,24 mol, 2,97 eq.), se añadió dicarbonato de diterc-butilo (100 g, 0,458 mol, 1,09 eq.) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 1 h a t.a. La solución se lavó con agua (1 l) y solución saturada acuosa. $NaHCO_3$ (0,2 l) se secó en sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. El aceite resultante se lavó con PE:Et_2O (300 ml, 1:1). Los sólidos se recolectaron por filtración para proporcionar 4-(4-metoxibencil)-5-oxo-5,6,7,9-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirido[4,3-e]pirimidina-8(4H)-carboxilato (116 g, 67 % de rendimiento) como un sólido marrón. LCMS (ESI, m/z): 411 $[M+H]^+$.

3-bromo-4-(4-metoxibencil)- 5-oxo-5,6,7,9-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirido[4,3-e]pirimidina-8(4H)-carboxilato de terc-butilo: Un matraz de fondo redondo de 2 l se cargó con 4-(4-metoxibencil)-5-oxo-5,6,7,9-tetrahidropirazolo [1,5-a]pirido[4,3-e]pirimidina-8(4H)-carboxilato de terc-butilo (116 g, 283 mmol, 1,00 eq.), N,N-

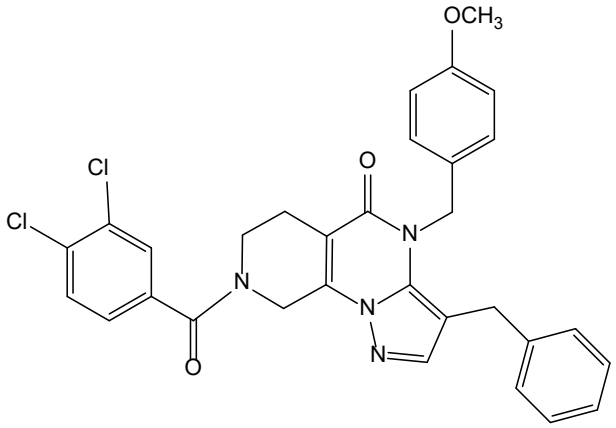
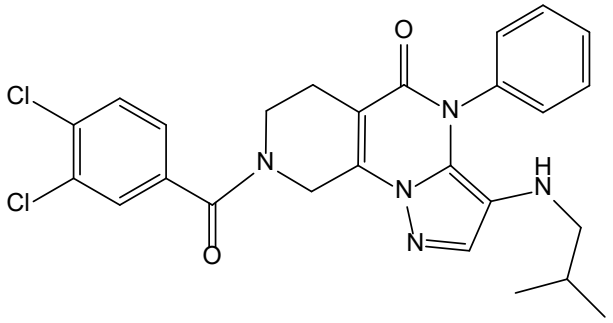
dimetilformamida (1,20 l) y N-bromosuccinimida (50,3 g, 283 mmol, 1 eq.) a 0 °C. La solución se agitó durante 1 h a t.a., y la reacción se inactivó con agua (6 l) con agitación. Los sólidos se recolectaron por filtración y se secaron para proporcionar 3-bromo-4-(4-metoxibencil)- 5-oxo-5,6,7,9-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirido[4,3-e]pirimidina-8(4H)-carboxilato de terc-butilo (120 g, 87 %) como un sólido blanco. LCMS: (ESI, m/z): 489 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,96 (s, 1H), 7,15 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,88 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 5,47 (s, 2H), 4,67 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,61 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,47 (s, 2H), 1,44 (s, 9H).

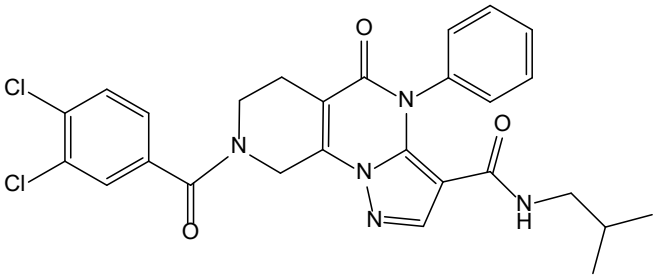
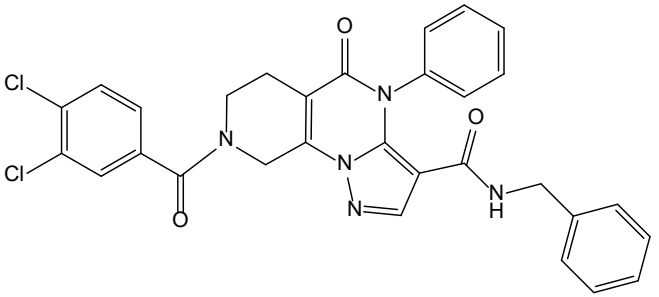
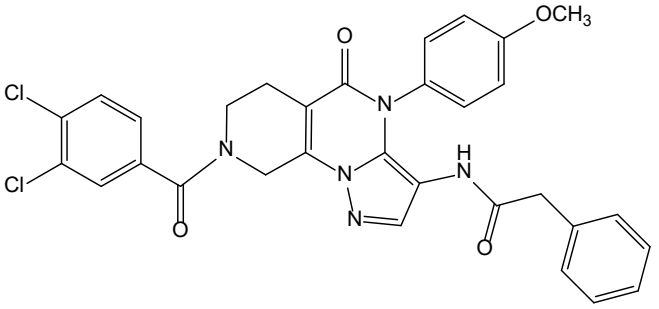
Ejemplo 25

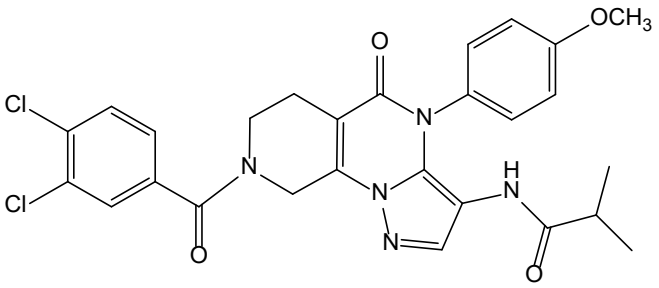
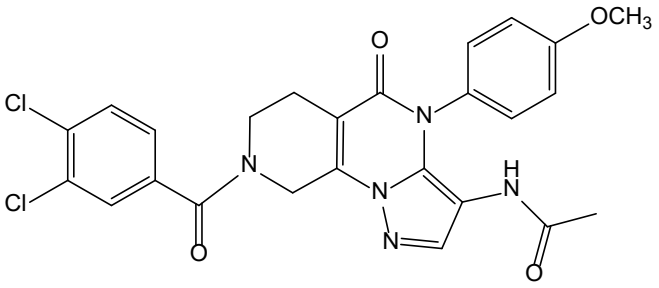
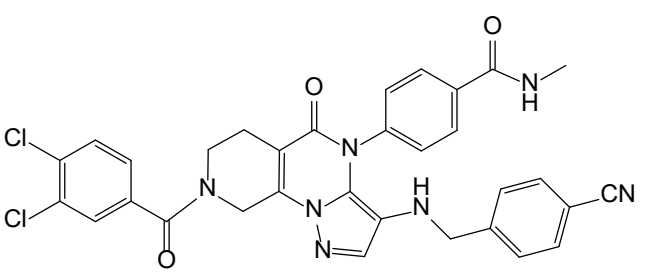
Síntesis de los compuestos 14, 15, 19-23, 26-28, 30, 31, 33, 34, 36-42, 44-70, 73-91

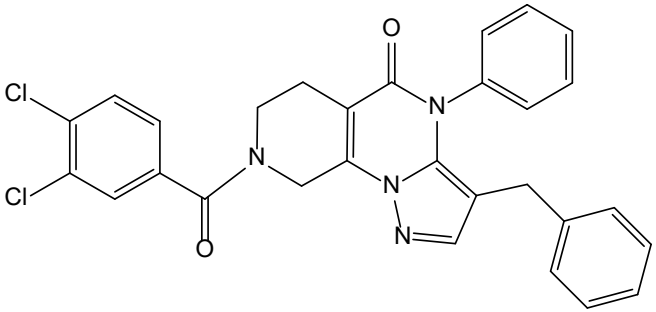
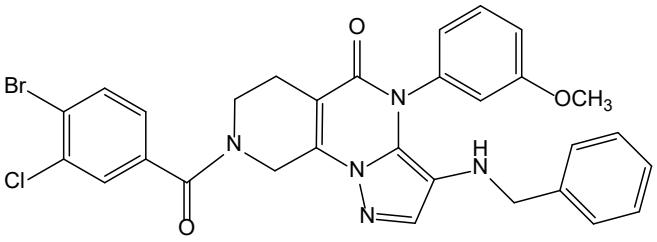
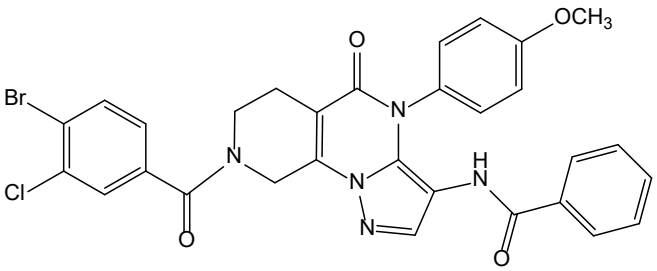
Los Compuestos 14, 15, 19-23, 26-28, 30, 31, 33, 34, 36-42, 44-70, 73-91 proporcionados en la Tabla A se sintetizaron usando los intermedios y/o protocolos de los Ejemplos 1-24, usando métodos y condiciones conocidos por los expertos en la técnica.

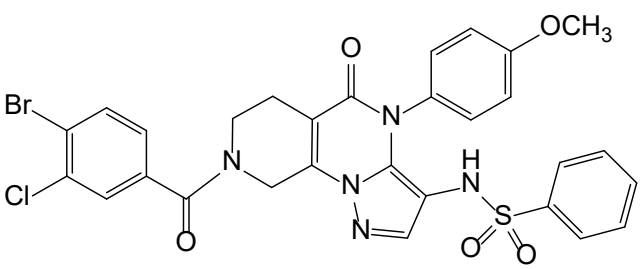
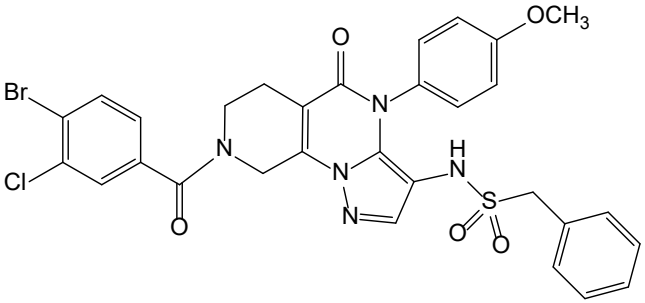
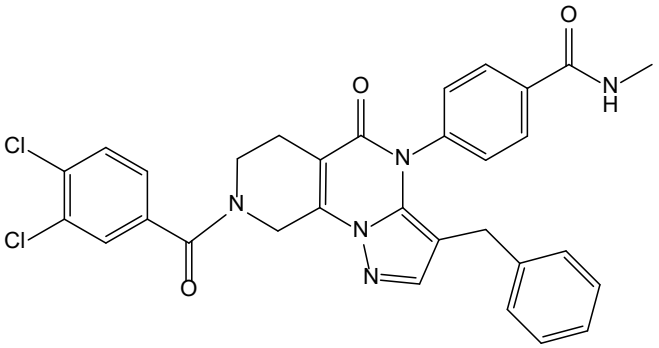
Tabla A

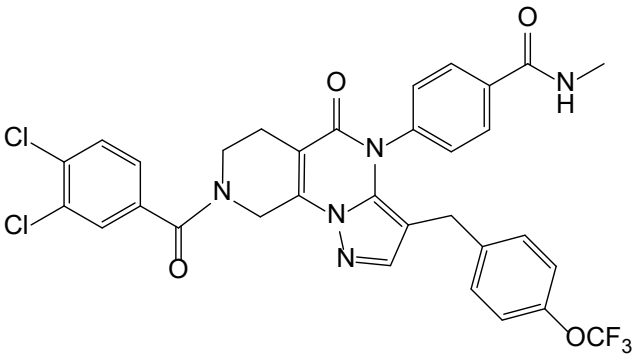
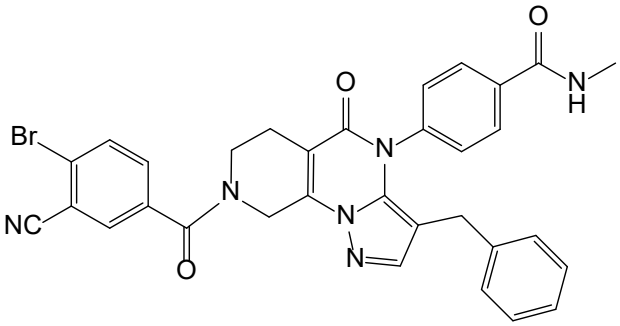
Compuesto	Comp. núm.	Nombre	^{1}H NMR	[M+1]$^+$
	14	5-bencil-12-(3,4-diclorobenzoil)-7-[(4-metoxifenil)metil]-2,3,7,12-tetrazatriciclo[7.4.0.0^ 2,6]trideca-1(9),3,5-trien-8-ona	(400 MHz, Cloroformo-d) δ 7,62 - 7,35 (m, 3H), 7,35 - 7,28 (m, 3H), 7,27 - 7,26 (m, 1H), 7,03 - 6,87 (m, 4H), 6,87 - 6,85 (m, 2H), 5,14 - 4,84 (m, 4H), 3,97 - 3,72 (m, 7H), 2,74 (s, 2H).	573,1
	15	12-(3,4-diclorobenzoil)-5-(isobutilamino)-7-fenil-2,3,7,12-tetrazatriciclo[7.4.0.0^ 2,6]trideca-1(9),3,5-trien-8-ona	(400 MHz, Cloroformo-d) δ 7,71 - 7,45 (m, 6H), 7,45 - 7,38 (m, 2H), 7,38 - 7,30 (m, 1H), 5,40 - 4,57 (m, 2H), 4,33 - 3,40 (m, 2H), 2,90 - 2,60 (m, 2H), 2,60 - 2,38 (m, 2H), 1,51 - 1,40 (m, 1H), 0,65 (d, J = 6,4 Hz, 6H).	510,05

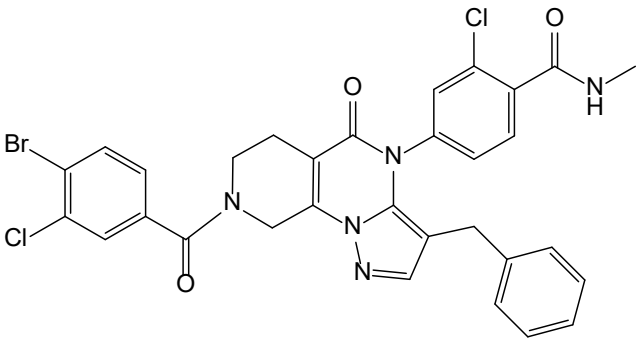
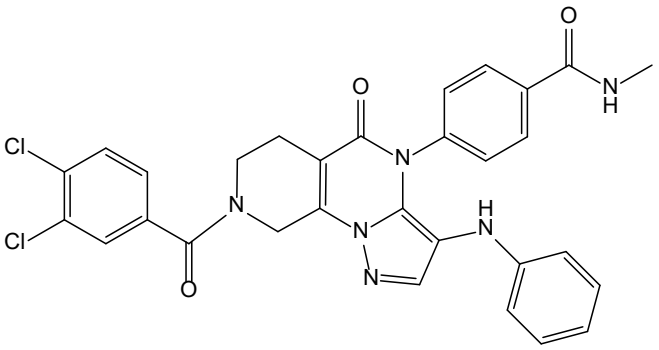
Compuesto	Comp. núm.	Nombre	^{1}H NMR	[M+1]$^+$
	19	12-(3,4-diclorobenzoil)-N-isobutil-8-oxo-7-fenil-2,3,7,12-tetrazatriciclo[7.4.0.0^ 2,6]trideca-1(9),3,5-trieno-5-carboxamida	(400 MHz, DMSO-d6) δ 8,01 - 7,70 (m, 3H), 7,70 - 7,50 (m, 2H), 7,50 - 7,38 (m, 3H), 7,38 - 7,18 (m, 2H), 5,21 - 4,40 (m, 2H), 4,20 - 3,45 (m, 2H), 2,55 (s, 2H), 2,40 (s, 2H), 1,55 - 1,29 (m, 1H), 0,71 (d, J = 5,6 Hz, 6H).	538,05
	20	N-bencil-12-(3,4-diclorobenzoil)-8-oxo-7-fenil-2,3,7,12-tetrazatriciclo[7.4.0.0^ 2,6]trideca-1(9),3,5-trieno-5-carboxamida	(400 MHz, DMSO-d6) δ 8,28 - 8,09 (m, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,93 - 7,74 (m, 2H), 7,66 - 7,49 (m, 1H), 7,49 - 7,39 (m, 3H), 7,39 - 7,24 (m, 5H), 7,24 - 6,92 (m, 2H), 5,25 - 4,60 (m, 2H), 4,09 - 3,73 (m, 3H), 3,63 (s, 1H), 2,58 (s, 2H).	572,1
	21	N-[12-(3,4-diclorobenzoil)-7-(4-metoxifenil)-8-oxo-2,3,7,12-tetrazatriciclo[7.4.0.0^ 2,6]trideca-1(9),3,5-trien-5-il]acetamida	(400 MHz, DMSO-d6) δ 8,35 (s, 1H), 7,79 - 7,77 (m, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,52 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 7,15 (s, 2H), 7,02 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,97 (s, 1H), 4,74 (s, 1H), 3,95 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,60 (s, 1H), 2,55 (s, 2H), 1,36 (s, 3H).	526,2

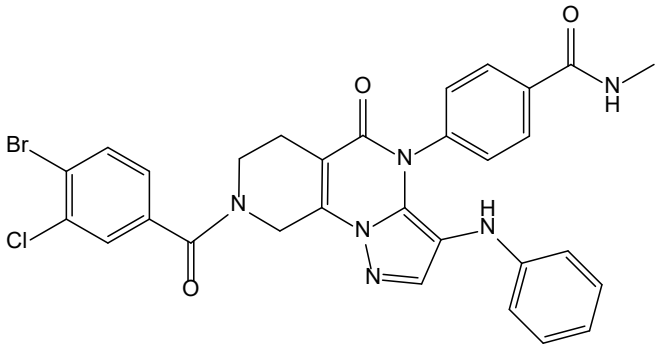
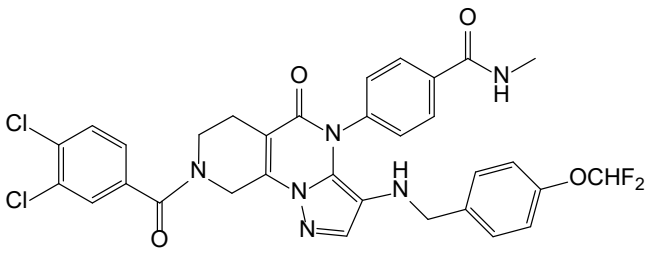
Compuesto	Comp. núm.	Nombre	^{1}H NMR	[M+1]$^+$
	22	N-[12-(3,4-diclorobenzoil)-7-(4-metoxifenil)-8-oxo-2,3,7,12-tetrazatriciclo[7.4.0.0^ 2,6]trideca-1(9),3,5-trien-5-il]-2-metil-propanamida	(400 MHz, DMSO-d6) δ 8,19 (s, 1H), 7,79 - 7,77 (m, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,60 - 7,40 (m, 1H), 7,16 (s, 2H), 6,98 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,05 - 4,75(m, 2H), 3,90 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,60 (s, 1H), 2,55 (s, 2H), 1,87 (s, 1H), 0,73 (s, 6H).	554,25
	23	N-[12-(3,4-diclorobenzoil)-7-(4-metoxifenil)-8-oxo-2,3,7,12-tetrazatriciclo[7.4.0.0^ 2,6]trideca-1(9),3,5-trien-5-il]-2-fenil-acetamida	(400 MHz, DMSO-d6) δ 8,51 (s, 1H), 7,89 - 7,75 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,53 (d, J = 19,2 Hz, 1H), 7,27 - 7,19 (m, 5H), 7,02 (d, J = 8,9 Hz, 4H), 4,97 - 4,75 (m, 2H), 3,90 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,60 (s, 1H), 2,93 (s, 2H), 2,55 (s, 2H).	602,25
	26	N-[12-(3,4-diclorobenzoil)-7-(4-metoxifenil)-8-oxo-2,3,7,12-tetrazatriciclo[7.4.0.0^ 2,6]trideca-1(9),3,5-trien-5-il]metanosulfonamida	(400 MHz, Cloroformo-d) δ 7,78 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,34 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,11 (br, 2H), 4,79 (s, 1H), 3,88 (s, 4H), 3,74 (br, 1H), 2,74-2,67 (m, 5H).	562,2

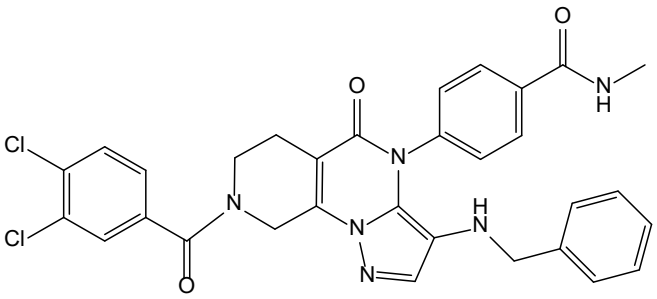
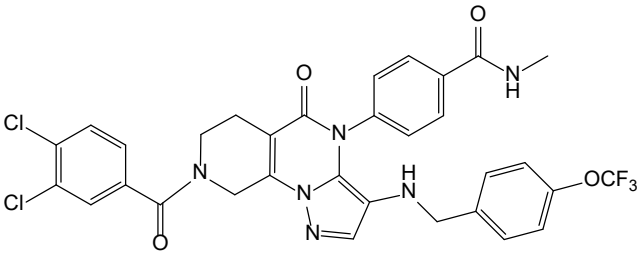
Compuesto	Comp. núm.	Nombre	^{1}H NMR	[M+1]$^+$
	27	5-bencil-12-(3,4-diclorobenzoil)-7-fenil-2,3,7,12-tetrazatriciclo[7.4.0.0^ 2,6]trideca-1(9),3,5-trien-8-ona	(300 MHz, DMSO-d6) δ 7,80 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,61 - 7,43 (m, 5H), 7,33 (s, 2H), 7,15 (d, J = 7,5 Hz, 3H), 6,75 (s, 2H), 5,11 - 4,70 (m, 2H), 4,01 - 3,55 (m, 2H), 2,94 (s, 2H), 2,57 (s, 2H).	529,25
	28	5-(bencilamino)-12-(4-bromo-3-cloro-benzoil)-7-(3-metoxifenil)-2,3,7,12-tetrazatriciclo[7.4.0.0^ 2,6]trideca-1(9),3,5-trien-8-ona	(300 MHz, Cloroformo-d) δ 7,74 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,44 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,26 (s, 4H), 7,04 (d, J = 7,8 Hz, 3H), 6,99 - 6,90 (m, 2H), 5,10 (s, 2H), 3,86 (m, 7H), 2,75 (s, 2H).	618,20; 620,20
	30	N-[12-(4-bromo-3-cloro-benzoil)-7-(4-metoxifenil)-8-oxo-2,3,7,12-tetrazatriciclo[7.4.0.0^ 2,6]trideca-1(9),3,5-trien-5-il]benzamida	(400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,84 (s, 1H), 7,98 - 7,63 (m, 3H), 7,54 - 7,25 (m, 6H), 7,16 (s, 2H), 6,77 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,89 (m, 2H), 3,76 (m, 2H), 3,48 (s, 3H), 2,56 (s, 2H).	632,00; 634,00

