

**COMPUESTOS INHIBIDORES DE RIP1 Y
MÉTODOS PARA PREPARAR Y USAR LOS MISMOS**

REFERENCIA CRUZADA A UNA SOLICITUD RELACIONADA

Esta solicitud reivindica el beneficio de la fecha de presentación previa de la solicitud provisional de EE. UU. n.º 62/666,462, presentada el 3 de mayo de 2018, la totalidad de la cual se incorpora en la presente por referencia.

CAMPO

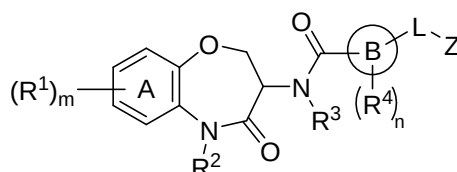
La presente divulgación se refiere a compuestos y a métodos para preparar y usar los compuestos, tal como para inhibir la proteína quinasa 1 que interactúa con el receptor ("RIP1", *Receptor-Interacting Protein-1*) y para tratar enfermedades y/o afecciones relacionadas con RIP1.

ANTECEDENTES

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

SUMARIO

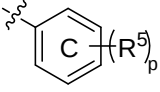
En la presente, se desvelan realizaciones de compuestos que tienen una Fórmula I



Fórmula I,

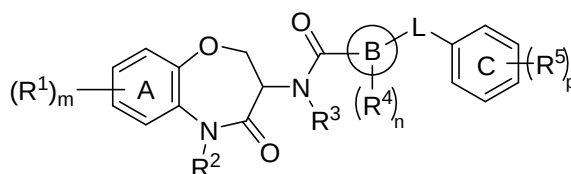
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Un experto en la materia apreciará que los compuestos que pertenecen al alcance de la Fórmula I también incluyen estereoisómeros, N-óxidos, tautómeros, hidratos, solvatos, isótopos y/o profármacos de los mismos.

Con referencia a la Fórmula I, el anillo B es heteroarilo de 5 elementos o 6 elementos; L es un heteroátomo o R^a, siempre que R^a no sea H o D; Z es alifático C₁₋₁₀ (tal como alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀,

alquinilo C₂₋₁₀ o cicloalquilo C₃₋₆); o ; R¹ es un halógeno, -C≡CH, o un grupo -conector-R⁶, en donde el conector es R^a, siempre que R^a no sea H o D, y R⁶ sea R^b, -C(R^f)₃ o -C(R^f)=C(R^f)₂; R² y R³ son independientemente R^a; R⁴ y R⁵ son independientemente R^e; R^a es independientemente para cada aparición H, D, alifático C₁₋₁₀, haloalifático C₁₋₁₀, aromático C₅₋₁₀ o heterocíclico C₃₋₆; R^b es independientemente para cada aparición -OH, -SH, -OR^c, -SR^c, -NR^dR^d, -Si(R^a)₃, -C(O)OH, -C(O)OR^c o -C(O)NR^dR^d; R^c es independientemente para cada aparición alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₆ (que puede estar sustituido con 1, 2 o 3 R^e), o aromático C₅₋₁₀ (que puede estar sustituido con 1, 2 o 3 R^e); R^d es independientemente para cada aparición H; alquilo C₁₋₆ (que puede estar sustituido con 1, 2 o 3 R^e); cicloalquilo C₃₋₆ (que puede estar sustituido con 1, 2 o 3 R^e); heterocíclico C₃₋₆ (que puede estar sustituido con 1, 2 o 3 R^e); arilo C₅₋₁₀ (que puede estar sustituido con 1, 2 o 3 R^b); heteroarilo C₅₋₁₀ (que puede estar sustituido con 1, 2 o 3 R^b); o dos grupos R^d, junto con el nitrógeno enlazado a los mismos, proporcionan un heterocíclico C₃₋₉ (que puede estar

sustituido con uno o más R^e), o un heteroarilo C_{5-10} (que puede estar sustituido con uno o más R^e); R^e es independientemente para cada aparición halógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , haloalquil C_{1-6} -cicloalquilo C_{3-6} , heteroarilo C_{5-10} u $-OR^a$; R^f es independientemente para cada aparición R^a , R^b o R^e , o dos grupos R^f , junto con el átomo de carbono enlazado a los mismos, proporcionan un grupo cicloalquilo C_{3-6} (que puede estar sustituido con uno o más R^e) o un heterocíclico C_{3-10} (que puede estar sustituido con uno o más R^e); m es 1 a 4; n es 0, 1 o 2; y p es 0, 1, 2, 3, 4 o 5.