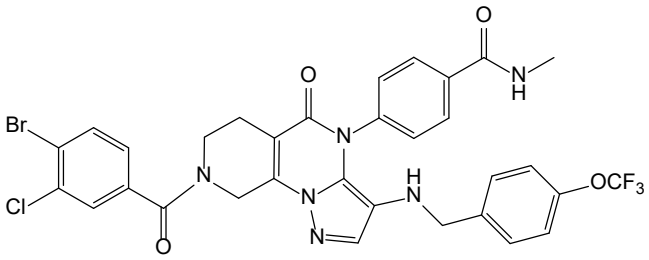
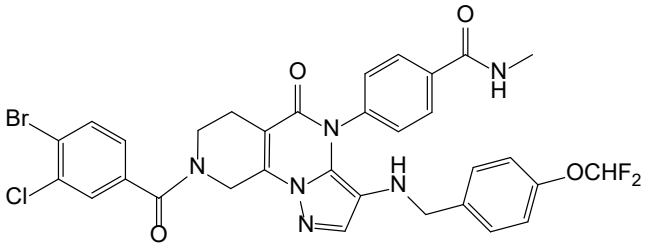
Compuesto	Comp. núm.	Nombre	^{1}H NMR	[M+1]$^+$
	31	N-[12-(4-bromo-3-cloro-benzoil)-7-(4-metoxifenil)-8-oxo-2,3,7,12-tetrazatriciclo[7.4.0.0^ 2,6]trideca-1(9),3,5-trien-5-il]bencenosulfonamida	(400 MHz, Cloroformo-d) δ ppm 7,73 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,65 - 7,44 (m, 7H), 7,23 (s, 1H), 6,99 - 6,93 (m, 2H), 6,92 - 6,85 (m, 2H), 5,09 (s, 2H), 4,79 (s, 1H), 3,89 - 3,71 (m, 5H), 2,69 (s, 2H).	668,00; 670,00
	33	N-[12-(4-bromo-3-cloro-benzoil)-7-(4-metoxifenil)-8-oxo-2,3,7,12-tetrazatriciclo[7.4.0.0^ 2,6]trideca-1(9),3,5-trien-5-il]-1-fenil-metanosulfonamida	(400 MHz, Cloroformo-d) δ ppm 7,73 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,42 - 7,34 (m, 3H), 7,29 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,26 - 7,15 (m, 4H), 7,07 - 7,01 (m, 2H), 4,95 (m, 2H), 4,60 (s, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,91 - 3,61 (m, 5H), 2,73 (s, 2H).	682,05; 684,05
	34	4-[5-bencil-12-(3,4-diclorobenzoil)-8-oxo-2,3,7,12-tetrazatriciclo[7.4.0.0^ 2,6]trideca-1(9),3,5-trien-7-il]-N-metil-benzamida	(300 MHz, Cloroformo-d) δ ppm 7,81 - 7,71 (m, 2H), 7,68 - 7,54 (m, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,36 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,27 - 7,20 (m, 2H), 7,18 - 7,11 (m, 3H), 6,70 (s, 2H), 6,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,15 - 2,98 (m, 5H), 2,75 (s, 2H).	586,0; 588,0

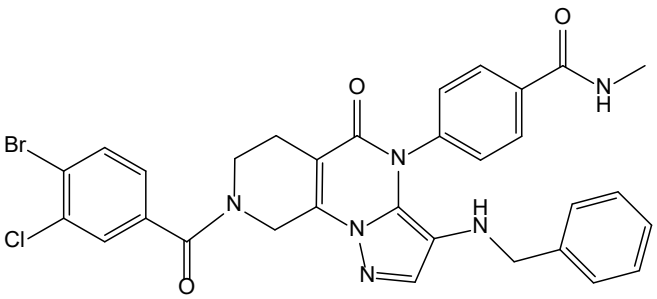
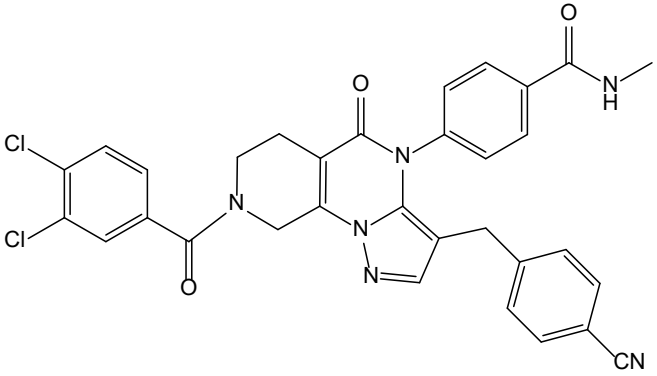
Compuesto	Comp. núm.	Nombre	^{1}H NMR	[M+1]$^+$
	36	4-[12-(3,4-diclorobenzoil)-8-oxo-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]-2,3,7,12-tetrazatriciclo[7.4.0.0^ 2,6]trideca-1(9),3,5-trien-7-il]-N-metil-benzamida	(300 MHz, Cloroformo-d) δ 7,71 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,56 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,34 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,96 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,65 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,17 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 5,29 - 4,70 (m, 2H), 4,27 - 3,53 (m, 2H), 3,14 (s, 2H), 3,02 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,73 (s, 2H).	670
	37	4-[5-bencil-12-(4-bromo-3-ciano-benzoil)-8-oxo-2,3,7,12-tetrazatriciclo[7.4.0.0^ 2,6]trideca-1(9),3,5-trien-7-il]-N-metil-benzamida	(300 MHz, Cloroformo-d) δ ppm 7,89 - 7,71 (m, 4H), 7,66 - 7,37 (m, 2H), 7,27 - 7,21 (m, 2H), 7,20 - 7,10 (m, 3H), 6,70 (s, 2H), 6,17 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 5,01 (m, 2H), 3,90 (m, 2H), 3,18 - 2,97 (m, 5H), 2,76 (s, 2H).	621,05; 623,05

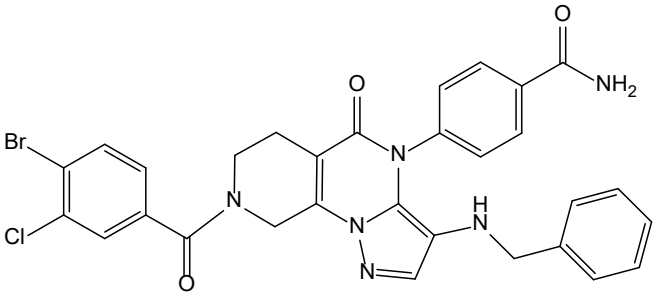
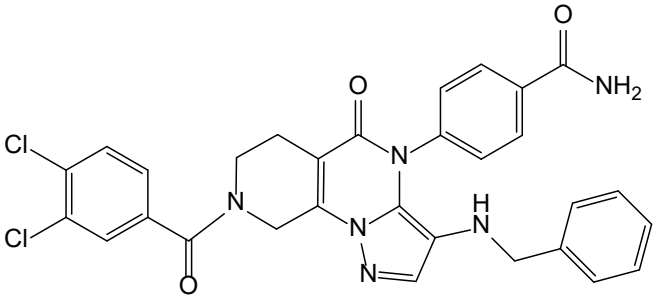
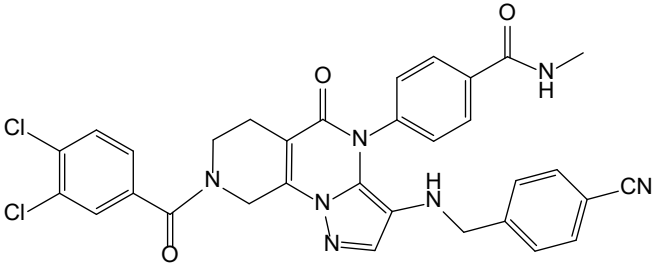
Compuesto	Comp. núm.	Nombre	^{1}H NMR	[M+1]$^+$
	38	4-[5-bencil-12-(4-bromo-3-cloro-benzoil)-8-oxo-2,3,7,12-tetrazatriciclo[7.4.0.0^ 2,6]trideca-1(9),3,5-trien-7-il]-2-cloro-N-metil-benzamida	(300 MHz, Cloroformo-d) δ ppm 7,73 (dd, J = 17,2, 8,1 Hz, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,27 - 7,11 (m, 6H), 6,71 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 6,25 - 6,14 (m, 1H), 5,13 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,23 (m, 2H), 3,08 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,74 (s, 2H).	664,1
	39	4-[5-anilino-12-(3,4-diclorobenzoil)-8-oxo-2,3,7,12-tetrazatriciclo[7.4.0.0^ 2,6]trideca-1(9),3,5-trien-7-il]-N-metil-benzamida	(400 MHz, Cloroformo-d) δ 7,83 - 7,50 (m, 5H), 7,35 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,96 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 6,67 (dd, J = 7,9, 6,6 Hz, 1H), 6,09 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 6,00 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 5,05 (br, 2H), 4,00 - 3,70 (m, 3H), 3,01 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,74 (s, 2H).	587,1

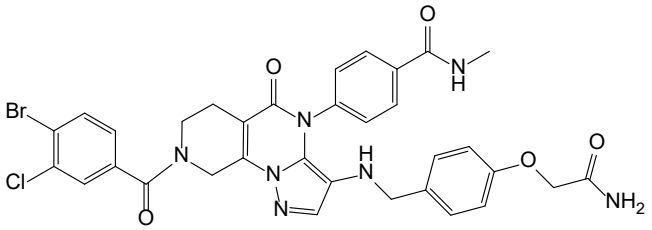
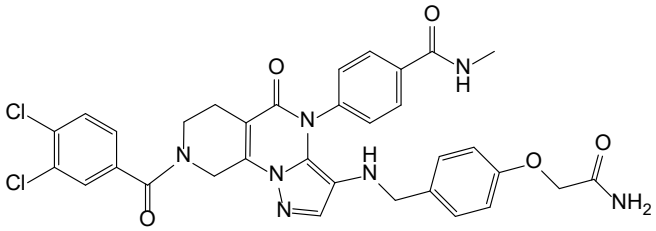
Compuesto	Comp. núm.	Nombre	^{1}H NMR	[M+1]$^+$
	40	4-[5-anilino-12-(4-bromo-3-cloro-benzoil)-8-oxo-2,3,7,12-tetrazatriciclo[7.4.0.0^ 2,6]trideca-1(9),3,5-trien-7-il]-N-metil-benzamida	(400 MHz, Cloroformo-d) δ 7,83 - 7,51 (m, 5H), 7,30 - 7,20 (br, 1H), 7,21 - 7,11 (m, 2H), 7,02 - 6,87 (m, 2H), 6,74 - 6,60 (m, 1H), 6,09 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 5,99 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,04 (m, 2H), 3,82 (m, 2H), 3,01 (d, J = 4,7 Hz, 3H), 2,74 (s, 2H).	631,10; 633,10
	41	4-[12-(3,4-diclorobenzoil)-5-[[4-(difluorometoxi)fenil]metilamino]-8-oxo-2,3,7,12-tetrazatriciclo[7.4.0.0^ 2,6]trideca-1(9),3,5-trien-7-il]-N-metil-benzamida	(400 MHz, Cloroformo-d) δ 7,92 - 7,86 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,55 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,49 - 7,36 (m, 3H), 7,33 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,98 (q, J = 8,5 Hz, 4H), 6,50 (m, 1H), 6,11 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,96 (m, 2H), 3,80 (s, 4H), 3,05 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,72 (s, 2H), 1,74 (s, 1H).	667,1

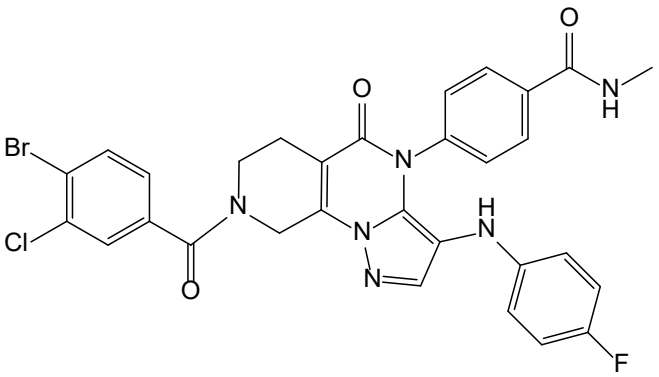
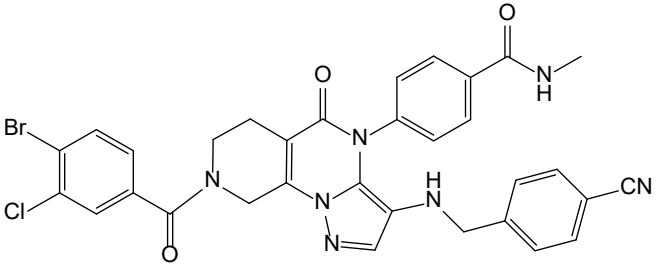
Compuesto	Comp. núm.	Nombre	^{1}H NMR	[M+1]$^+$
	42	4-[5-(bencilamino)-12-(3,4-diclorobenzoil)-8-oxo-2,3,7,12-tetrazatriciclo[7.4.0.0^ 2,6]trideca-1(9),3,5-trien-7-il]-N-metil-benzamida	(400 MHz, Cloroformo-d) δ 7,92 - 7,84 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,54 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,51 - 7,37 (m, 3H), 7,33 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 7,5 Hz, 3H), 6,96 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 6,08 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,95 (m, 2H), 3,83 (s, 4H), 3,04 (d, J = 4,9 Hz, 3H), 2,72 (s, 2H), 1,71 (s, 1H).	601,15
	44	4-[12-(3,4-diclorobenzoil)-8-oxo-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metilamino]-2,3,7,12-tetrazatriciclo[7.4.0.0^ 2,6]trideca-1(9),3,5-trien-7-il]-N-metil-benzamida	(300 MHz, Cloroformo-d) δ 7,93 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,71 - 7,51 (m, 2H), 7,50 - 7,30 (m, 4H), 7,12 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,01 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,19 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 5,30 - 4,60 (m, 2H), 4,20 - 3,60 (m, 4H), 3,07 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,74 (s, 2H), 1,81 (m, 1H).	685

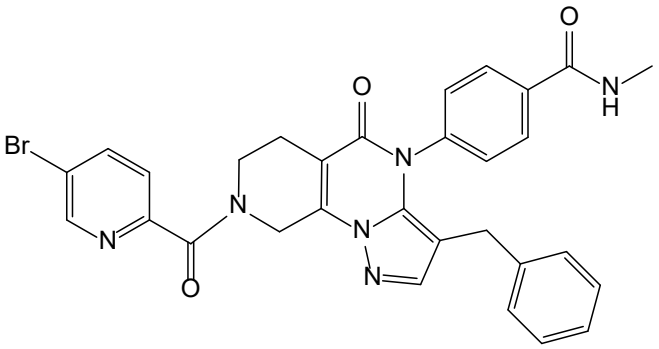
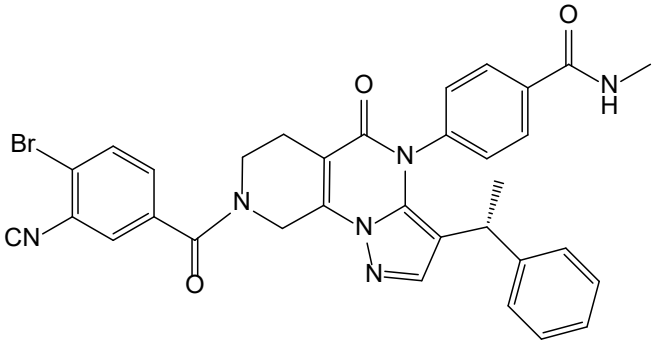
Compuesto	Comp. núm.	Nombre	^{1}H NMR	[M+1]$^+$
	45	4-[12-(4-bromo-3-cloro-benzoil)-8-oxo-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metilamino]-2,3,7,12-tetrazatriciclo[7.4.0.0^ 2,6]trideca-1(9),3,5-trien-7-il]-N-metil-benzamida	(400 MHz, Cloroformo-d) δ 7,96 - 7,85 (m, 2H), 7,72 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,51 - 7,36 (m, 3H), 7,23 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,99 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,17 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 5,20 - 4,60 (m, 2H), 4,20-3,60 (m, 4H), 3,05 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,72 (s, 2H).	729,20; 731,20
	46	4-[12-(4-bromo-3-cloro-benzoil)-5-[[4-(difluorometoxi)fenil]metilamino]-8-oxo-2,3,7,12-tetrazatriciclo[7.4.0.0^ 2,6]trideca-1(9),3,5-trien-7-il]-N-metil-benzamida	(400 MHz, Cloroformo-d) δ 7,89 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,72 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,3 Hz, 3H), 7,24 C 7,18 (m, 1H), 6,97 (m, 4H), 6,49 (m, 1H), 6,18 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 5,20 - 4,60 (m, 2H), 4,20 - 3,60 (m, 4H), 3,04 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,71 (s, 2H)	711,20; 713,20

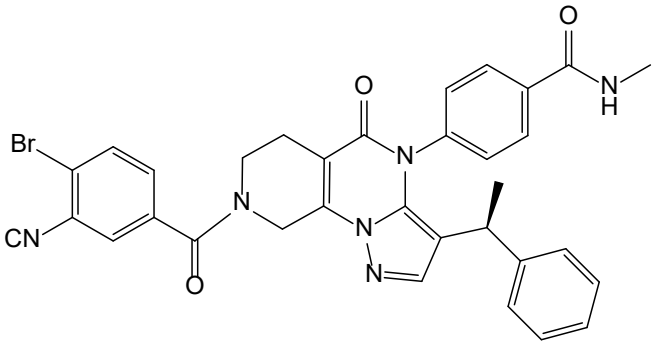
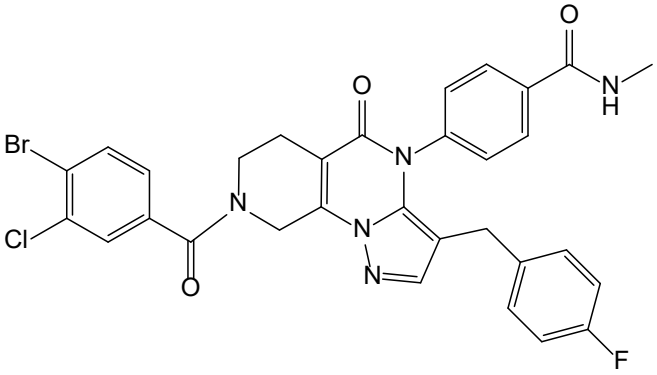
Compuesto	Comp. núm.	Nombre	^{1}H NMR	[M+1]$^+$
	47	4-[5-(bencilamino)-12-(4-bromo-3-cloro-benzoil)-8-oxo-2,3,7,12-tetrazatriciclo[7.4.0.0^ 2,6]trideca-1(9),3,5-trien-7-il]-N-metil-benzamida	(400 MHz, Cloroformo-d) δ 7,93-7,84 (m, 2H), 7,72 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,51-7,34 (m, 3H), 7,25-7,17 (m, 4H), 6,97 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 6,11 (s, 1H), 5,20 - 4,80 (m, 2H), 4,20 - 3,60 (s, 4H), 3,04 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,71 (s, 2H).	645,20; 647,20
	48	4-[5-[(4-cianofenil)metil]-12-(3,4-diclorobenzoil)-8-oxo-2,3,7,12-tetrazatriciclo[7.4.0.0^ 2,6]trideca-1(9),3,5-trien-7-il]-N-metil-benzamida	(400 MHz, Cloroformo-d) δ 7,76-7,70 (m, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,56 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,21-7,13 (m, 2H), 6,76 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 6,19 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 5,03 (m, 2H), 3,87 (m, 2H), 3,18 (s, 2H), 3,04 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,73 (s, 2H).	611,15

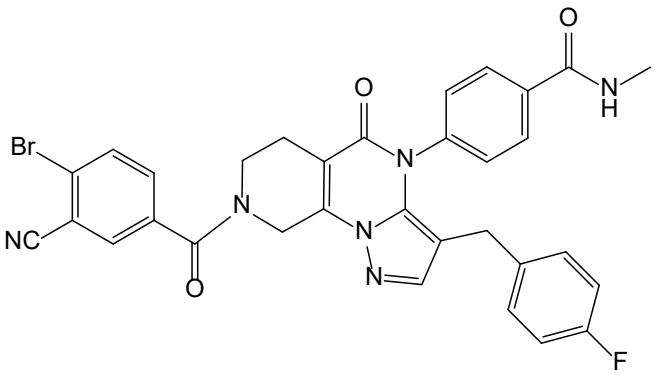
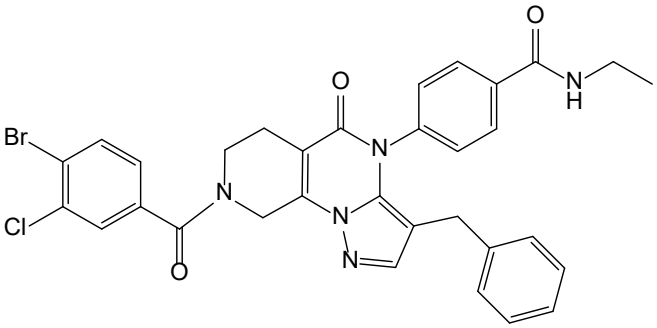
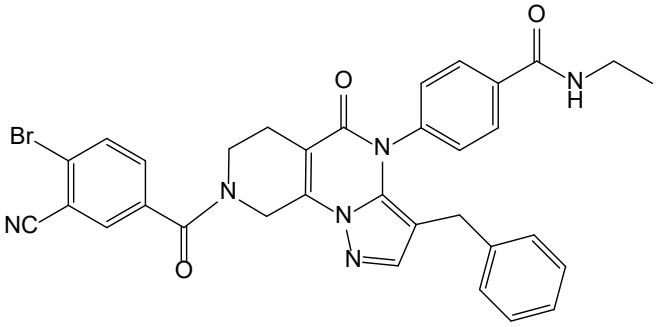
Compuesto	Comp. núm.	Nombre	^{1}H NMR	[M+1]$^+$
	49	4-[5-(bencilamino)-12-(4-bromo-3-cloro-benzoil)-8-oxo-2,3,7,12-tetrazatriciclo[7.4.0.0^ 2,6]trideca-1(9),3,5-trien-7-il]benzamida	(400 MHz, DMSO-d6) δ 8,11 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,89 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,82 - 7,59 (m, 2H), 7,46 (m, 4H), 7,16 (m, 3H), 6,91 (m, 2H), 4,81-5,02 (m, 2H), 3,92 - 3,53 (m, 4H), 2,55 (m, 3H).	631,05; 633,05
	50	4-[5-(bencilamino)-12-(3,4-diclorobenzoil)-8-oxo-2,3,7,12-tetrazatriciclo[7.4.0.0^ 2,6]trideca-1(9),3,5-trien-7-il]benzamida	(400 MHz, DMSO-d6) δ 8,12 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,85 - 7,72 (m, 2H), 7,57 (m, 5H), 7,16 (s, 3H), 6,91 (s, 2H), 4,81 (m, 2H), 3,89 (s, 1H), 3,73 - 3,53 (m, 3H), 2,55 (m, 3H).	587,15
	51	4-[5-[(4-cianofenil)metilamino]-12-(3,4-diclorobenzoil)-8-oxo-2,3,7,12-tetrazatriciclo[7.4.0.0^ 2,6]trideca-1(9),3,5-trien-7-il]-N-metil-benzamida	(300 MHz, Cloroformo-d) δ 7,95 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,68-7,52 (m, 4H), 7,48 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 6,36 (s, 1H), 5,20 - 4,70 (m, 2H), 4,20 - 3,50 (m, 4H), 3,08 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,74 (s, 2H).	626,1

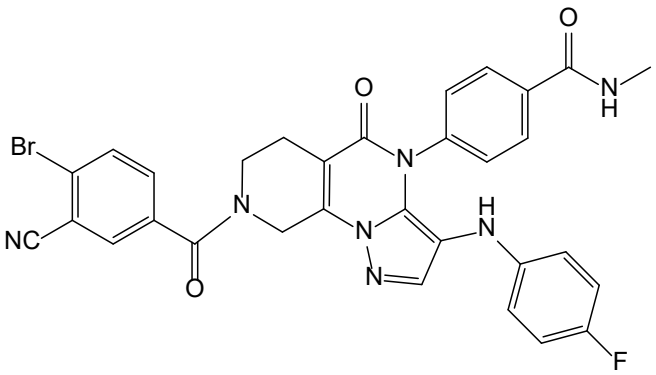
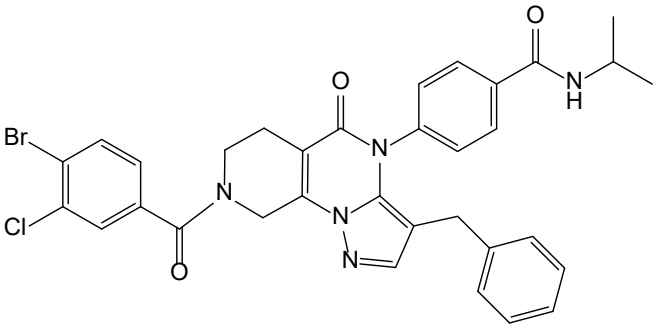
Compuesto	Comp. núm.	Nombre	^{1}H NMR	[M+1]$^+$
	52	4-[5-[[4-(2-amino-2-oxo-etoxi)fenil]metilamino]-12-(4-bromo-3-cloro-benzoil)-8-oxo-2,3,7,12-tetrazatriciclo[7.4.0.0^ 2,6]trideca-1(9),3,5-trien-7-il]-N-metil-benzamida	(300 MHz, Cloroformo-d) δ 7,92 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,74 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,46 (m, 3H), 7,25 (s, 1H), 6,96 (s, 2H), 6,81 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,62 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 5,72 (s, 1H), 5,20 - 4,70 (m, 2H), 4,47 (s, 2H), 4,10 - 3,70 (m, 4H), 3,08 (d, J = 4,7 Hz, 3H), 2,74 (s, 2H).	720,1
	53	4-[5-[[4-(2-amino-2-oxo-etoxi)fenil]metilamino]-12-(3,4-diclorobenzoil)-8-oxo-2,3,7,12-tetrazatriciclo[7.4.0.0^ 2,6]trideca-1(9),3,5-trien-7-il]-N-metil-benzamida	(300 MHz, DMSO-d6) δ 8,60 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,78 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,71-7,28 (m, 6H), 7,03 - 6,61 (m, 4H), 4,83 (m, 2H), 4,35 (s, 2H), 3,88 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,85 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 2,55 (s, 2H).	674,2

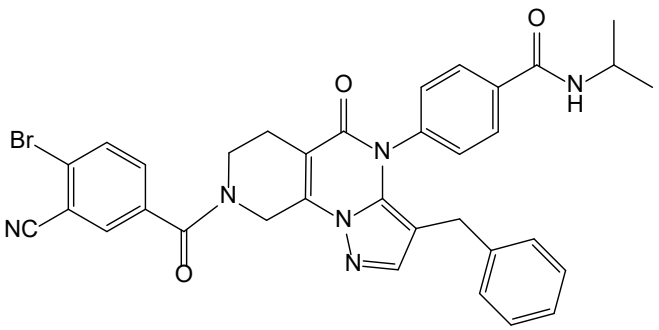
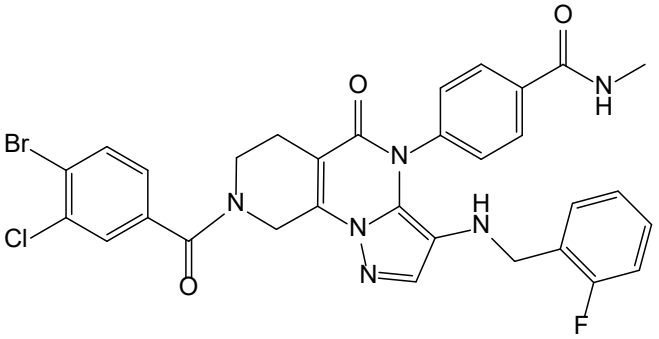
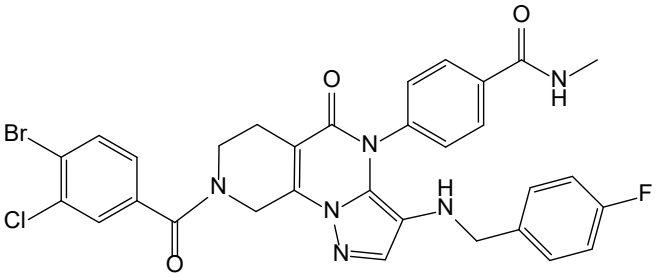
Compuesto	Comp. núm.	Nombre	^{1}H NMR	[M+1]$^+$
	54	4-[12-(4-bromo-3-cloro-benzoil)-5-(4-fluoroanilino)-8-oxo-2,3,7,12-tetrazatriciclo[7.4.0.0^ 2,6]trideca-1(9),3,5-trien-7-il]-N-metil-benzamida	(400 MHz, Cloroformo-d) δ 7,77-7,58 (m, 5H), 7,30-7,20 (m, 1H), 7,20-7,11 (m, 2H), 6,67 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 6,09-5,93 (m, 3H), 5,30-4,70 (m, 2H), 4,15-3,58 (m, 3H), 3,02 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,74 (s, 2H).	651,05
	55	4-[12-(4-bromo-3-cloro-benzoil)-5-[(4-cianofenil)metilamino]-8-oxo-2,3,7,12-tetrazatriciclo[7.4.0.0^ 2,6]trideca-1(9),3,5-trien-7-il]-N-metil-benzamida	(400 MHz, Cloroformo-d) δ 7,97-7,87 (m, 2H), 7,72 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,64-7,50 (m, 3H), 7,49-7,42 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,25-7,21 (m, 1H), 7,09 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,20 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 5,20-4,80 (m, 2H), 4,10-3,60 (m, 4H), 3,06 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,72 (s, 2H), 1,90 (s, 1H).	672,1

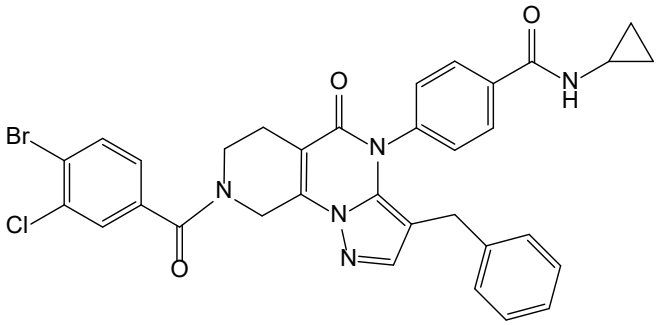
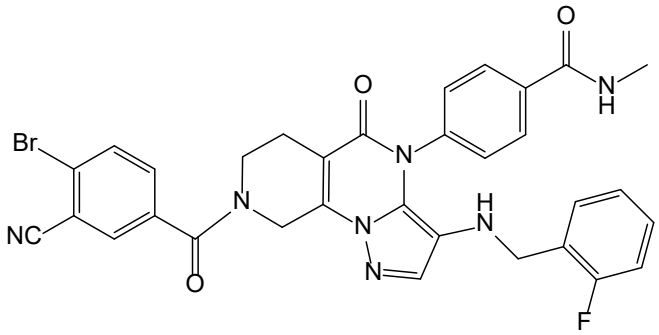
Compuesto	Comp. núm.	Nombre	^{1}H NMR	[M+1]$^+$
	56	4-[5-bencil-12-(5-bromopiridin-2-carbonil)-8-oxo-2,3,7,12-tetrazatriciclo[7.4.0.0^ 2,6]trideca-1(9),3,5-trien-7-il]-N-metil-benzamida	(400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,70 (m, 1H), 7,98 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,78-7,66 (m, 3H), 7,49 (s, 1H), 7,21 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 7,17-7,08 (m, 3H), 6,67 (m, 2H), 6,17 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 5,20 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 4,09 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 3,93 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,10-3,00 (m, 5H), 2,80 (s, 2H).	599,00 (patrón de Br)
	57	4-[12-(4-bromo-3-ciano-benzoil)-8-oxo-5-[rac-(1R)-1-feniletil]-2,3,7,12-tetrazatriciclo[7.4.0.0^ 2,6]trideca-1(9),3,5-trien-7-il]-N-metil-benzamida	(300 MHz, Cloroformo-d) δ 7,98-7,92 (m, 1H), 7,88-7,69 (m, 3H), 7,60 (s, 1H), 7,49-7,35 (m, 2H), 7,20-7,01 (m, 3H), 6,80-6,74 (m, 1H), 6,58 (s, 2H), 6,27 (s, 1H), 5,30-4,70 (m, 2H), 4,25-3,50 (m, 2H), 3,05 (m, 4H), 2,72 (s, 2H), 1,49-1,17 (m, 3H).	637,05 (patrón de Br)

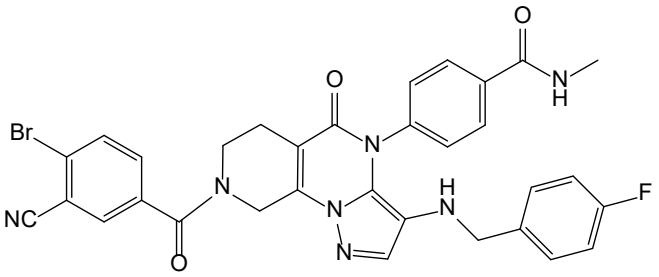
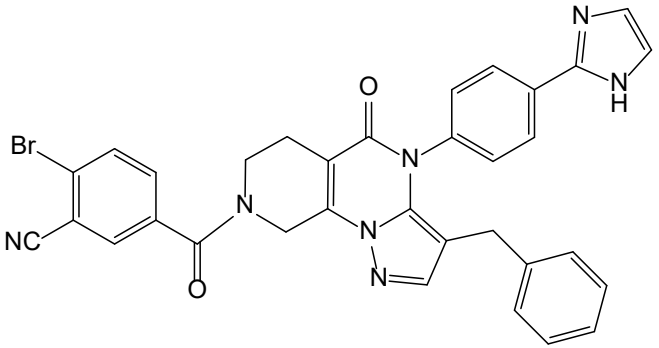
Compuesto	Comp. núm.	Nombre	^{1}H NMR	[M+1]$^+$
	58	4-[12-(4-bromo-3-ciano-benzoil)-8-oxo-5-[rac-(1S)-1-feniletil]-2,3,7,12-tetrazatriciclo[7.4.0.0^ 2,6]trideca-1(9),3,5-trien-7-il]-N-metil-benzamida	(300 MHz, Cloroformo-d) δ 7,98-7,92 (m, 1H), 7,89-7,51 (m, 4H), 7,49-7,35 (m, 2H), 7,20-7,01 (m, 3H), 6,80-6,74 (m, 1H), 6,58 (s, 2H), 6,27 (s, 1H), 5,30-4,70 (m, 2H), 4,25-3,50 (m, 2H), 3,05 (m, 4H), 2,72 (s, 2H), 1,49-1,17 (m, 3H).	635,05 (patrón de Br)
	59	4-[12-(4-bromo-3-cloro-benzoil)-5-[(4-fluorofenil)metil]-8-oxo-2,3,7,12-tetrazatriciclo[7.4.0.0^ 2,6]trideca-1(9),3,5-trien-7-il]-N-metil-benzamida	(300 MHz, Cloroformo-d) δ 7,84-7,70 (m, 3H), 7,63 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,27-7,19 (m, 3H), 6,85 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 6,64 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 6,20 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 5,15 (m, 2H), 3,77 (m, 2H), 3,06 (m, 5H), 2,75 (s, 2H).	650,00 (patrón de Br)

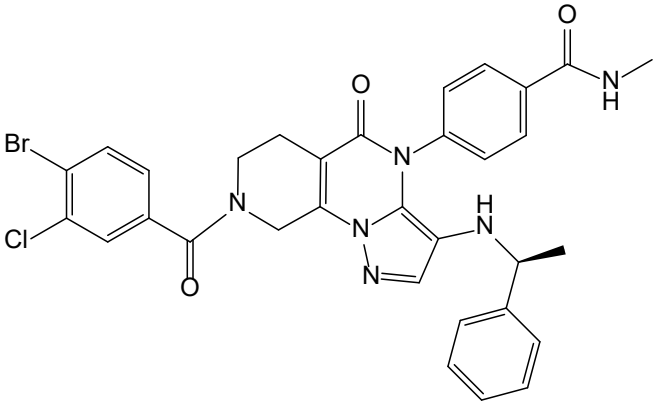
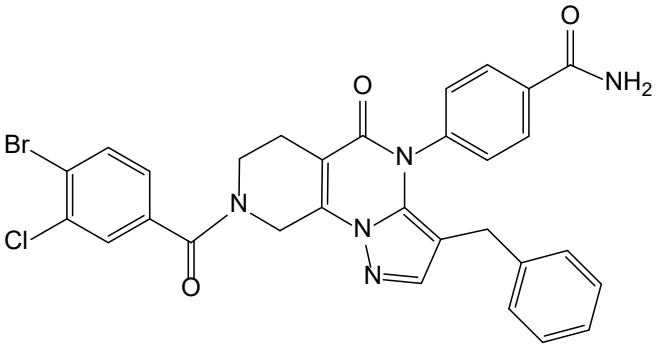
Compuesto	Comp. núm.	Nombre	^{1}H NMR	[M+1]$^+$
	60	4-[12-(4-bromo-3-ciano-benzoil)-5-[(4-fluorofenil)metil]-8-oxo-2,3,7,12-tetrazatriciclo[7.4.0.0^ 2,6]trideca-1(9),3,5-trien-7-il]-N-metil-benzamida	(300 MHz, Cloroformo-d) δ 7,88-7,73 (m, 4H), 7,61 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,27-7,18 (m, 2H), 6,84 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 6,64 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 6,25 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 5,04 (m, 2H), 3,89 (m, 2H), 3,16-2,93 (m, 5H), 2,76 (s, 2H).	641,05 (patrón de Br)
	61	4-[5-bencil-12-(4-bromo-3-cloro-benzoil)-8-oxo-2,3,7,12-tetrazatriciclo[7.4.0.0^ 2,6]trideca-1(9),3,5-trien-7-il]-N-etil-benzamida	(300 MHz, DMSO-d6) δ 8,56 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 8,33 (m, 1H), 7,89-7,86 (m, 3H), 7,75 (s, 1H), 7,45-7,17 (m, 8H), 4,56 (m, 2H), 3,93 (m, 3H), 3,55 (s, 1H), 3,34-3,25 (m, 2H), 2,57 (s, 2H), 1,13 (t, J = 7,2 Hz, 3H).	646,00 (patrón de Br, Cl)
	62	4-[5-bencil-12-(4-bromo-3-ciano-benzoil)-8-oxo-2,3,7,12-tetrazatriciclo[7.4.0.0^ 2,6]trideca-1(9),3,5-trien-7-il]-N-etil-benzamida	(300 MHz, DMSO-d6) δ 8,56 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,36 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,89-7,86 (m, 2H), 7,74 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 7,47-7,16 (m, 7H), 4,79-4,32 (m, 2H), 3,93 (m, 3H), 3,54 (s, 1H), 3,31-3,21 (m, 3H), 2,59 (s, 2H), 1,13 (t, J = 7,2 Hz, 3H).	637,05 (patrón de de Br)

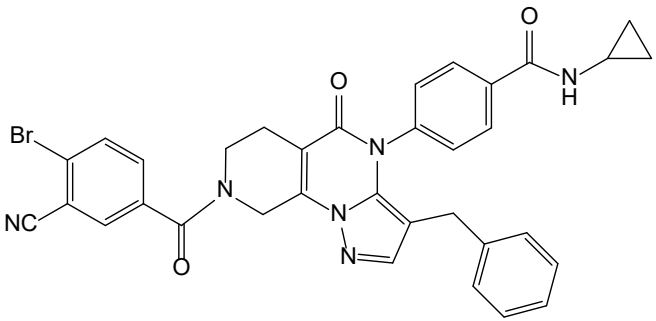
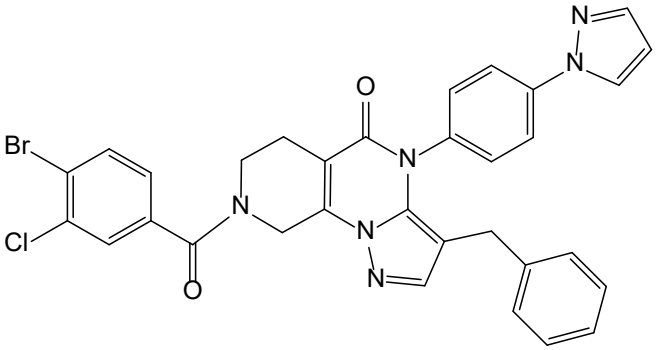
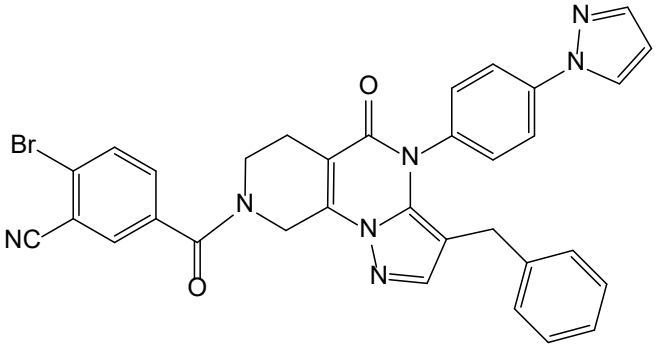
Compuesto	Comp. núm.	Nombre	^{1}H NMR	[M+1]$^+$
	63	4-[12-(4-bromo-3-ciano-benzoil)-5-(4-fluoroanilino)-8-oxo-2,3,7,12-tetrazatriciclo[7.4.0.0^ 2,6]trideca-1(9),3,5-trien-7-il]-N-metil-benzamida	(300 MHz, Cloroformo-d) δ 7,85 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,77-7,57 (m, 4H), 7,18 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,70 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 6,05 (m, 3H), 5,20-4,70 (m, 2H), 4,20-3,50 (m, 3H), 3,05 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,77 (s, 2H).	642,10 (patrón de Br)
	64	4-[5-bencil-12-(4-bromo-3-cloro-benzoil)-8-oxo-2,3,7,12-tetrazatriciclo[7.4.0.0^ 2,6]trideca-1(9),3,5-trien-7-il]-N-isopropil-benzamida	(400 MHz, DMSO-d6) δ 8,48 - 8,18 (m, 2H), 7,98 - 7,73 (m, 4H), 7,41 - 7,38 (m, 3H), 7,35 - 7,15 (m, 4H), 4,82 - 4,40 (m, 2H), 4,18 - 3,70 (m, 4H), 3,55 (s, 1H), 2,58 (s, 2H), 1,17 (d, J = 6,4 Hz, 6H).	660,15 (patrón de Br)

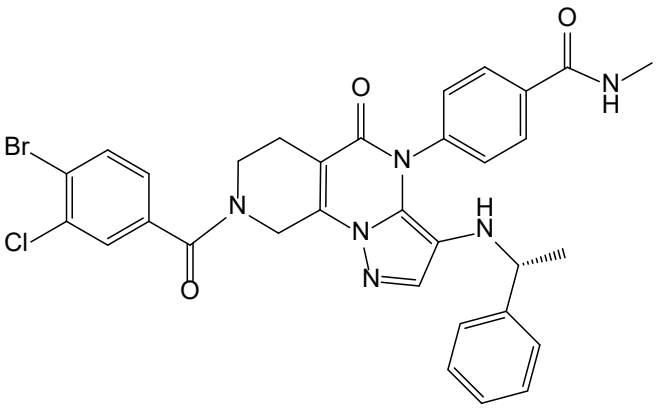
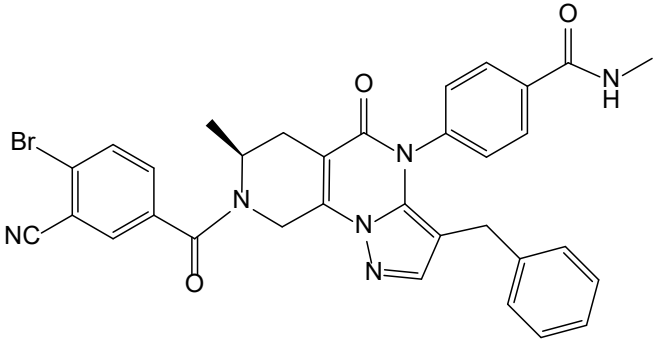
Compuesto	Comp. núm.	Nombre	^{1}H NMR	[M+1]$^+$
	65	4-[5-bencil-12-(4-bromo-3-ciano-benzoil)-8-oxo-2,3,7,12-tetrazatriciclo[7.4.0.0^ 2,6]trideca-1(9),3,5-trien-7-il]-N-isopropil-benzamida	(400 MHz, DMSO-d6) δ 8,42 - 8,28 (m, 2H), 8,20 - 8,05 (m, 1H), 8,05 - 7,95 (m, 1H), 7,92 - 7,88 (m, 2H), 7,82 - 7,68 (m, 1H), 7,46 - 7,20 (m, 6H), 4,68 (s, 1H), 4,44 (s, 1H), 4,20 - 4,01 (m, 1H), 4,01 - 3,79 (m, 3H), 3,54 (s, 1H), 2,58(m, 2H), 1,17 (d, J = 6,4 Hz, 6H).	651,10 (patrón de Br)
	66	4-[12-(4-bromo-3-cloro-benzoil)-5-[(2-fluorofenil)metilamino]-8-oxo-2,3,7,12-tetrazatriciclo[7.4.0.0^ 2,6]trideca-1(9),3,5-trien-7-il]-N-metil-benzamida	(300 MHz, DMSO-d6) δ 8,58 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,05-7,87 (m, 3H), 7,85-7,75 (m, 1H), 7,71-7,36 (m, 4H), 7,30-7,15 (m, 1H), 7,12-6,79 (m, 3H), 5,00-4,60 (m, 2H), 3,95-3,50(m, 4H), 2,84 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 2,70-2,51 (m, 2H).	663,1
	67	4-[12-(4-bromo-3-cloro-benzoil)-5-[(4-fluorofenil)metilamino]-8-oxo-2,3,7,12-tetrazatriciclo[7.4.0.0^ 2,6]trideca-1(9),3,5-trien-7-il]-N-metil-benzamida	(300 MHz, DMSO-d6) δ 8,59 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,05-7,87 (m, 3H), 7,85-7,75 (m, 1H), 7,71-7,36 (m, 4H), 7,05-6,80 (m, 4H), 5,10-4,60 (m, 2H), 4,00-3,50 (m, 4H), 2,84 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 2,70-2,51 (m, 2H).	663,1