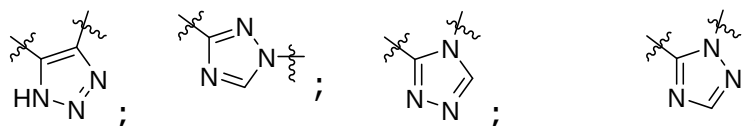
Los compuestos desvelados pueden tener una estructura que cumpla la siguiente Fórmula

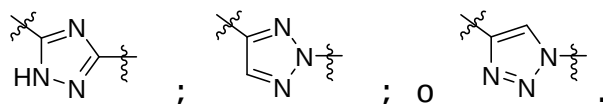


En todas y cada una de las realizaciones anteriores, el anillo B puede tener una estructura que cumpla una Fórmula



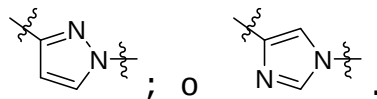
en donde al menos un W es nitrógeno, y cada W restante se selecciona independientemente de carbono, CH, oxígeno, azufre, nitrógeno o NH, siendo las realizaciones particulares del anillo B un diazol, un triazol, un oxadiazol, un oxazol o un piridinilo. Los triazoles ilustrativos adecuados incluyen cualquiera de los siguientes:





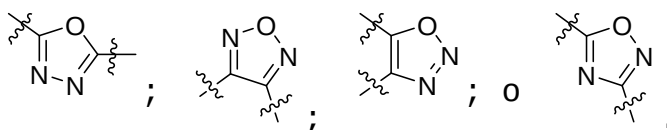
El diazol ilustrativo adecuado incluye cualquiera de los siguientes:

5



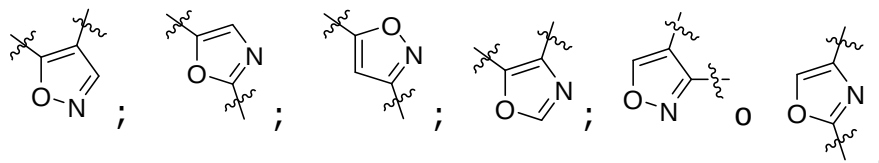
Los oxadiazoles ilustrativos adecuados incluyen cualquiera de los siguientes:

10



Los oxazoles ilustrativos adecuados incluyen cualquiera de los siguientes:

15



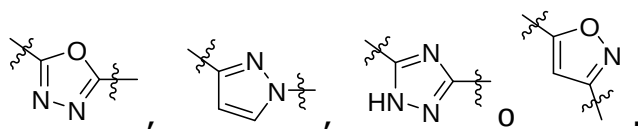
Determinados compuestos desvelados comprenden un grupo R^5 que es un grupo R^e , en donde R^e es alifático C_1 - C_4 o halógeno, R^2 es R^a , en donde R^a es alifático C_1 - C_4 y R^3 es R^a , en donde R^a es hidrógeno.

20

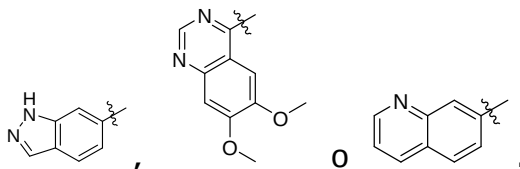
Para determinadas realizaciones desveladas, R^1 es un grupo conector- R^6 , en donde el conector es R^a y R^a es un grupo alifático C_1 , C_2 , C_3 o C_4 . El grupo alifático C_2 puede ser un grupo alquilo, alquenoilo o alquinoilo. El grupo R^6 puede ser R^b , en donde R^b es $-C(R^f)_3$, en donde un R^f es R^e , particularmente, $-OR^a$, en donde R^a es H; y cada otro R^f independientemente para cada aparición es R^a , en donde R^a es alquilo C_{1-4} , particularmente, metilo. En realizaciones particulares, el grupo C_2 es un alquino. En todas y cada una de las realizaciones anteriores, el anillo B se puede seleccionar de