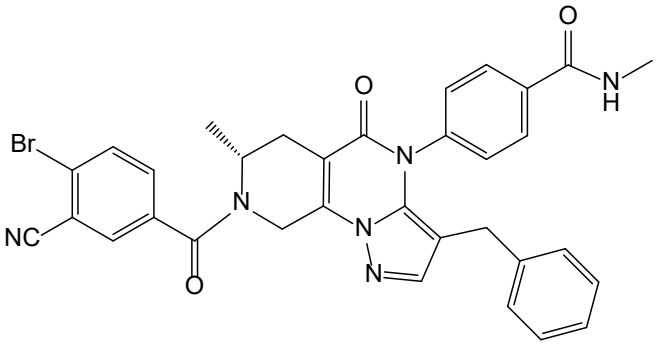
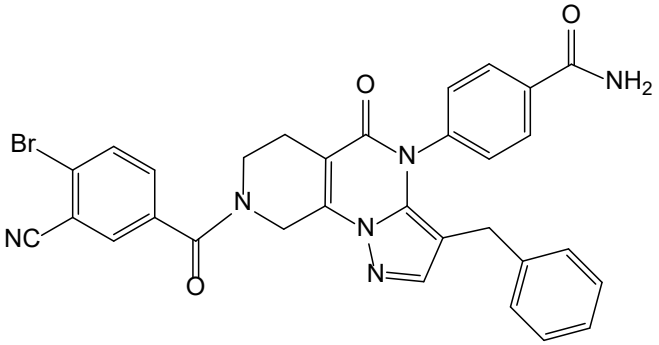
Compuesto	Comp. núm.	Nombre	^{1}H NMR	[M+1]$^+$
	68	4-[5-bencil-12-(4-bromo-3-cloro-benzoil)-8-oxo-2,3,7,12-tetrazatriciclo[7.4.0.0^ 2,6]trideca-1(9),3,5-trien-7-il]-N-ciclopropil-benzamida	(400 MHz, CDCl3) δ 7,84 - 7,78 (m, 2H), 7,78 - 7,71 (m, 1H), 7,68 - 7,52 (m, 1H), 7,48 - 7,31 (m, 4H), 7,28 - 7,20 (m, 4H), 6,28 (s, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,10 - 3,82 (m, 3H), 3,62 (s, 1H), 2,94 - 2,82 (m, 1H), 2,82 - 2,65 (m, 2H), 1,01 - 0,80 (m, 2H), 0,65 - 0,43 (m, 2H).	658,10 (patrón de Br,Cl)
	69	4-[12-(4-bromo-3-ciano-benzoil)-5-[(2-fluorofenil)metilamino]-8-oxo-2,3,7,12-tetrazatriciclo[7.4.0.0^ 2,6]trideca-1(9),3,5-trien-7-il]-N-metil-benzamida	(300 MHz, DMSO-d6) δ 8,59 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,23-8,07 (m, 1H), 8,07-7,94 (m, 3H), 7,89-7,70 (m, 1H), 7,71-7,43 (m, 3H), 7,29-7,16 (m, 1H), 7,12-6,80 (m, 3H), 5,04-4,61 (m, 2H), 4,02-3,50 (m, 4H), 2,84 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 2,67-2,54 (m, 2H).	656,15 (patrón de Br)

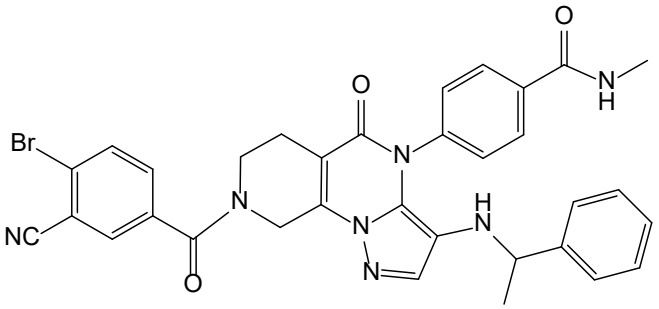
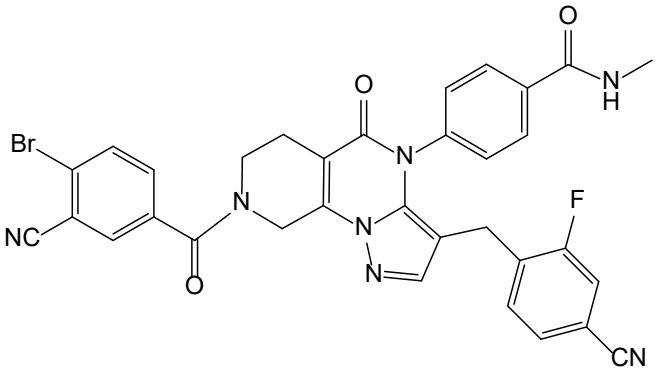
Compuesto	Comp. núm.	Nombre	^{1}H NMR	[M+1]$^+$
	70	4-[12-(4-bromo-3-ciano-benzoil)-5-[(4-fluorofenil)metilamino]-8-oxo-2,3,7,12-tetrazatriciclo[7.4.0.0^ 2,6]trideca-1(9),3,5-trien-7-il]-N-metil-benzamida	(300 MHz, Cloroformo-d) δ 7,97 C 7,87 (m, 2H), 7,83 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,65 C 7,54 (m, 1H), 7,50 C 7,34 (m, 3H), 6,95 (d, J = 7,1 Hz, 4H), 6,30 C 6,12 (m, 1H), 5,32 C 4,60 (m, 2H), 4,23 C 3,55 (m, 4H), 3,07 (d, J = 4,7 Hz, 3H), 2,75 (s, 2H).	656,15 (patrón de Br)
	73	5-[5-bencil-7-[4-(1H-imidazol-2-il)fenil]-8-oxo-2,3,7,12-tetrazatriciclo[7.4.0.0^ 2,6]trideca-1(9),3,5-trieno-12-carbonil]-2-bromo-benzonitrilo	(400 MHz, CDCl3) δ 7,99 - 7,65 (m, 4H), 7,65 - 7,51 (m, 1H), 7,41 - 7,28 (m, 6H), 7,22 - 7,15 (m, 2H), 7,15 - 6,91 (m, 2H), 5,05 - 4,45 (m, 2H), 4,18 - 3,78 (m, 3H), 3,78 - 3,42 (m, 1H), 2,85 - 2,69 (m, 2H).	632,05

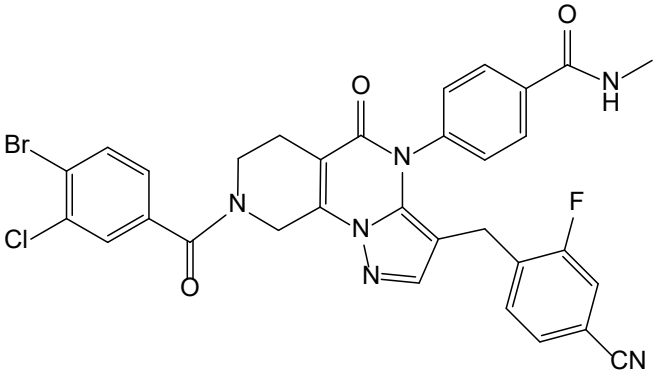
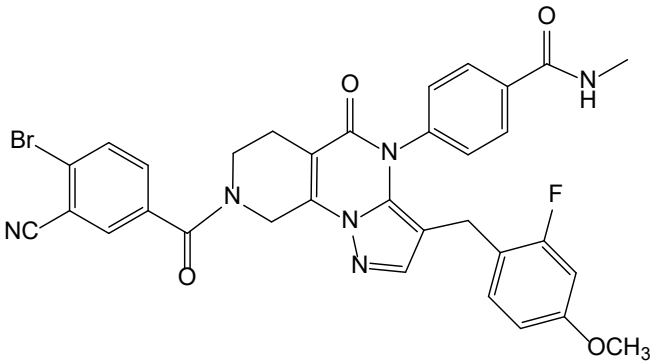
Compuesto	Comp. núm.	Nombre	^{1}H NMR	[M+1]$^+$
	74	4-[12-(4-bromo-3-cloro-benzoil)-8-oxo-5-[[rac-(1S)-1-feniletil]amino]-2,3,7,12-tetrazatriciclo[7.4.0.0^ 2,6]trideca-1(9),3,5-trien-7-il]-N-metil-benzamida	(300 MHz, Cloroformo-d) δ 7,97 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,72 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,31-7,28 (m, 1H), 7,27-7,18 (m, 4H), 7,04 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 6,16 (s, 1H), 5,16-4,71 (m, 2H), 4,08-3,59 (m, 3H), 3,13-2,97 (m, 3H), 2,72 (s, 2H), 1,05 (d, J = 6,4 Hz, 3H).	661,1
	75	4-[5-bencil-12-(4-bromo-3-cloro-benzoil)-8-oxo-2,3,7,12-tetrazatriciclo[7.4.0.0^ 2,6]trideca-1(9),3,5-trien-7-il]benzamida	(400 MHz, DMSO-d6) δ 8,42 - 8,19 (m, 1H), 8,00-7,83 (m, 3H), 7,78-7,69 (m, 1H), 7,45-7,19 (m, 8H), 4,75 - 4,35 (m, 2H), 4,09 - 3,75 (m, 3H), 3,55 (s, 1H), 2,65 - 2,55 (m, 2H).	618,10 (patrón de Br,Cl)

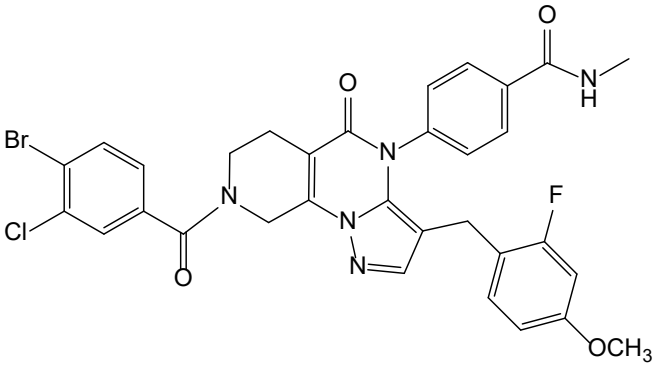
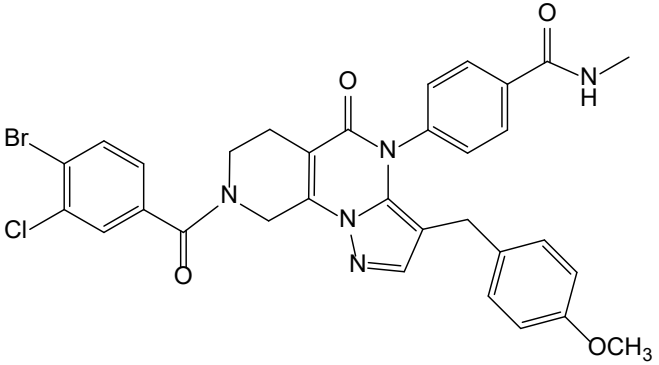
Compuesto	Comp. núm.	Nombre	^{1}H NMR	[M+1]$^+$
	76	4-[5-bencil-12-(4-bromo-3-ciano-benzoil)-8-oxo-2,3,7,12-tetrazatriciclo[7.4.0.0^ 2,6]trideca-1(9),3,5-trien-7-il]-N-ciclopropil-benzamida	(400 MHz, CDCl3) δ 7,95 - 7,75 (m, 4H), 7,75 - 7,50 (m, 1H), 7,48 - 7,28 (m, 5H), 7,25 - 7,15 (m, 2H), 6,42 (s, 1H), 5,01 - 3,38 (m, 2H), 4,15 - 3,85 (m, 3H), 3,62 (s, 1H), 2,95 - 2,81 (m, 2H), 2,85 - 2,55 (m, 1H).	649,15 (patrón de Br)
	77	5-bencil-12-(4-bromo-3-cloro-benzoil)-7-(4-pirazol-1-ilfenil)-2,3,7,12-tetrazatriciclo[7.4.0.0^ 2,6]trideca-1(9),3,5-trien-8-ona	(400 MHz, CDCl3) δ 7,98 - 7,90 (m, 1H), 7,75 - 7,67 (m, 4H), 7,67 - 7,51 (m, 1H), 7,42 - 7,28 (m, 7H), 7,28 - 7,19 (m, 2H), 6,48 (s, 1H), 4,98 - 4,50 (m, 2H), 4,10 - 3,85 (m, 3H), 3,62 (s, 1H), 2,85 - 2,55 (m, 2H).	641,00 (patrón de Br,Cl)
	78	5-[5-bencil-8-oxo-7-(4-pirazol-1-ilfenil)-2,3,7,12-tetrazatriciclo[7.4.0.0^ 2,6]trideca-1(9),3,5-trieno-12-carbonil]-2-bromo-benzonitrilo	(400 MHz, CDCl3) δ 8,14 - 7,90 (m, 1H), 7,88 - 7,78 (m, 5H), 7,69 - 7,48 (m, 1H), 7,48 - 7,28 (m, 5H), 7,28 C 7,20 (m, 1H), 6,48 (s, 1H), 4,98 - 4,42 (m, 2H), 4,10 - 3,90 (m, 3H), 3,62 (s, 1H), 2,76 (m, 2H)	630,00 (patrón de Br)

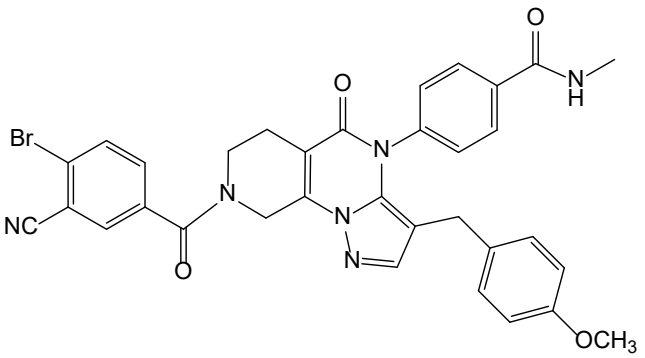
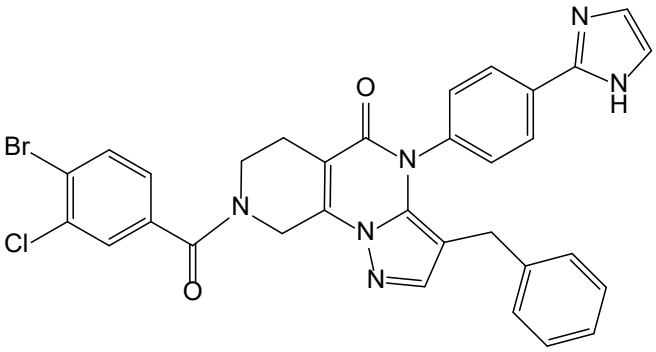
Compuesto	Comp. núm.	Nombre	^{1}H NMR	[M+1]$^+$
	79	4-[12-(4-bromo-3-cloro-benzoil)-8-oxo-5-[[rac-(1R)-1-feniletil]amino]-2,3,7,12-tetrazatriciclo[7.4.0.0^ 2,6]trideca-1(9),3,5-trien-7-il]-N-metil-benzamida	(300 MHz, Cloroformo-d) δ 7,96 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,72 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,30 - 7,28 (m, 1H), 7,27 - 7,16 (m, 4H), 7,03 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 6,19 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 5,17 - 4,59 (m, 2H), 4,00 - 3,42 (m, 3H), 3,07 (dd, J = 4,9, 0,9 Hz, 3H), 2,72 (s, 2H), 1,04 (d, J = 6,6 Hz, 3H).	661,10 (patrón de Br, Cl)
	80	N-metil-4-[rac-(11S)-5-bencil-12-(4-bromo-3-ciano-benzoil)-11-metil-8-oxo-2,3,7,12-tetrazatriciclo[7.4.0.0^ 2,6]trideca-1(9),3,5-trien-7-il]benzamida	(300 MHz, Cloroformo-d) δ 7,91 - 7,69 (m, 4H), 7,63 - 7,42 (m, 2H), 7,35 - 7,30 (m, 1H), 7,27 - 7,09 (m, 4H), 6,72 (t, J = 3,6 Hz, 2H), 6,19 (s, 1H), 6,01 - 5,18 (br, 1H), 5,01 - 3,84 (m, 2H), 3,18 - 3,01 (m, 5H), 2,91 - 2,61 (m, 2H), 1,46 - 1,33 (m, 3H).	637,10 (patrón de Br)

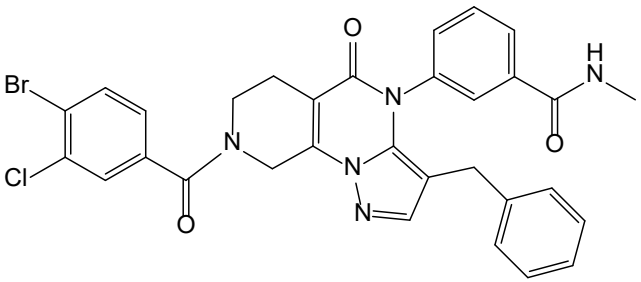
Compuesto	Comp. núm.	Nombre	^{1}H NMR	[M+1]$^+$
	81	N-metil-4-[rac-(11R)-5-bencil-12-(4-bromo-3-ciano-benzoil)-11-metil-8-oxo-2,3,7,12-tetrazatriciclo[7.4.0.0^ 2,6]trideca-1(9),3,5-trien-7-il]benzamida	(300 MHz, Cloroformo-d) δ 7,91 - 7,69 (m, 4H), 7,63 - 7,42 (m, 2H), 7,35 - 7,30 (m, 1H), 7,27 - 7,09 (m, 4H), 6,72 (t, J = 3,6 Hz, 2H), 6,19 (s, 1H), 6,01 - 5,18 (br, 1H), 5,01 - 3,84 (m, 2H), 3,18 - 3,01 (m, 5H), 2,91 - 2,61 (m, 2H), 1,46 - 1,33 (m, 3H).	637,10 (patrón de Br)
	82	4-[5-bencil-12-(4-bromo-3-ciano-benzoil)-8-oxo-2,3,7,12-tetrazatriciclo[7.4.0.0^ 2,6]trideca-1(9),3,5-trien-7-il]benzamida	(400 MHz, CDCl3) δ 7,95 - 7,72 (m, 4H), 7,65 - 7,48 (m, 1H), 7,39 - 7,25 (m, 8H), 6,28 - 5,45 (m, 2H), 4,98 - 4,40 (m, 2H), 4,08 - 3,75 (m, 3H), 3,72 - 3,38 (m, 1H), 2,95 - 2,55 (m, 2H).	609,05 (patrón de Br)

Compuesto	Comp. núm.	Nombre	^{1}H NMR	[M+1]$^+$
	83	4-[12-(4-bromo-3-ciano-benzoil)-8-oxo-5-(1-feniletilamino)-2,3,7,12-tetrazatriciclo[7.4.0.0^ 2,6]trideca-1(9),3,5-trien-7-il]-N-metil-benzamida	(400 MHz, Cloroformo-d) δ 7,95 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,86 - 7,73 (m, 2H), 7,61 - 7,42 (m, 3H), 7,26 - 7,12 (m, 5H), 7,02 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 6,12 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,14 - 4,65 (m, 2H), 4,06 - 3,57 (m, 3H), 3,06 (d, J = 4,9 Hz, 3H), 2,72 (s, 2H), 1,01 (d, J = 6,6 Hz, 3H).	652,15 (patrón de Br)
	84	4-[12-(4-bromo-3-ciano-benzoil)-5-[(4-ciano-2-fluoro-fenil)metil]-8-oxo-2,3,7,12-tetrazatriciclo[7.4.0.0^ 2,6]trideca-1(9),3,5-trien-7-il]-N-metil-benzamida	(300 MHz, Cloroformo-d) δ 8,03 - 7,72 (m, 4H), 7,72 - 7,55 (m, 1H), 7,55 - 7,35 (m, 1H), 7,34 - 7,29 (m, 1H), 7,29 - 7,26 (m, 1H), 7,22 - 7,10 (m, 1H), 6,88 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,45 - 6,15 (m, 1H), 5,35 - 4,62 (m, 2H), 4,20 - 3,55 (m, 2H), 3,30 - 2,99 (m, 5H), 2,99 - 2,62 (m, 2H).	664,05 (patrón de Br)

Compuesto	Comp. núm.	Nombre	^{1}H NMR	[M+1]$^+$
	85	4-[12-(4-bromo-3-cloro-benzoil)-5-[(4-ciano-2-fluoro-fenil)metil]-8-oxo-2,3,7,12-tetrazatriciclo[7.4.0.0^ 2,6]trideca-1(9),3,5-trien-7-il]-N-metil-benzamida	(300 MHz, Cloroformo-d) δ 7,90 - 7,70 (m, 3H), 7,62 (s, 1H), 7,55 - 7,38 (m, 1H), 7,32 - 7,29 (m, 2H), 7,25 - 7,22 (m, 1H), 7,22 - 7,19 (m, 1H), 6,88 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,35 - 6,10 (m, 1H), 5,39 - 4,79 (m, 2H), 4,22 - 3,70 (m, 2H), 3,30 - 2,91 (m, 5H), 2,91 - 2,50 (m, 2H).	675
	86	4-[12-(4-bromo-3-ciano-benzoil)-5-[(2-fluoro-4-metoxi-fenil)metil]-8-oxo-2,3,7,12-tetrazatriciclo[7.4.0.0^ 2,6]trideca-1(9),3,5-trien-7-il]-N-metil-benzamida	(400 MHz, DMSO-d6) δ 8,56 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,25 - 7,99 (m, 2H), 7,98 - 7,70 (m, 3H), 7,55 - 7,30 (m, 3H), 6,80 - 6,40 (m, 3H), 5,03 - 4,60 (m, 2H), 4,10 - 3,48 (m, 5H), 3,00 - 2,71 (m, 5H), 2,60 - 2,58 (m, 2H).	671,10 (patrón de Br)