25

30



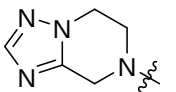
En algunas realizaciones, R^6 puede ser R^b , en donde R^b es $-C(=O)OEt$; o R^b puede ser $-C(=O)NR^dR^d$, en donde cada R^d es independientemente para cada aparición H, heteroarilo C_{5-10} (que puede estar sustituido con 1, 2 o 3 R^e), alquilo C_{1-6} (que puede estar sustituido con 1, 2 o 3 R^e), o dos grupos R^d , junto con el nitrógeno enlazado a los mismos, proporcionan un heterocíclico C_{3-9} (que puede estar sustituido con uno o más R^e), o un heteroarilo C_{5-10} (que puede estar sustituido con uno o más R^e). Más particularmente, un R^d es H y el otro R^d es aromático, tal como



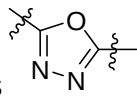
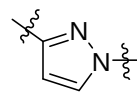
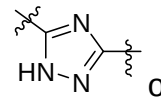
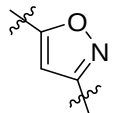
Determinados compuestos pueden comprender un grupo R^6 que sea R^b , en donde R^b es $-OH$; OR^c , en donde R^c es alquilo C_{1-10} (que puede estar sustituido con 1, 2 o 3 R^e), alquenilo C_{2-10} (que puede estar sustituido con 1, 2 o 3 R^e), alquinilo C_{2-10} (que puede estar sustituido con 1, 2 o 3 R^e), o aromático C_{5-10} (que puede estar sustituido con 1, 2 o 3 R^e); o NR^dR^d , en donde un R^d es H y el otro R^d es aromático C_{5-10} (que puede estar sustituido con 1, 2 o 3 R^e). En algunas realizaciones, R^b es OR^c , en donde R^c es alquilo C_2 sustituido con piridinilo. En algunas otras realizaciones, R^b puede ser $-NR^dR^d$, en donde un R^d es H y el otro R^d es piridinilo.

El grupo conector del grupo conector- R^6 puede ser un grupo C_1 , y el correspondiente grupo R^6 es R^b , en donde R^b es $-NR^dR^d$, en donde dos grupos R^d , junto con el nitrógeno

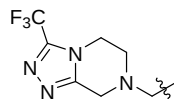
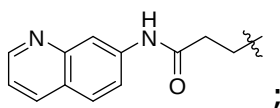
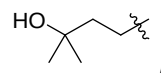
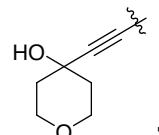
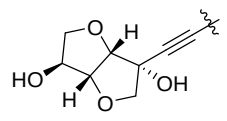
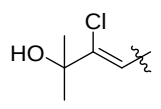
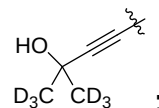
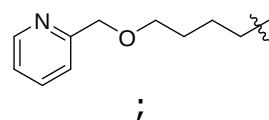
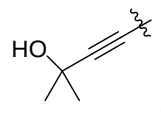
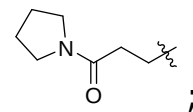
enlazado a los mismos, proporcionan un heterocíclico C₃₋₉ (que puede estar sustituido con uno o más R^e), o un heteroarilo C₅₋₁₀ (que puede estar sustituido con uno o más R^e), particularmente, en donde dos grupos R^d, junto con el nitrógeno enlazado a los mismos, proporcionan un heterocíclico C₃₋₉ sustituido con un R^e. En dichas realizaciones, R^e puede ser heteroarilo C₅₋₁₀, tal como piridinilo. En otras realizaciones, los dos grupos R^d, junto con el nitrógeno enlazado a los mismos, pueden proporcionar un heteroarilo C₅₋₁₀ que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R^e. El heteroarilo

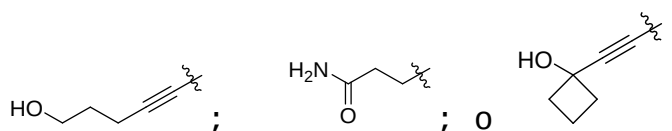
C₅₋₁₀ sin sustituyentes R^e puede ser .