Compuesto	Comp. núm.	Nombre	^{1}H NMR	[M+1]$^+$
	87	4-[12-(4-bromo-3-cloro-benzoil)-5-[(2-fluoro-4-metoxi-fenil)metil]-8-oxo-2,3,7,12-tetrazatriciclo[7.4.0.0^ 2,6]trideca-1(9),3,5-trien-7-il]-N-metil-benzamida	(300 MHz, Cloroformo-d) δ 7,83 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,75 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,31 - 7,30 (m, 1H), 7,30 - 7,27 (m, 1H), 6,65 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,59 - 6,40 (m, 2H), 6,31 - 6,08 (m, 1H), 5,35 - 4,60 (m, 2H), 4,25 - 3,57 (m, 5H), 3,05 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 2,95 (s, 2H), 2,85 - 2,67 (m, 2H).	680,05
	88	4-[12-(4-bromo-3-cloro-benzoil)-5-[(4-metoxifenil)metil]-8-oxo-2,3,7,12-tetrazatriciclo[7.4.0.0^ 2,6]trideca-1(9),3,5-trien-7-il]-N-metil-benzamida	(300 MHz, CDCL3) δ 7,79-7,72 (m, 3H), 7,62 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,27-7,23 (m, 3H), 6,69 (d, J=8,4 Hz, 2H), 6,59 (d, J=8,7 Hz, 2H), 6,18 (d, J=4,5 Hz, 1H), 5,30-4,80 (m, 2H),3,77-3,73 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,05-3,01 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,73-2,60 (m, 2H), 1,60-1,56 (m, 1H).	662,05

Compuesto	Comp. núm.	Nombre	^{1}H NMR	[M+1]$^+$
	89	4-[12-(4-bromo-3-ciano-benzoil)-5-[(4-metoxifenil)metil]-8-oxo-2,3,7,12-tetrazatriciclo[7.4.0.0^ 2,6]trideca-1(9),3,5-trien-7-il]-N-metil-benzamida	(400 MHz, DMSO-d6) δ 8,57 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,18-8,13 (m, 1H), 8,12-8,02 (m, 1H), 7,90-7,75 (m, 3H), 7,58-7,42 (m, 3H), 6,69 C 6,67 (m, 4H), 5,00-4,76 (m, 2H), 3,93-3,80 (m, 1H),3,68 (s, 3H), 3,68-3,61 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,89-2,81 (m, 2H), 2,67-2,50 (m, 2H).	653,05
	90	5-bencil-12-(4-bromo-3-cloro-benzoil)-7-[4-(1H-imidazol-2-il)fenil]-2,3,7,12-tetrazatriciclo[7.4.0.0^ 2,6]trideca-1(9),3,5-trien-8-ona	(400 MHz, CDCl3) δ 7,89 - 7,70 (m, 3H), 7,70 - 7,51 (m, 1H), 7,45 - 7,28 (m, 5H), 7,28 - 7,20 (m, 2H), 7,20 - 7,12 (m, 2H), 7,12 - 6,99 (m, 2H), 5,10 - 4,75 (m, 1H), 4,75 - 4,35 (m, 1H), 4,19 - 3,81 (m, 3H), 3,75 - 3,50 (m, 1H), 2,90 - 2,45 (m, 2H).	641,1

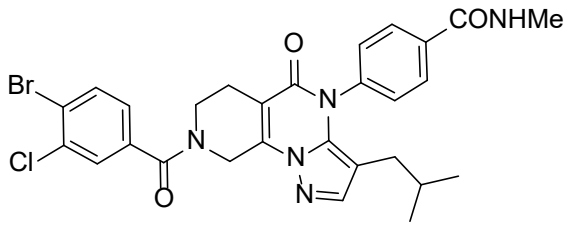
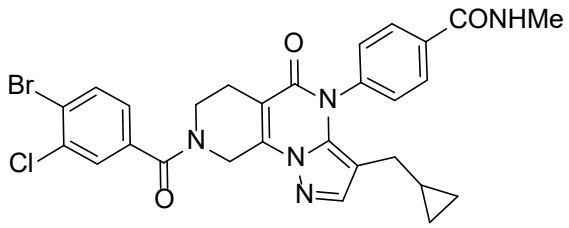
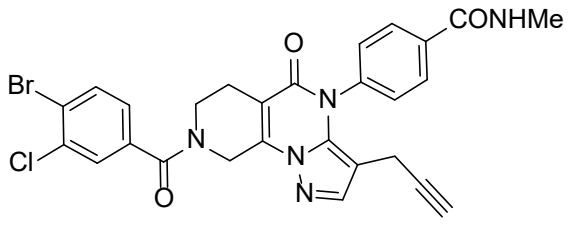
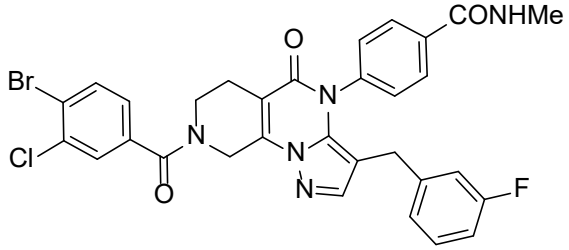
Compuesto	Comp. núm.	Nombre	^{1}H NMR	[M+1]$^+$
	91	3-[5-bencil-12-(4-bromo-3-cloro-benzoil)-8-oxo-2,3,7,12-tetrazatriciclo[7.4.0.0^ 2,6]trideca-1(9),3,5-trien-7-il]-N-metil-benzamida	(300 MHz, Cloroformo-d) δ 7,89 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,60 - 7,47 (m, 2H), 7,45 - 7,39 (m, 1H), 7,37 - 7,30 (m, 1H), 7,28 - 7,11 (m, 4H), 6,71 (m, 2H), 5,62 (br s, 1H), 5,35 - 4,76 (m, 2H), 4,18 - 3,60 (m, 2H), 3,21 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 3,09 - 2,98 (m, 1H), 2,88 (s, 3H), 2,74 br (s, 2H).	632,00 (patrón de Br)

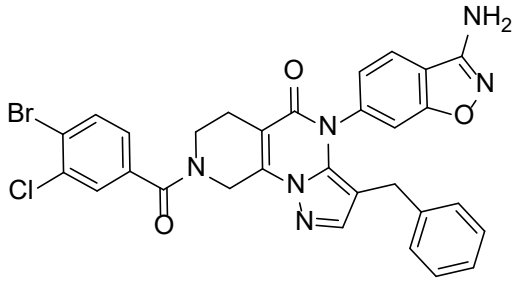
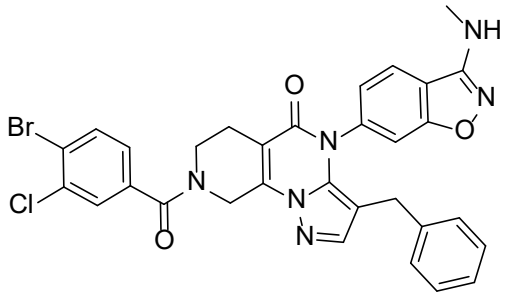
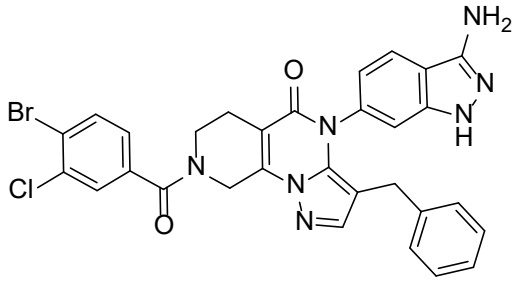
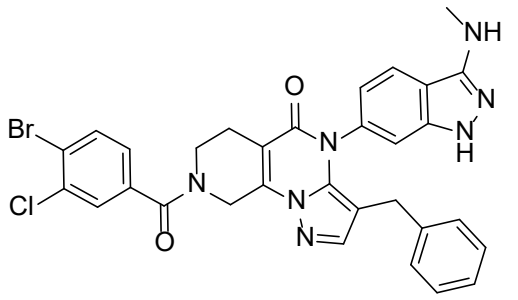
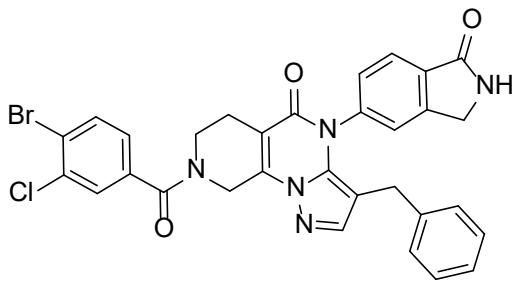
Ejemplo 26

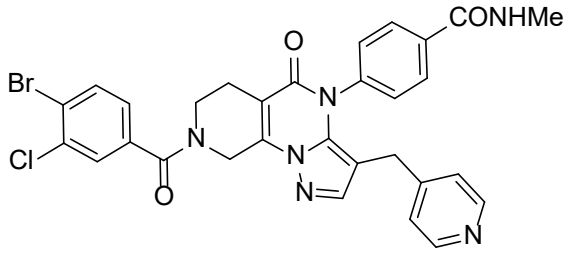
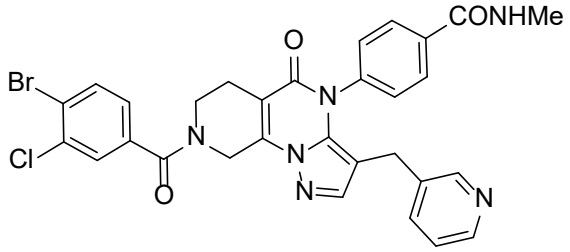
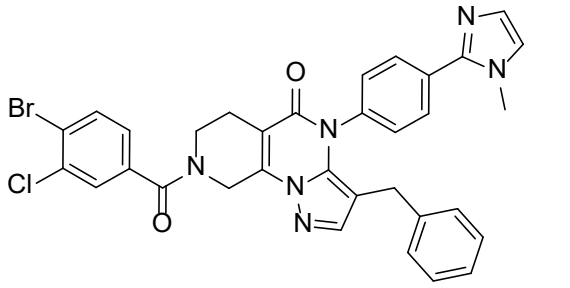
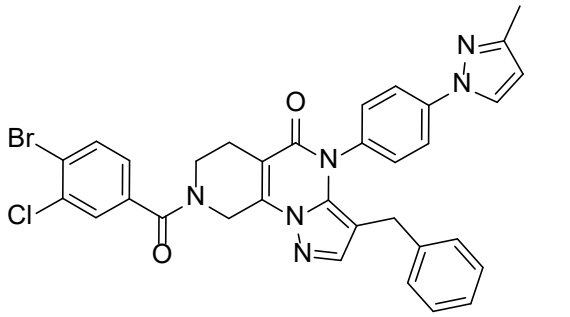
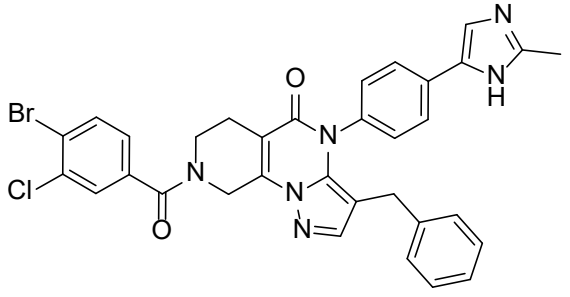
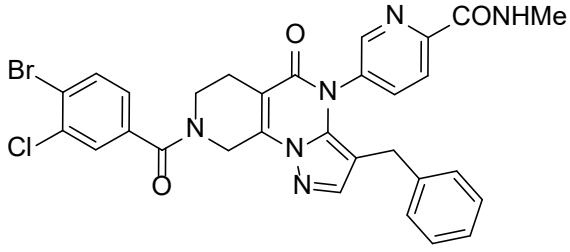
Síntesis de los compuestos 92-112

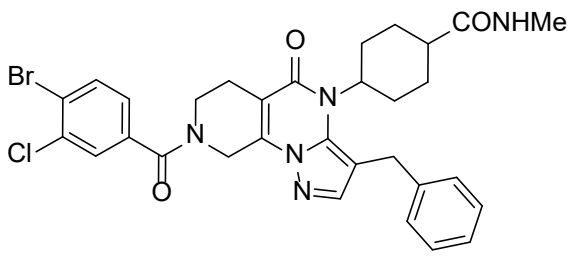
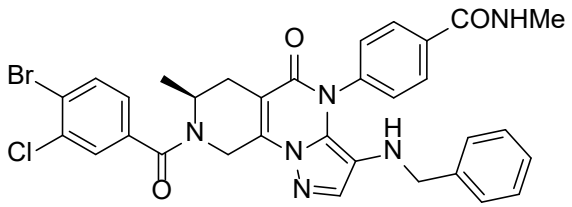
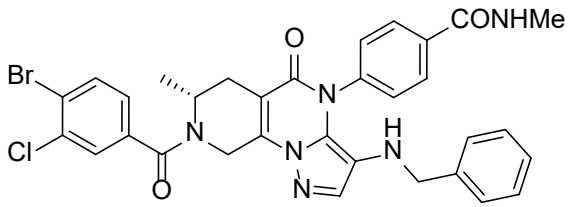
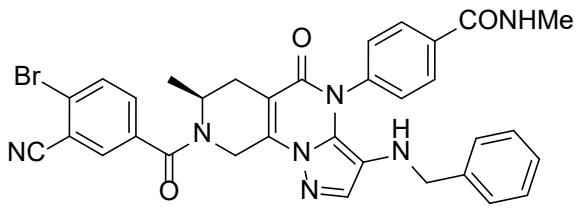
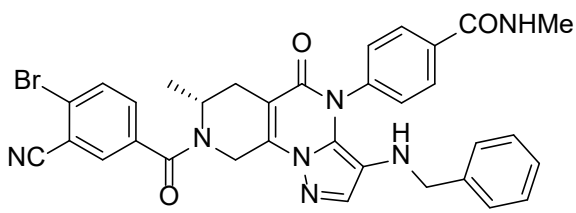
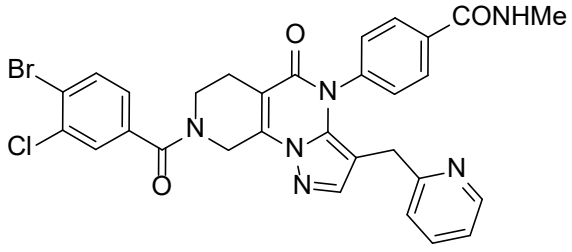
Los compuestos 92-112 proporcionados en la Tabla B pueden obtenerse usando los intermedios y/o protocolos de los Ejemplos 1-24, usando métodos y condiciones conocidos por los expertos en la técnica.

Tabla B.

Estructura	**Comp núm.**	**Nombre**
	92	4-(8-(4-bromo-3-clorobenzoil)-3-isobutil-5-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirido[4,3-e]pirimidin-4(5H)-il)-N-metilbenzamida
	93	4-(8-(4-bromo-3-clorobenzoil)-3-(ciclopropilmetil)-5-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirido[4,3-e]pirimidin-4(5H)-il)-N-metilbenzamida
	94	4-(8-(4-bromo-3-clorobenzoil)-5-oxo-3-(prop-2-in-1-il)-6,7,8,9-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirido[4,3-e]pirimidin-4(5H)-il)-N-metilbenzamida
	95	4-(8-(4-bromo-3-clorobenzoil)-3-(3-fluorobencil)-5-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirido[4,3-e]pirimidin-4(5H)-il)-N-metilbenzamida

Estructura	Comp núm.	Nombre
	96	4-(3-aminobenzo[d]isoxazol-6-il)-3-bencil-8-(4-bromo-3-clorobenzoil)-6,7,8,9-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirido[4,3-e]pirimidin-5(4H)-ona
	97	3-bencil-8-(4-bromo-3-clorobenzoil)-4-(3-(metilamino)benzo[d]isoxazol-6-il)-6,7,8,9-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirido[4,3-e]pirimidin-5(4H)-ona
	98	4-(3-amino-1H-indazol-6-il)-3-bencil-8-(4-bromo-3-clorobenzoil)-6,7,8,9-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirido[4,3-e]pirimidin-5(4H)-ona
	99	3-bencil-8-(4-bromo-3-clorobenzoil)-4-(3-(metilamino)-1H-indazol-6-il)-6,7,8,9-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirido[4,3-e]pirimidin-5(4H)-ona
	100	3-bencil-8-(4-bromo-3-clorobenzoil)-4-(1-oxoisoindolin-5-il)-6,7,8,9-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirido[4,3-e]pirimidin-5(4H)-ona

Estructura	Comp núm.	Nombre
	101	4-(8-(4-bromo-3-clorobenzoil)-5-oxo-3-(piridin-4-ilmetil)-6,7,8,9-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirido[4,3-e]pirimidin-4(5H)-il)-N-metilbenzamida
	102	4-(8-(4-bromo-3-clorobenzoil)-5-oxo-3-(piridin-3-ilmetil)-6,7,8,9-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirido[4,3-e]pirimidin-4(5H)-il)-N-metilbenzamida
	103	3-bencil-8-(4-bromo-3-clorobenzoil)-4-(4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirido[4,3-e]pirimidin-5(4H)-ona
	104	3-bencil-8-(4-bromo-3-clorobenzoil)-4-(4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirido[4,3-e]pirimidin-5(4H)-ona
	105	3-bencil-8-(4-bromo-3-clorobenzoil)-4-(4-(2-metil-1H-imidazol-5-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirido[4,3-e]pirimidin-5(4H)-ona
	106	5-(3-bencil-8-(4-bromo-3-clorobenzoil)-5-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirido[4,3-e]pirimidin-4(5H)-il)-N-metilpicolinamida

Estructura	Comp núm.	Nombre
	107	4-(3-bencil-8-(4-bromo-3-clorobenzoil)-5-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirido[4,3-e]pirimidin-4(5H)-il)-N-metilciclohexano-1-carboxamida
	108	(S)-4-(3-(bencilamino)-8-(4-bromo-3-clorobenzoil)-7-metil-5-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirido[4,3-e]pirimidin-4(5H)-il)-N-metilbenzamida
	109	(R)-4-(3-(bencilamino)-8-(4-bromo-3-clorobenzoil)-7-metil-5-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirido[4,3-e]pirimidin-4(5H)-il)-N-metilbenzamida
	110	(S)-4-(3-(bencilamino)-8-(4-bromo-3-cianobenzoil)-7-metil-5-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirido[4,3-e]pirimidin-4(5H)-il)-N-metilbenzamida
	111	(R)-4-(3-(bencilamino)-8-(4-bromo-3-cianobenzoil)-7-metil-5-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirido[4,3-e]pirimidin-4(5H)-il)-N-metilbenzamida
	112	4-(8-(4-bromo-3-clorobenzoil)-5-oxo-3-(piridin-2-ilmetil)-6,7,8,9-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirido[4,3-e]pirimidin-4(5H)-il)-N-metilbenzamida

Ejemplo A

Ensayo antiviral de ADN del HBV usando células HepG2.117

El siguiente procedimiento de ensayo describe el ensayo antiviral del HBV, usando células HepG2.117, que portan un genoma del HBV de genotipo D integrado establemente bajo el control de un promotor Tet-off, y la cuantificación del ADN del HBV intracelular como el criterio de valoración. La viabilidad celular se evalúa en paralelo al medir el contenido de ATP intracelular usando ATPlite (Perkin Elmer).

En el día 0, las células HepG2.117 (que se mantienen en el cultivo celular de rutina con doxiciclina presente en el medio a una concentración final de 1 µg/ml) se sembraron en placas de 96 pocillos (blancas con fondo claro) a una densidad de 2,0 x 10^4 células/pocillo (0,1 ml/pocillo) en el medio sin doxiciclina para inducir la transcripción de ARNpg y la formación posterior de partículas del HBV. Las células se incubaron a 37 °C y 5 % de CO_2.

En el día 1, se eliminó el medio de cada pocillo, los artículos de prueba se diluyeron en un medio de cultivo sin doxiciclina y se añadieron 100 µl a los pocillos de cultivo celular (9 concentraciones, dilución de 4 veces). Para cada placa, se incluyeron 6 pocillos no tratados (simplemente DMSO). La concentración final de DMSO en el medio de cultivo fue 2 %. Cada placa se preparó por duplicado (una para la extracción del ADN del HBV, una para la medición de ATPlite). Las células se incubaron a 37 °C y 5 % de CO_2 durante 3 días.

En el día 4, la viabilidad celular se evaluó usando ATPlite y lisados celulares se prepararon para la extracción del ADN del HBV y la cuantificación posterior por qPCR.

Cuantificación del ADN del HBV por qPCR

Se eliminó el medio de cada pocillo y se añadió 100 µl de 0,33 % de NP-40 en H_2O a cada pocillo. Las placas se sellaron, se incubaron a 4 °C durante 5 min, se agitaron en vórtice extensivamente y se centrifugaron brevemente. Después, se añadió 35 µl de lisado a 65 µl de solución de extracción de ADN QuickExtract (Epicentre) en una placa de PCR para cada pocillo. La placa de PCR se incubó a 65 °C durante 6 min, 98 °C durante 2 min y, finalmente, se enfrió hasta 4 °C. Después, el ADN del HBV se cuantificó por qPCR con cebadores y sondas específicos del HBV como se especifica en la Tabla 1 usando Bio-Rad SSO Advanced Universal Probes Supermix en una máquina CFX96 (Bio-Rad). El programa del ciclo de PCR consistió en 95 °C durante 3 min, seguido de 40 ciclos a 95 °C durante 10 s y 60 °C durante 30 s.

Tabla 1: Cebadores y sonda del ADN del HBV para el ensayo de HepG2.117

Artículos	Nombre	Secuencia (5′→3′)
Cebador del HBV	HBV – directo	GTGTCTGCGGCGTTTTATCA (SEQ. ID. NO. 1)
	HBV- inverso	GACAAACGGGCAACATACCTT (SEQ. ID. NO. 2)
Sonda del HBV	Sonda del HBV	FAM/CCTCTKCAT/ZEN/CCTGCTGCTATGCCTCATC/3IABkFQ/ (SEQ. ID. NO. 3)

Un ADN estándar se preparó mediante la dilución de un IDT gBlock que corresponde al amplicón con concentraciones que varían de 10^2 a 10^8 copias/entrada (es decir, por 4 µl) y se usó para generar una curva estándar al trazar los valores Cq vs. la concentración estándar del ADN del HBV. La cantidad de ADN del HBV en cada muestra se determinó mediante la interpolación de la curva estándar.

Viabilidad celular

Al usar las otras placas, la viabilidad celular se cuantificó mediante ATPlite de acuerdo con el manual del fabricante. En resumen, se añadió 50 µl de solución de lisis celular a las placas de cultivo y se agitó durante 5', seguido de la adición de 50 µl de sustrato en cada pocillo y una agitación adicional. Las placas se incubaron a temperatura ambiente durante 10 min y la señal de luminiscencia se midió posteriormente en un lector de placas VarioSkan Lux (ThermoFisher).

Análisis de datos

La viabilidad celular se calculó de la siguiente manera: % de viabilidad celular = (valor de luminiscencia de la muestra de prueba) / (valor de luminiscencia promedio de 2 % de control de DMSO) x 100 %. La inhibición del ADN del HBV se calculó de la siguiente manera: 100 - (número de copias de ADN del HBV de la muestra de prueba)/ (número

de copias de ADN del HBV promedio de 2 % de control de DMSO) x 100 %. No se requirió normalización del entecavir debido a la ventana dinámica excelente de este ensayo. Los valores de CC_{50}, EC_{50} y EC_{90} se determinaron mediante las curvas dosis-respuesta ajustadas por GraphPad Prism usando "log (agonista) vs. respuesta-- pendiente variable".

Como se muestra en la Tabla 2, los compuestos de la Fórmula (I) son activos contra el HBV, donde 'A' indica un $EC_{50} \leq 100$ nM, 'B' indica un $EC_{50} > 100$ nM y ≤ 500 nM, 'C' indica un $EC_{50} > 500$ nM y ≤ 5000 nM, y 'D' indica un $EC_{50} > 5000$ nM. Las evaluaciones de viabilidad celular indicaron una gran ventana entre concentraciones antivirales eficaces y concentraciones del compuesto citotóxico.

Tabla 2

Compuesto	**EC50 – HepG2.117**
1	C
2	C
3	D
4	D
5	C
6	C
7	D
8	C
9	B
10	B
11	D
12	B
13	C
14	C
15	D

Compuesto	**EC50 – HepG2.117**
16	D
17	D
18	C
19	D
20	D
21	D
22	D
23	C
24	B
25	A
26	C
27	A
28	B
29	A
30	B

Compuesto	EC50 – HepG2.117
31	A
32	A
33	C
34	A
35	A
36	B
37	A
38	A
39	A
40	A
41	C
42	A
43	A
44	B
45	A
46	A
47	A
48	A
49	A
50	A
51	C
52	B
53	C
54	A
55	B
56	C
57	A
58	A
59	A
60	A

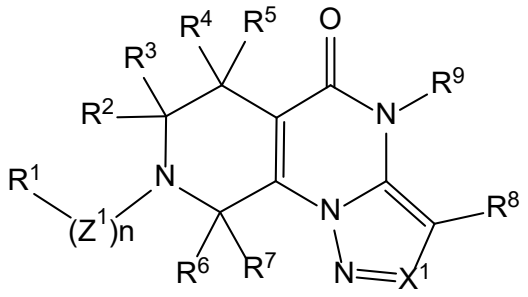
Compuesto	EC50 – HepG2.117
61	C
62	C
63	B
64	C
65	C
66	A
67	A
68	D
69	B
70	B
71	A
72	A
73	C
74	A
75	C
76	D
77	D
78	D
79	B
80	B
81	A
82	D
83	B
84	C
85	A
86	B
87	A
88	A
89	A
90	C

Si bien la que antecede se describió con cierto detalle mediante ilustraciones y ejemplos a efectos de claridad y comprensión, los expertos en la técnica entenderán que es posible realizar varias y diversas

modificaciones sin apartarse del espíritu de la presente descripción. Por lo tanto, debe entenderse claramente que las formas descritas en la presente descripción son solamente ilustrativas y no pretenden limitar el alcance de la presente descripción, sino que también abarcan todas las modificaciones y alternativas que entren con el verdadero alcance y espíritu de la invención.

LO QUE SE REIVINDICA ES:

1. Un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que tiene la estructura:



(I)

caracterizado porque:

n es 0 o 1;

Z^1 es –C(=O)–, –NH–C(=O)– o –O– C(=O)–;

R^1 se selecciona del grupo que consiste en un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un aril(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido, un heteroaril(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido y un heterociclil(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido;

R^2 y R^3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, un alquilo C_{1-4} no sustituido, un haloalquilo C_{1-4} no sustituido, un arilo opcionalmente

sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un aril(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido, un heteroaril(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido y un heterociclil(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido;

R^4 y R^5 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, un alquilo C_{1-4} no sustituido, un haloalquilo C_{1-4} no sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un aril(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido, un heteroaril(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido y un heterociclil(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido;

R^6 y R^7 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, un alquilo C_{1-4} no sustituido y un haloalquilo C_{1-4} no sustituido;

R^8 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, un alquilo C_{1-4} no sustituido, un alquenilo C_{2-4} no sustituido, un alquinilo C_{2-4} no sustituido, un haloalquilo C_{1-4} no

sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un cicloalquil(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido, un aril(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido, un heteroaril(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido, un heterociclil(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido, un N-amido opcionalmente sustituido, un N-sulfonamido opcionalmente sustituido, $-NR^{10}R^{11}$ y $-C(=O)NR^{12}R^{13}$;

R^9 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, un alquilo C_{1-4} no sustituido, un cicloalquilo C_{4-6} monocíclico opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un aril(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido, un heteroaril(alquilo C_{1-4}) opcionalmente

sustituido y un heterociclil(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido;

R^{10} y R^{12} son independientemente hidrógeno o un alquilo C_{1-4} no sustituido;

R^{11} y R^{13} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, un alquilo C_{1-4} no sustituido, un haloalquilo C_{1-4} no sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un cicloalquil(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido, un cicloalquenil(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido, un aril(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido, un heteroaril(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido y un heterociclil(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido; o

R^{10} y R^{11} se toman en conjunto con el nitrógeno al cual R^{10} y R^{11} están unidos para formar un heterociclilo monocíclico de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido, un heterociclilo bicíclico fusionado de 8 a 13 miembros opcionalmente sustituido o un heterociclilo

espirobicíclico de 7 a 13 miembros opcionalmente sustituido;

R^{12} y R^{13} se toman en conjunto con el nitrógeno al cual R^{12} y R^{13} están unidos para formar un heterociclilo monocíclico de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido, un heterociclilo bicíclico fusionado de 8 a 13 miembros opcionalmente sustituido o un heterociclilo espirobicíclico de 7 a 13 miembros opcionalmente sustituido;

R^2 y R^3 se toman en conjunto con el carbono al cual R^2 y R^3 están unidos para formar un cicloalquilo C_{3-6} monocíclico opcionalmente sustituido o un heterociclilo monocíclico de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido; o

R^4 y R^5 se toman en conjunto con el carbono al cual R^4 y R^5 están unidos para formar un cicloalquilo C_{3-6} monocíclico opcionalmente sustituido o un heterociclilo monocíclico de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido; o

R^2 y R^4 se toman en conjunto con los carbonos a los cuales R^2 y R^4 están unidos cada uno para formar un cicloalquilo C_{5-7} monocíclico opcionalmente o un heterociclilo monocíclico de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido; o

R^3 y R^5 se toman en conjunto con los carbonos a los cuales R^3 y R^5 están unidos cada uno para formar un cicloalquilo C_{5-7} monocíclico opcionalmente o un heterociclilo monocíclico de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido; o

R^6 y R^7 se toman en conjunto con el carbono al cual R^6 y R^7 están unidos para formar un cicloalquilo C_{3-4} monocíclico opcionalmente sustituido, un oxetano opcionalmente sustituido o un tietano opcionalmente sustituido; y

X^1 es N o CR^{14}, en donde R^{14} es hidrógeno, ciano, un alquilo C_{1-4} no sustituido, un alquilo C_{1-4} sustituido o un aril(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido, en donde el alquilo C_{1-4} sustituido se sustituye una o más veces con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en ciano, halógeno, hidroxi y un alcoxi C_{1-4} no sustituido.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde n es 1.

3. El compuesto de la reivindicación 2, en donde Z^1 es $-C(=O)-$.

4. El compuesto de la reivindicación 2, en donde Z^1 es $-NH-C(=O)-$.

5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde R^1 es un arilo opcionalmente sustituido.

6. El compuesto de la reivindicación 5, en donde R^1 es un fenilo opcionalmente sustituido.

7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 y R^7 son cada uno hidrógeno.

8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde X^1 es N.

9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde X^1 es CR^{14}; y R^{14} es hidrógeno.

10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde R^8 es hidrógeno, un alquilo C_{1-4} no sustituido, un alquinilo C_{2-4} no sustituido, un cicloalquil(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido, un aril(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido, un N-amido opcionalmente sustituido o un N-sulfonamido opcionalmente sustituido.

11. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde R^8 es $-NR^{10}R^{11}$ o $-C(=O)NR^{12}R^{13}$.

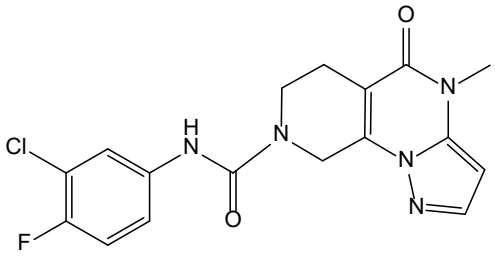
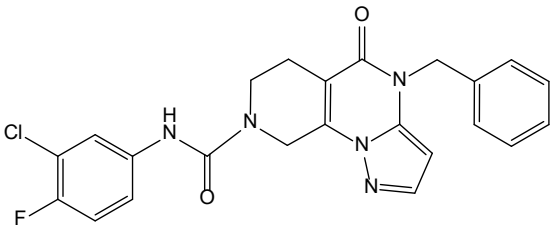
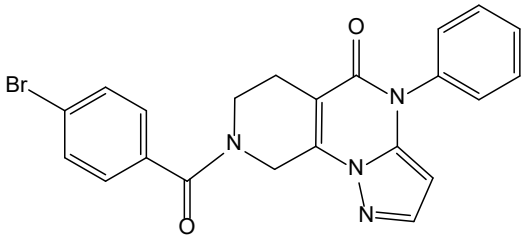
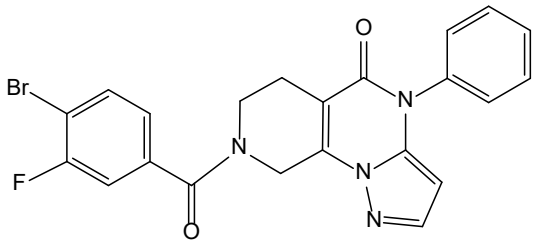
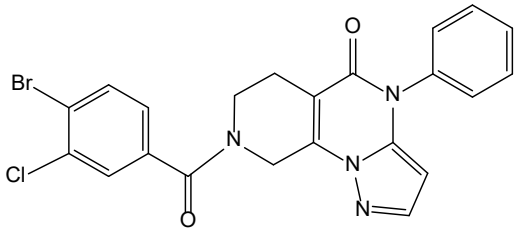
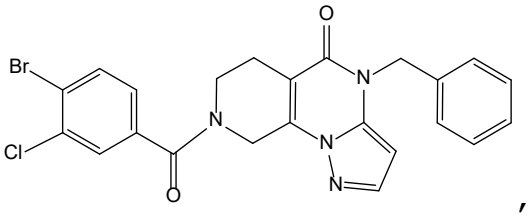
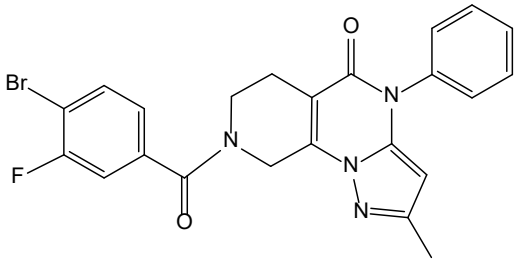
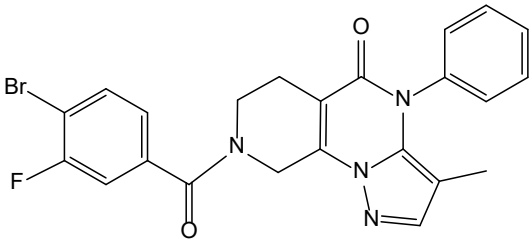
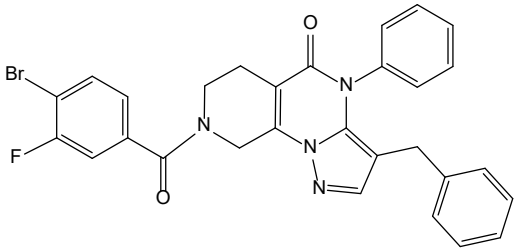
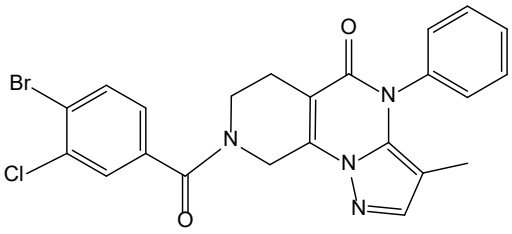
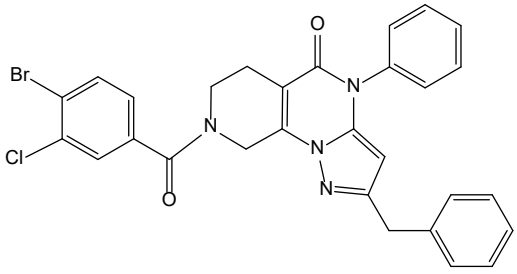
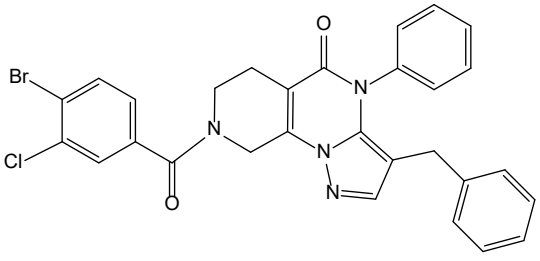
12. El compuesto de la reivindicación 11, en donde R^{10} es hidrógeno y R^{11} es un alquilo C_{1-4} no sustituido, un haloalquilo C_{1-4} no sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo

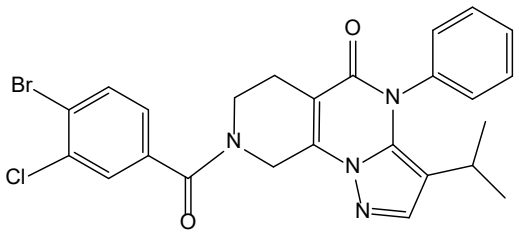
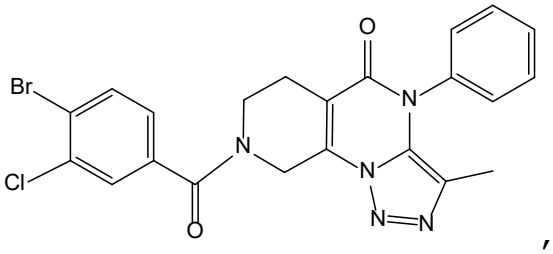
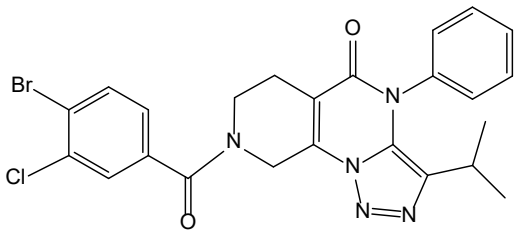
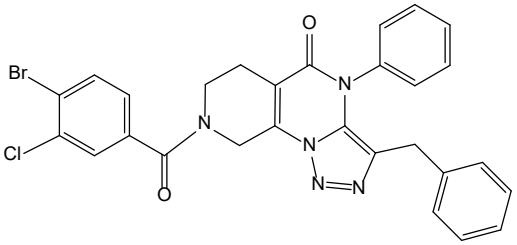
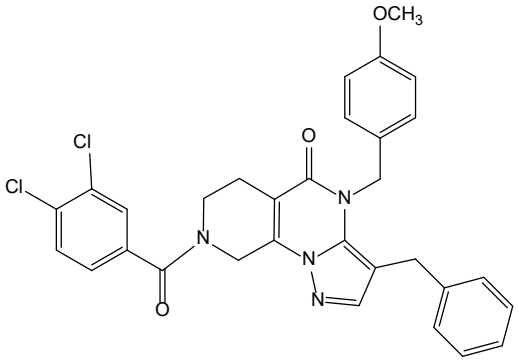
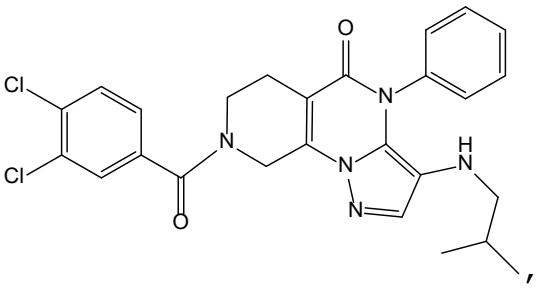
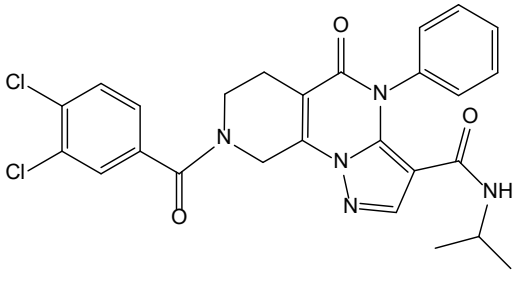
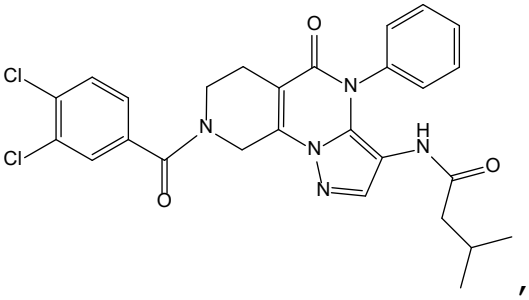
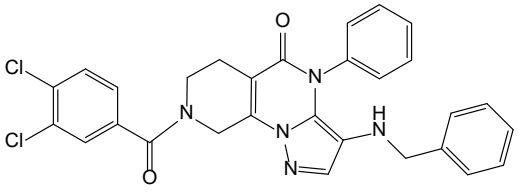
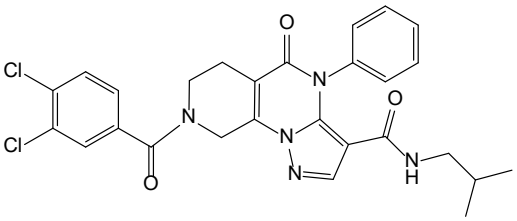
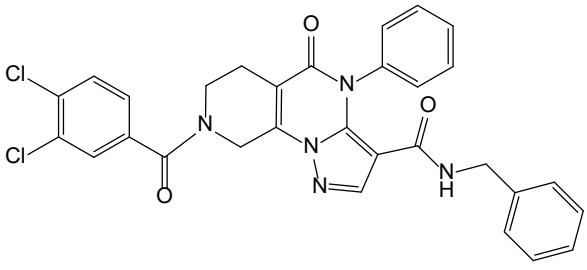
opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un cicloalquil(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido, un cicloalquenil(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido, un aril(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido, un heteroaril(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido y un heterociclil(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido.

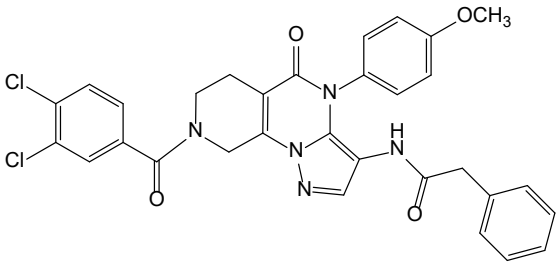
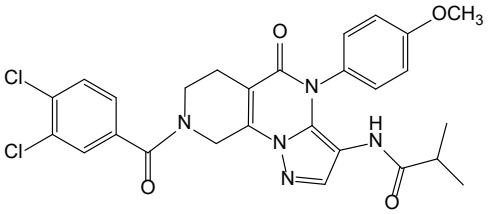
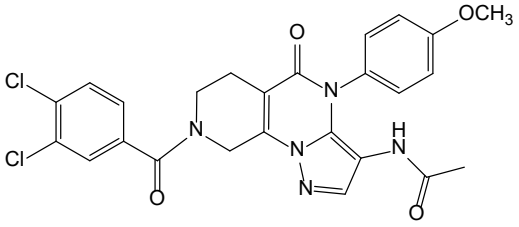
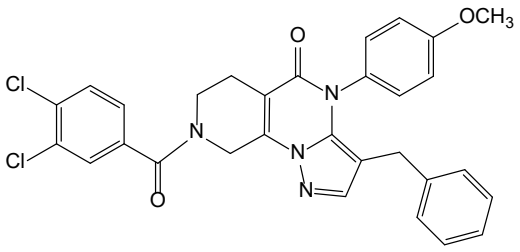
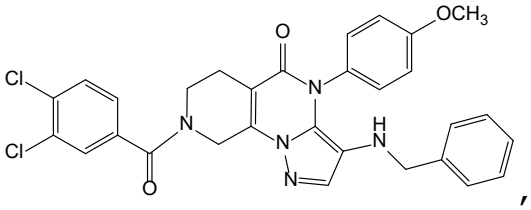
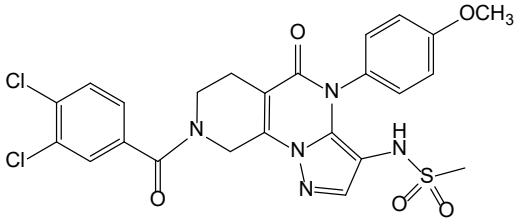
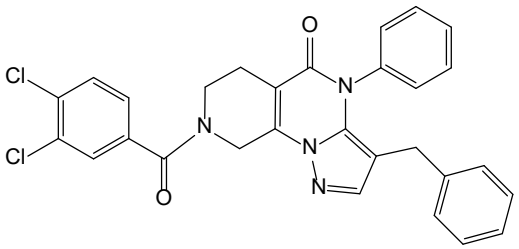
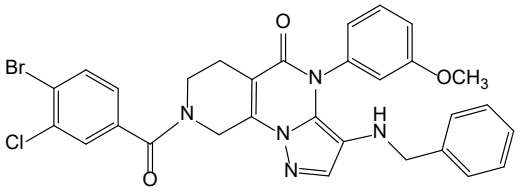
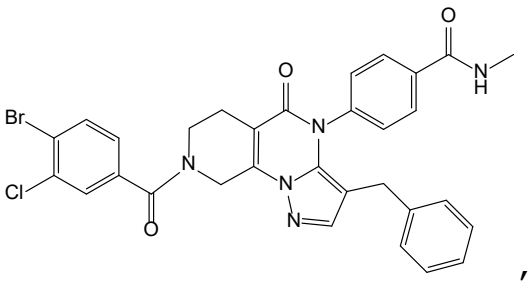
13. El compuesto de la reivindicación 11, en donde R^{12} es hidrógeno y R^{13} es un alquilo C_{1-4} no sustituido, un haloalquilo C_{1-4} no sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un cicloalquil(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido, un cicloalquenil(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido, un aril(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido, un heteroaril(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido y un heterociclil(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido.

14. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde R^{9} es un alquilo C_{1-4} no sustituido, un aril(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido o un cicloalquilo C_{4-6} monocíclico opcionalmente sustituido.

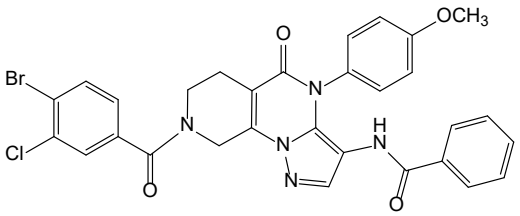
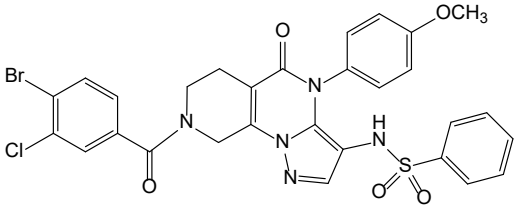
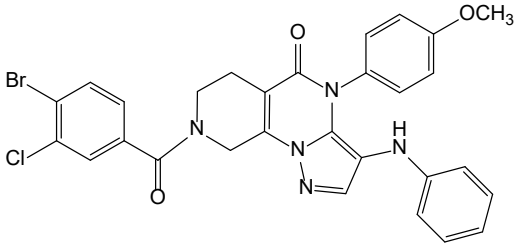
15. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

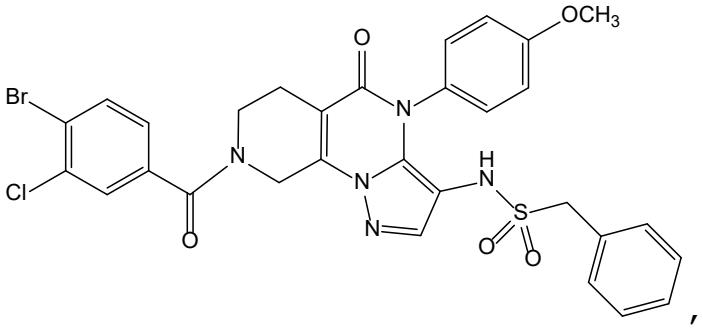

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

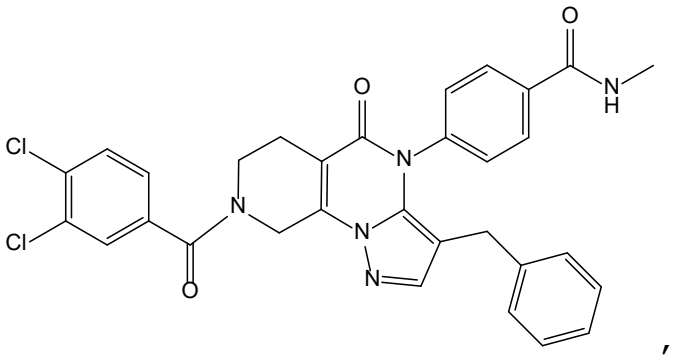

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

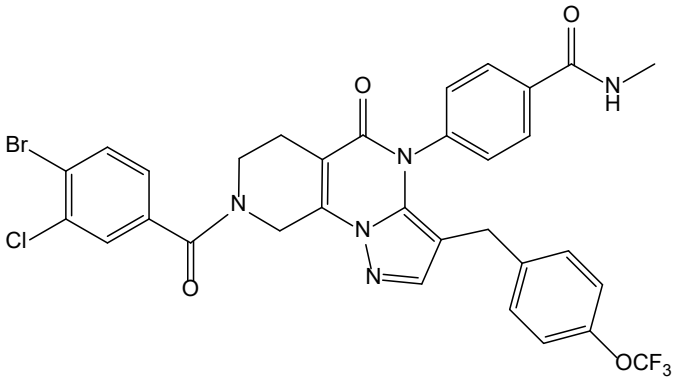

,

,

,

,

,

,

,

,

,

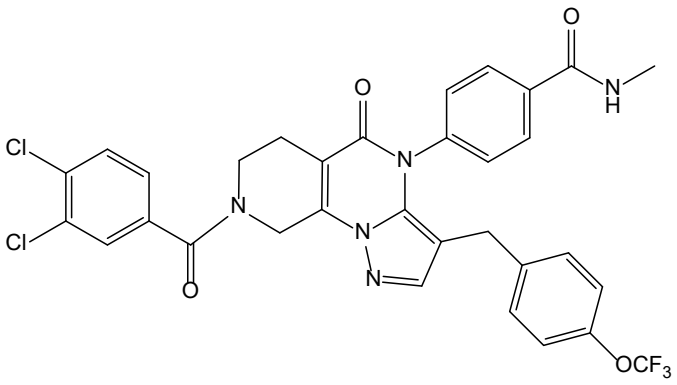
,

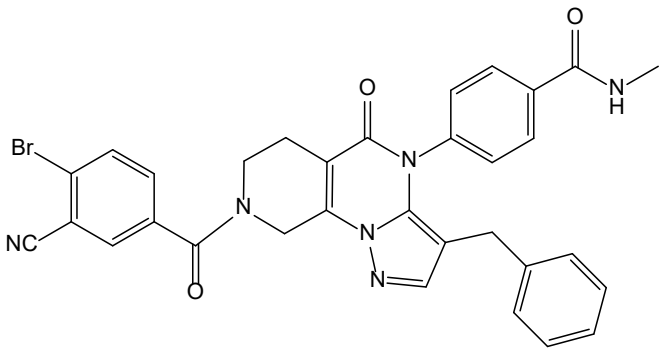
,

,

,

,

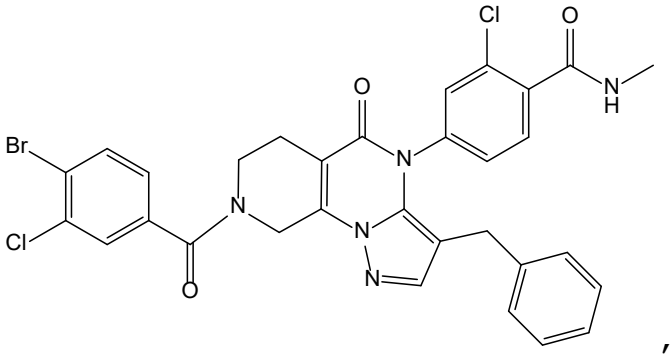

,

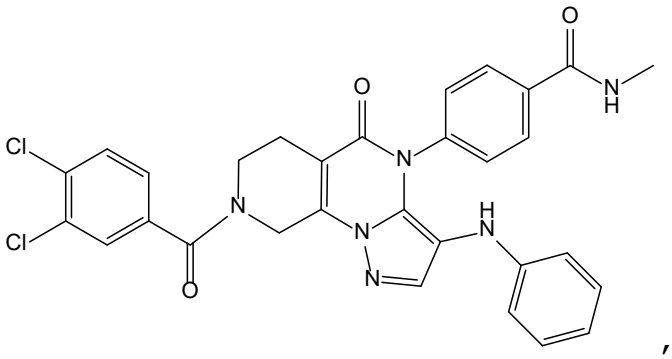

,

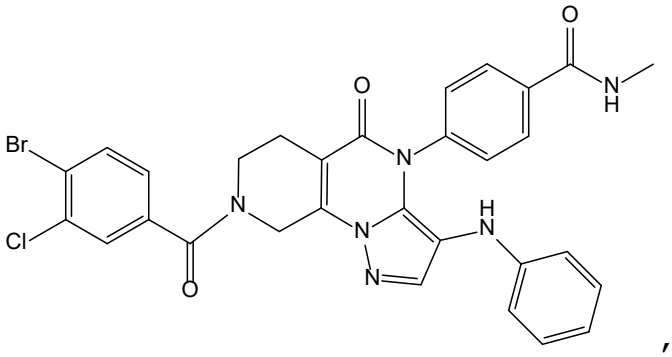

,

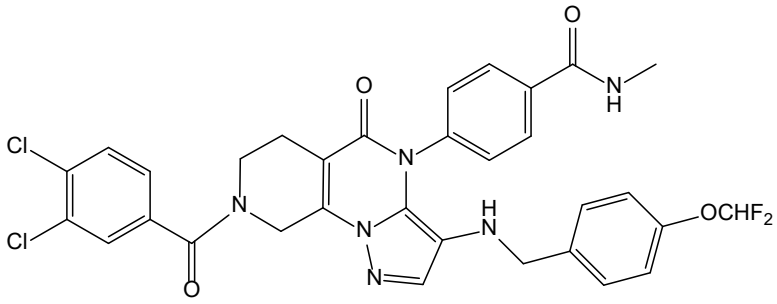

,

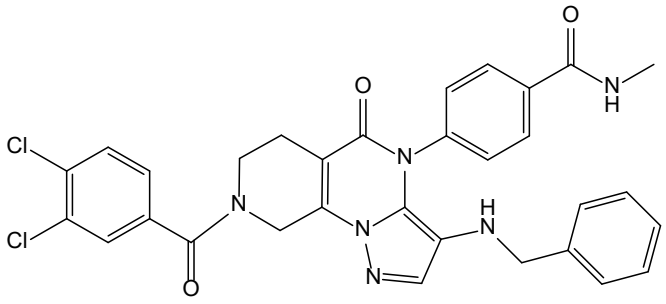

O
O
N
H
Br
N
N
N
NC
O
,

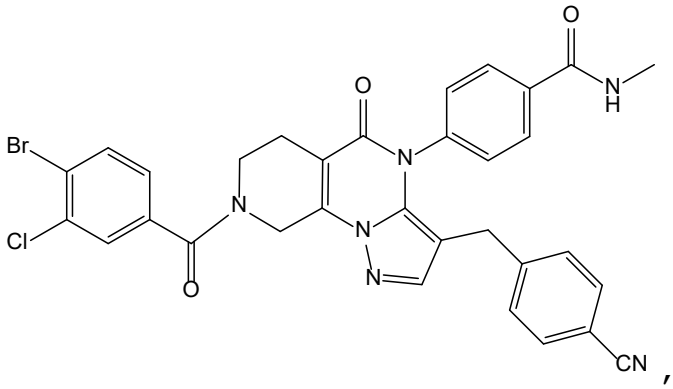

Cl
O
O
N
H
O
Br
N
N
N
Cl
O
,

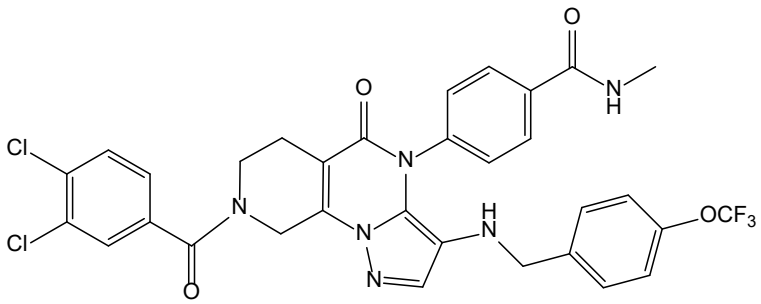

O
O
N
H
Cl
N
N
H
N
Cl
O
,

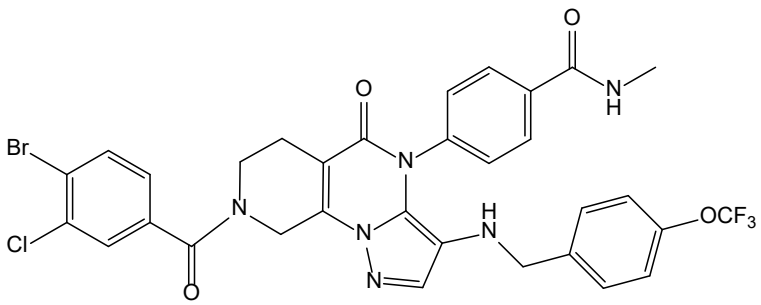

O
O
N
H
Br
N
N
H
N
Cl
O
,

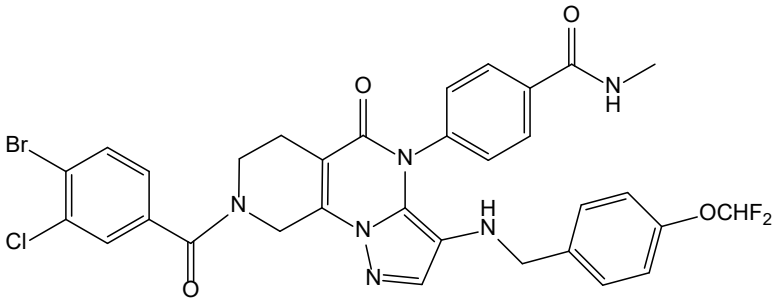

,


,

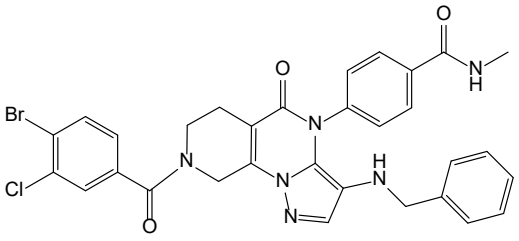

,


,

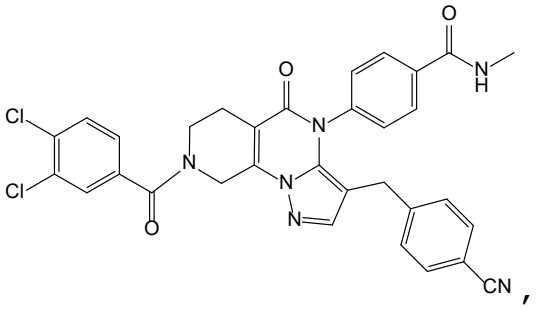

,



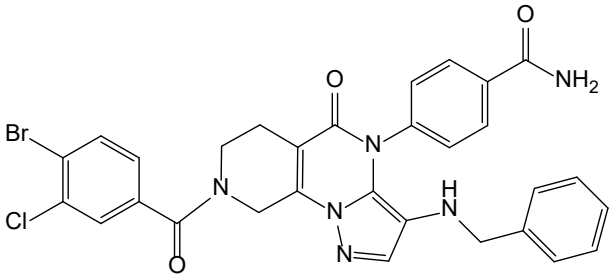
,



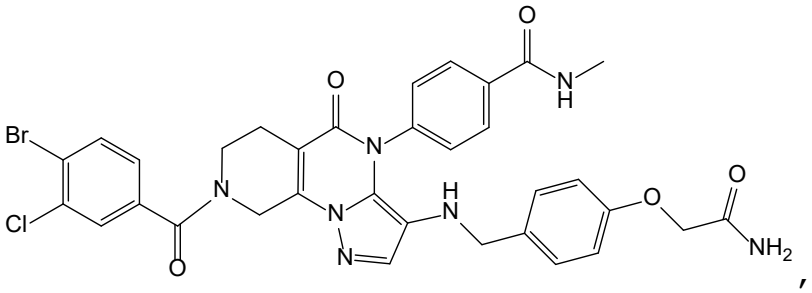
,



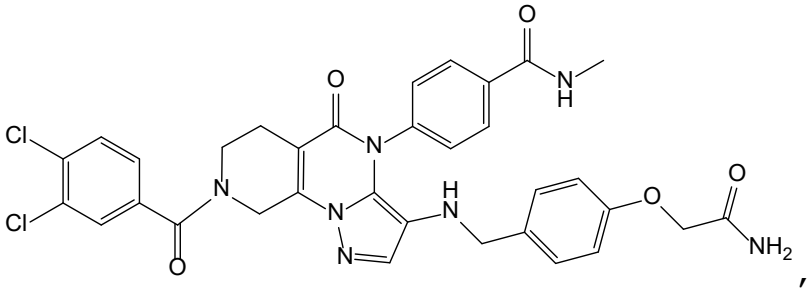
,



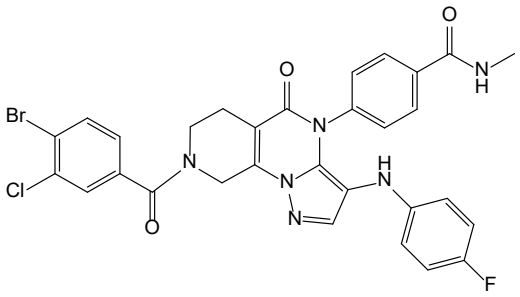
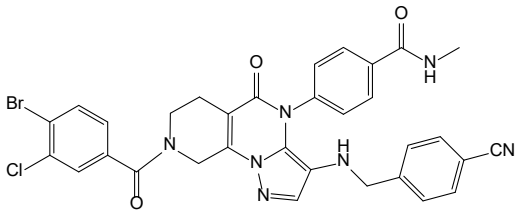
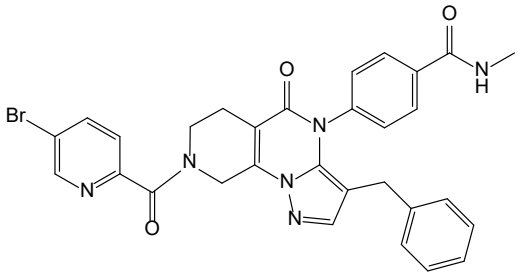
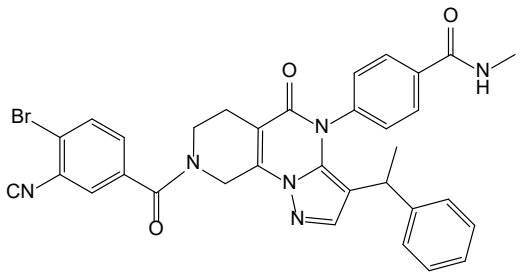
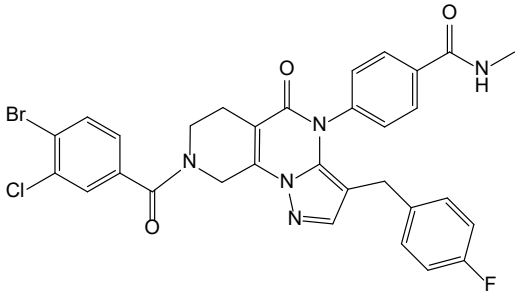
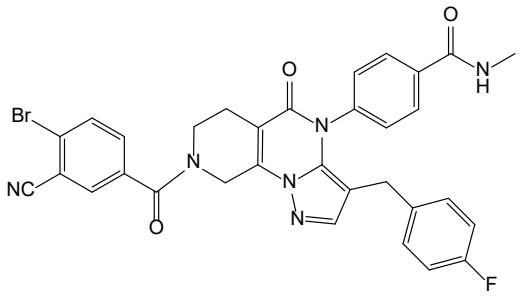
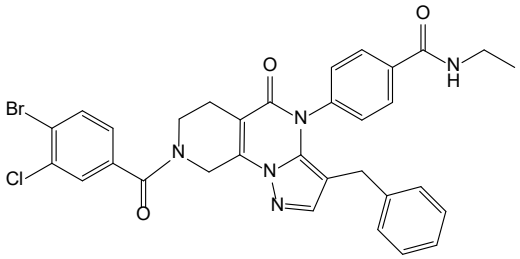
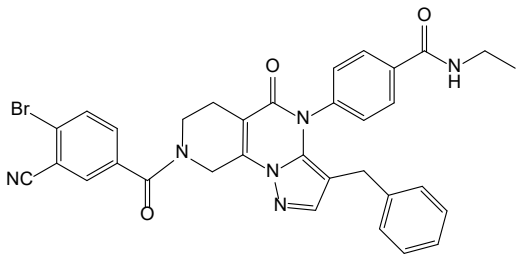
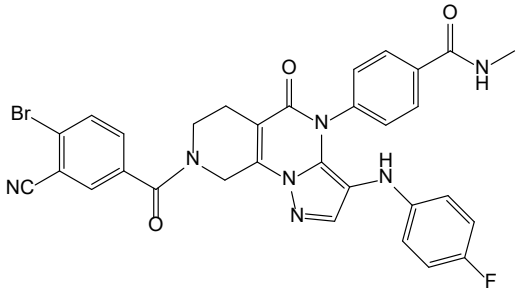
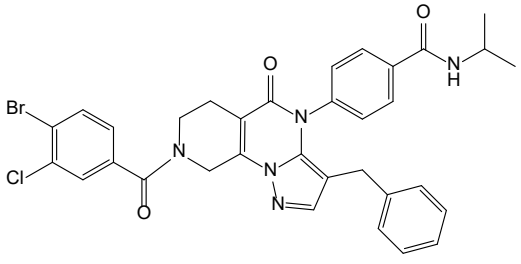
,

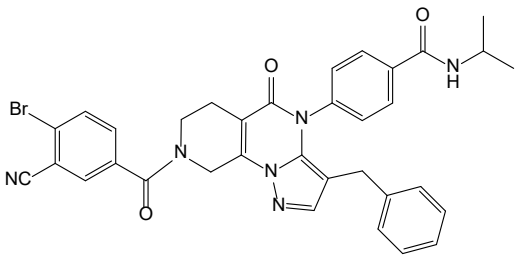
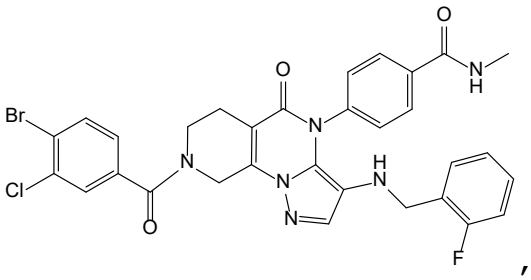
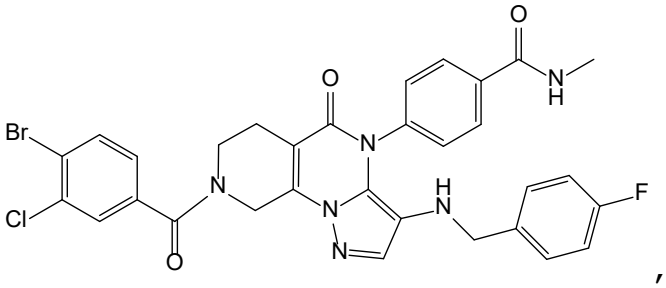
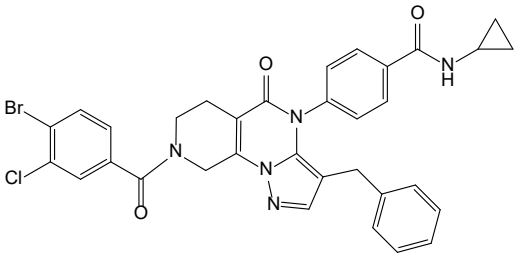
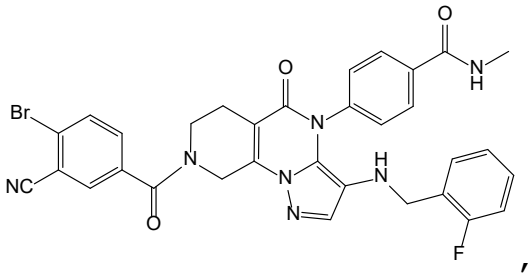
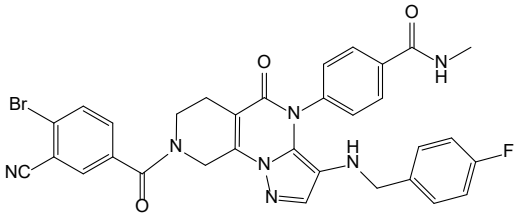
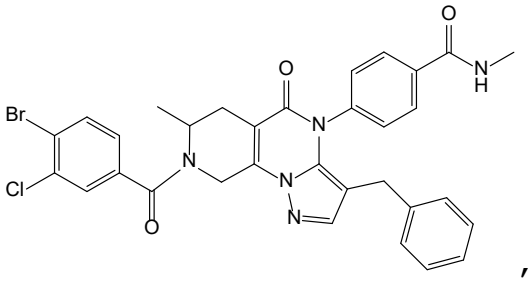
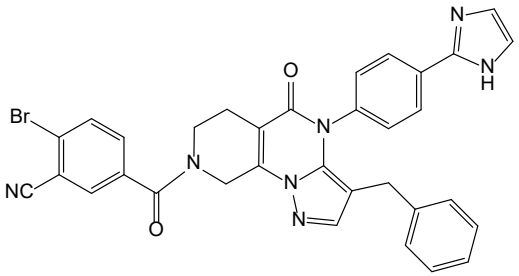
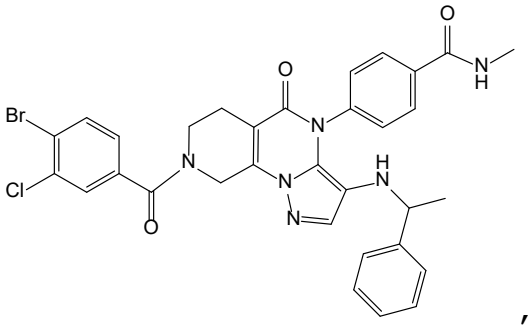


,



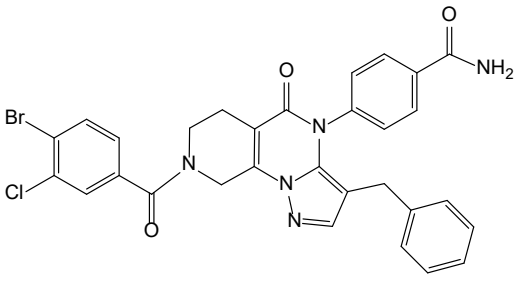
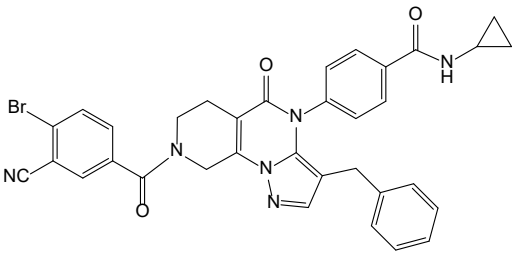
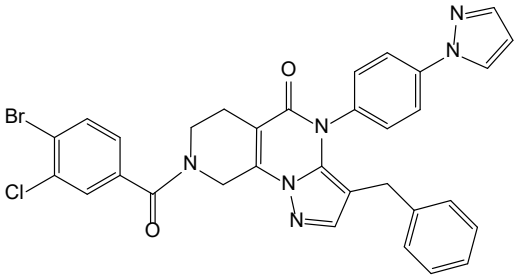
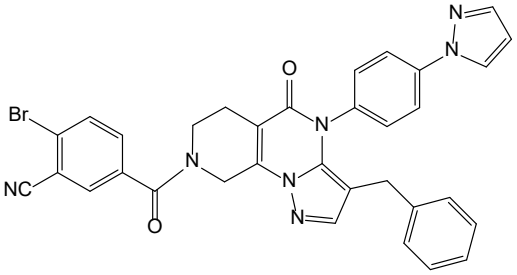
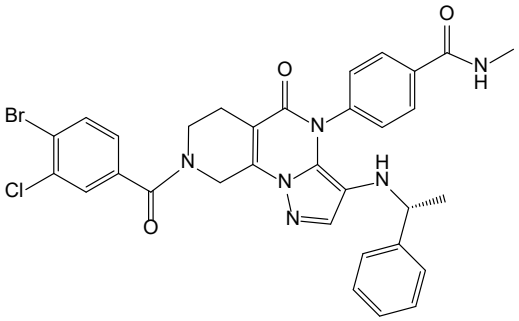
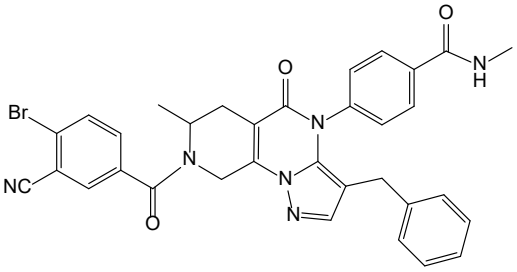
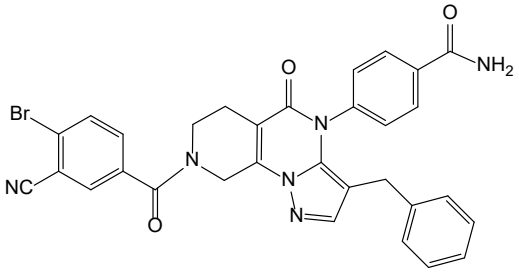
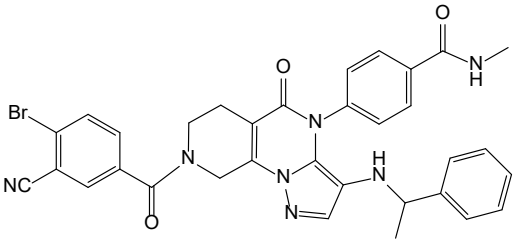
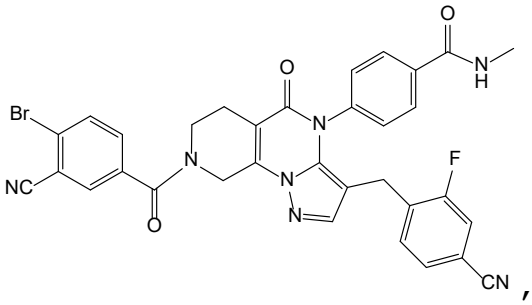
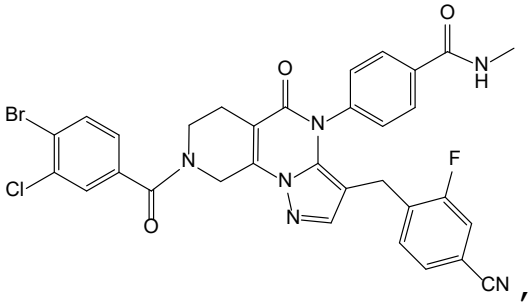
,

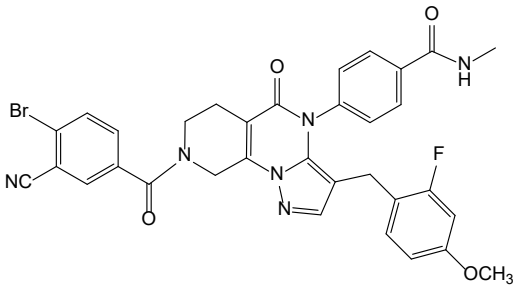
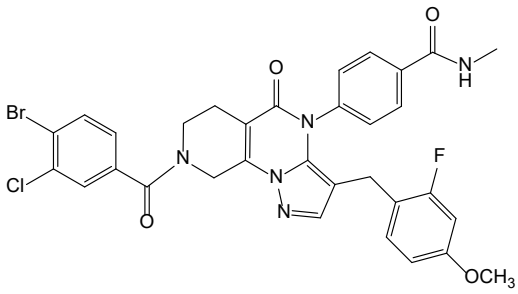
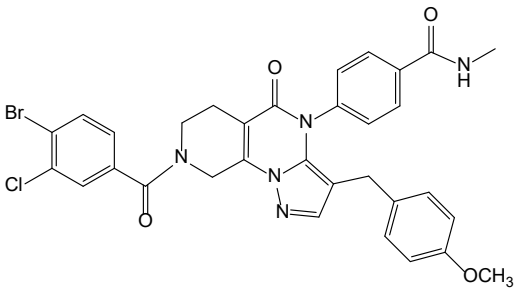
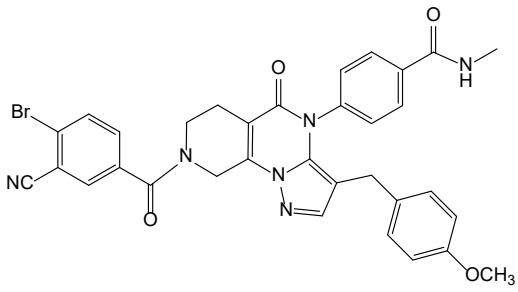
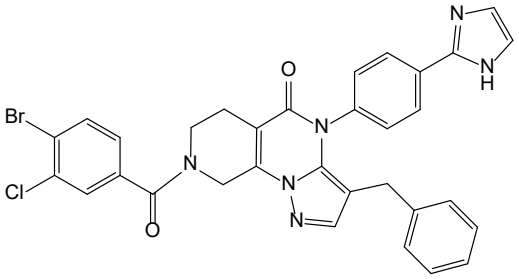
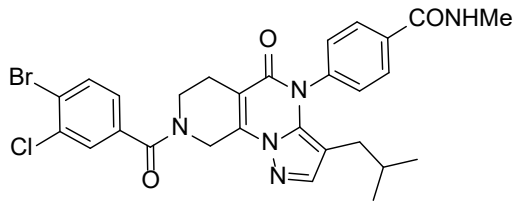
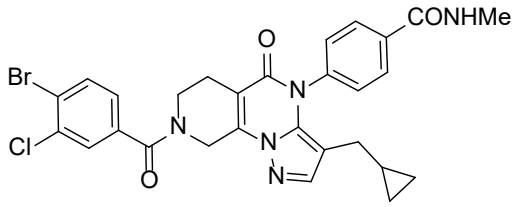
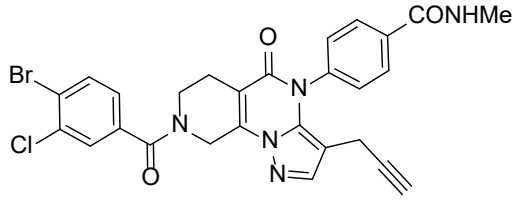
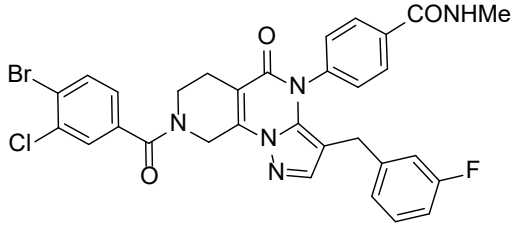
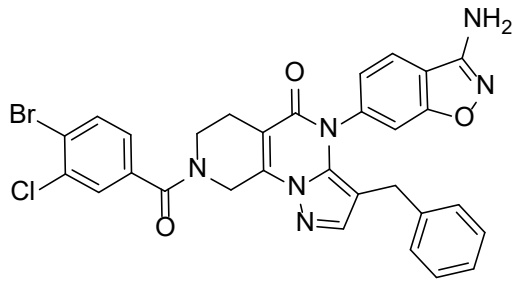

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

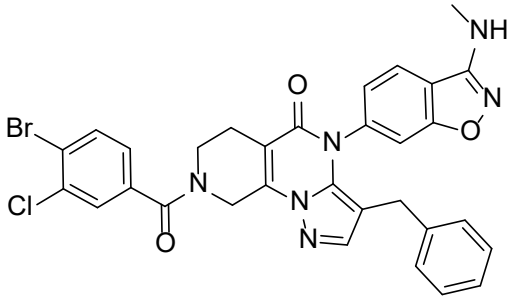
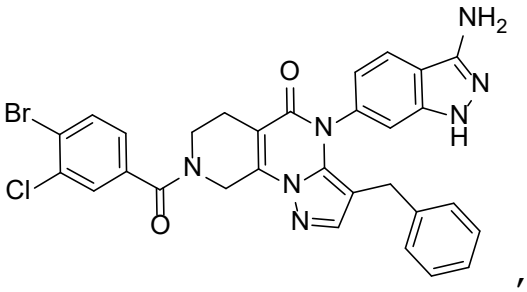
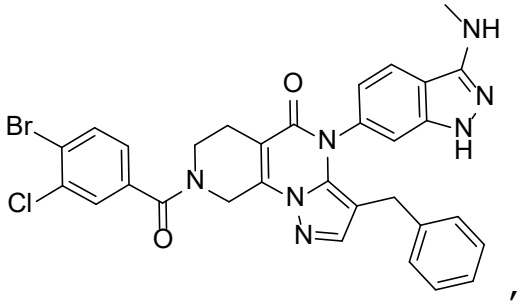
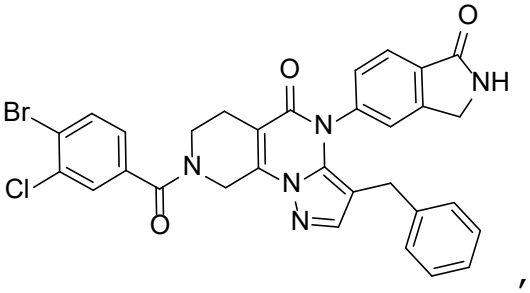
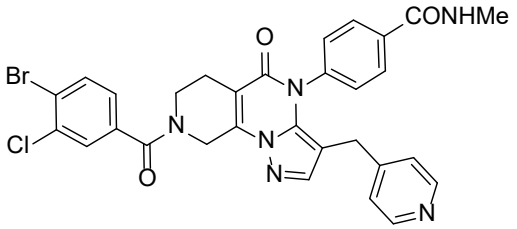
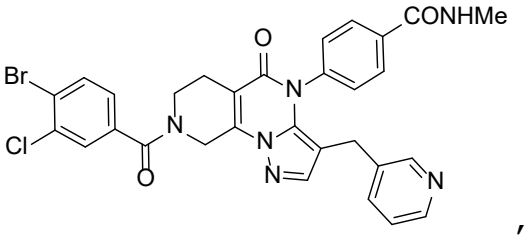
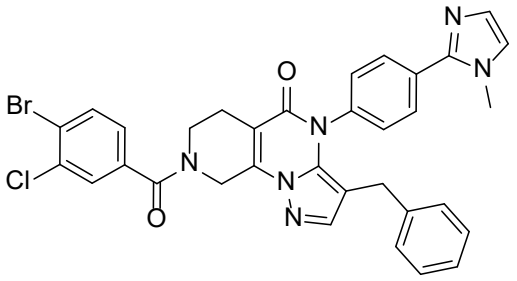
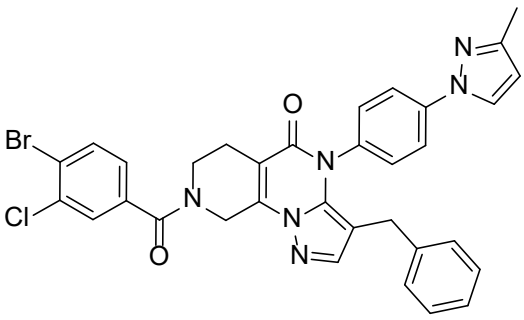

,

,

,

,

,

,

,

,

,

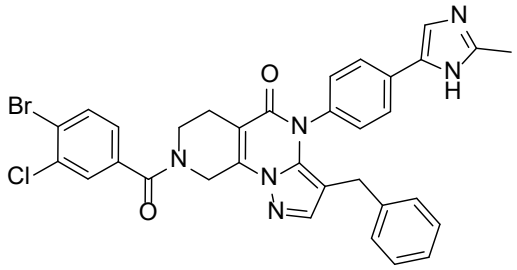
,

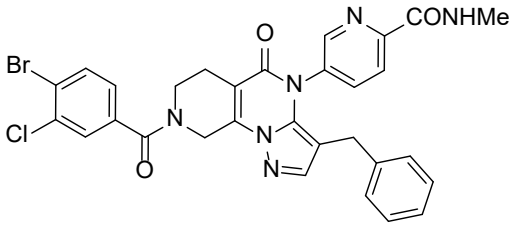
,

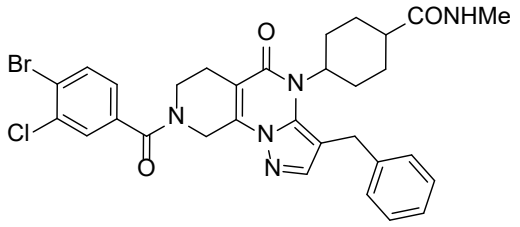

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

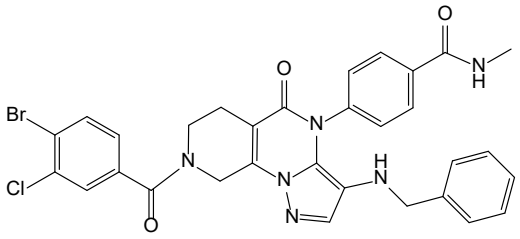

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,
5

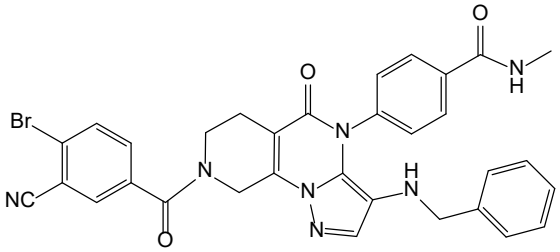

NH
O
N
O
Br
Cl
N
O
N
N
,

NH2
O
N
N
H
Br
Cl
N
O
N
N
,

NH
O
N
N
H
Br
Cl
N
O
N
N
,

O
O
NH
Br
Cl
N
O
N
N
,

CONHMe
O
N
Br
Cl
N
O
N
N
N
,

CONHMe
O
N
Br
Cl
N
O
N
N
N
,

N
N
O
N
Br
Cl
N
O
N
N
,

N
N
O
N
Br
Cl
N
O
N
N
,

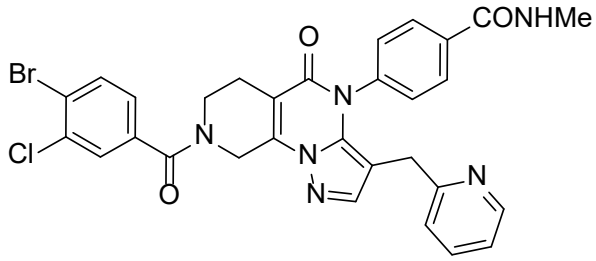


,


,


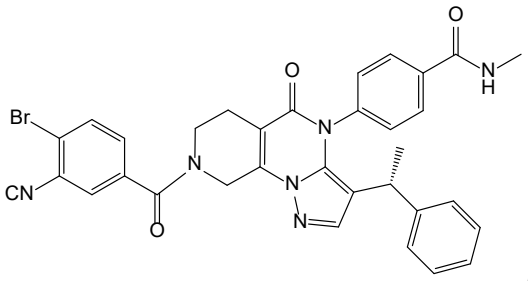
,


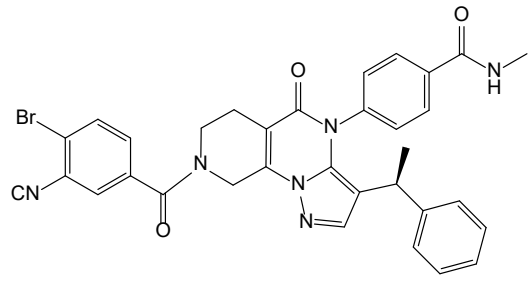
,


y


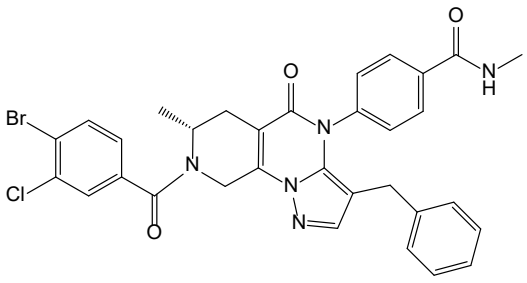
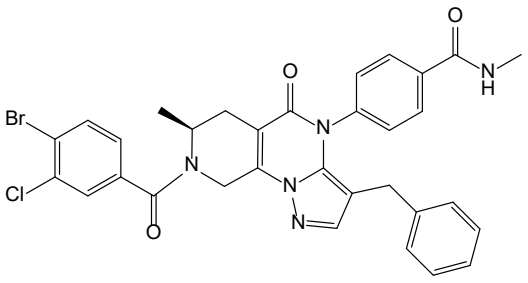
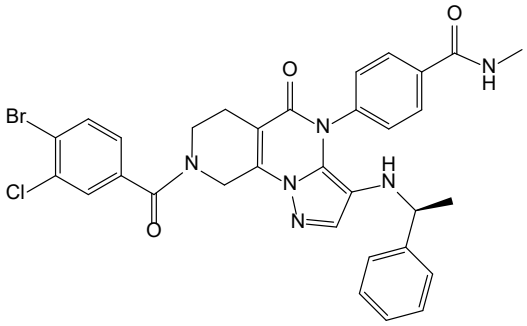
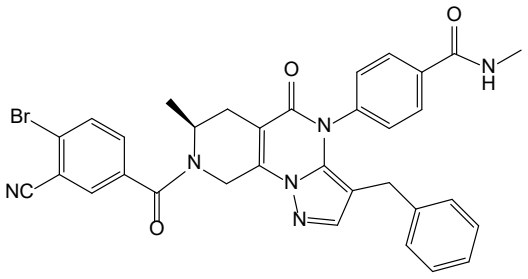
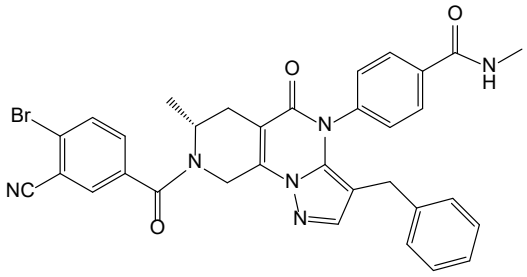
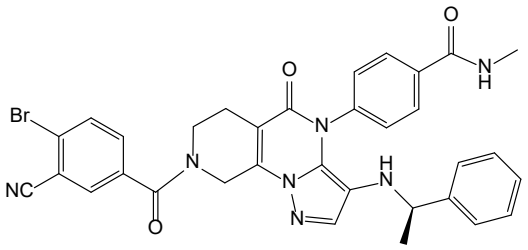
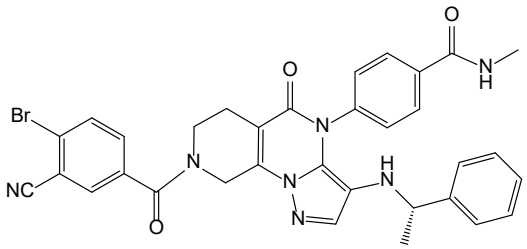
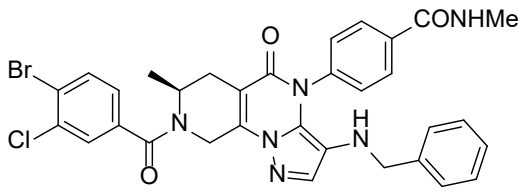
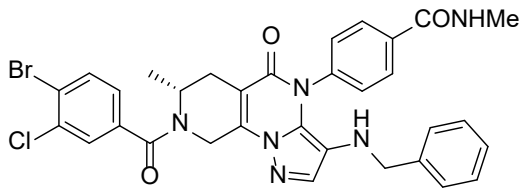
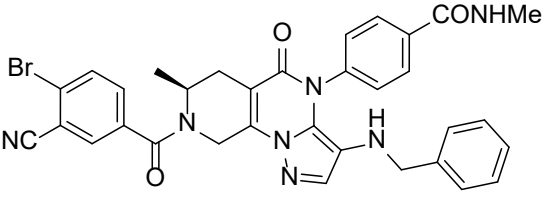
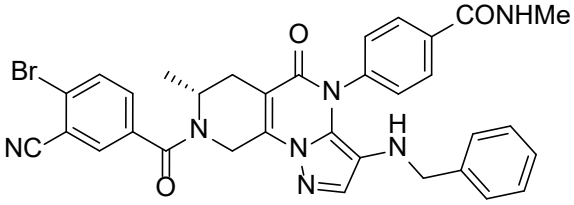
, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

16. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:



,


,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

y , o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

17. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-16, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y excipiente.

18. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-16, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para tratar la hepatitis B.

19. El compuesto de la reivindicación 18, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para tratar la hepatitis D.

20. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 18-19, en donde el compuesto puede usarse en combinación con un agente adicional seleccionado del grupo que consiste en un interferón, un análogo de nucleósido, un análogo de nucleótido, un oligonucleótido específico de secuencia, un polímero de ácido nucleico, un inhibidor de entrada y un inmunomodulador de molécula pequeña.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

En la presente descripción se proporcionan compuestos de la Fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de estos, composiciones farmacéuticas que incluyen un compuesto descrito en la presente descripción (que incluye sales farmacéuticamente aceptables de un compuesto descrito en la presente descripción) y métodos para sintetizarlas. En la presente descripción también se proporcionan los métodos para tratar enfermedades y/o afecciones con un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este.