En algunas realizaciones, R⁵ es R^e, en donde R^e es halógeno o metilo. En algunas realizaciones, el conector del grupo conector-R⁶ es R^a, en donde R^a es un grupo alifático C₁, C₂, C₃ o C₄ que comprende un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo. En algunas realizaciones, el grupo C₂ comprende un alquino y en donde R⁶ es R^b, en donde R^b es -C(R^f)₃, en donde un R^f es R^e y cada otro R^f, independientemente para cada aparición, es R^a, en donde R^a es alquilo C₁₋₄. En realizaciones particulares, R^e es -OR^a, en donde R^a es H. R^a es metilo en algunas de tales

realizaciones, y el anillo B es , ,  o .

R¹ puede colocarse en uno cualquiera o más átomos de carbono adecuados del anillo de fenilo A, tal como en la posición 1, 2, 3 o 4, como se ilustra en la Fórmula I. Los grupos R¹ ilustrativos son los siguientes:





En la presente, se proporcionan especies de compuestos
ilustrativos.

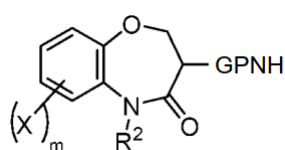
También se desvelan en la presente realizaciones de
composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto (o
compuestos) de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas y/o
especies desveladas en la presente (o una sal
farmacéuticamente aceptable, un estereoisómero, un N-óxido,
un tautómero, un hidrato, un solvato, un isótopo o un
profármaco de los mismos), y al menos un agente activo y/o
no activo adicional, tal como un excipiente, un agente
terapéutico, un adyuvante o combinaciones de los mismos.

También se desvelan en la presente realizaciones de un
método para usar compuestos desvelados. Una de tales
realizaciones comprende poner en contacto una proteína
quinasa 1 que interactúa con el receptor (RIP1) con un
compuesto de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas y/o
especies desveladas en la presente (o una sal
farmacéuticamente aceptable, un estereoisómero, un N-óxido,
un tautómero, un hidrato, un solvato, un isótopo o un
profármaco de los mismos), o una realización de composición
farmacéutica desvelada en la presente. El contacto puede
ocurrir *ex vivo* o *in vivo*.

También se desvela un método para tratar una
enfermedad en un sujeto, que comprende administrar al
sujeto (i) una cantidad terapéuticamente eficaz del
compuesto de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas y/o
especies desveladas en la presente (o una sal
farmacéuticamente aceptable, un estereoisómero, un N-óxido,
un tautómero, un hidrato, un solvato, un isótopo o un
profármaco del mismo); y/o (ii) una cantidad

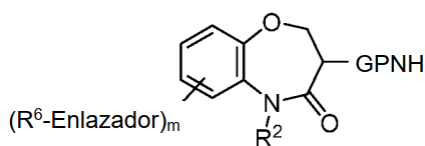
terapéuticamente eficaz de una realización de composición farmacéutica desvelada en la presente; en donde el sujeto tiene, o se sospecha que tiene o desarrolla una enfermedad que implica una proteína quinasa 1 que interactúa con el receptor (RIP1).

También se desvelan realizaciones de métodos para preparar las realizaciones de compuestos desveladas en la presente. En algunas realizaciones, el método puede comprender acoplar un material de partida que tiene una Fórmula A con un reactivo que contiene R^1 , combinando el material de partida y el reactivo que contiene R^1 , en donde R^1 comprende un grupo conector- R^6 , con un catalizador de metal de transición, una base y un disolvente para formar un producto funcionalizado; desproteger un grupo amina del producto funcionalizado para proporcionar un compuesto de amina; y formar un enlace amida entre el compuesto de amina y una pareja de acoplamiento que contiene ácido para proporcionar un compuesto que contiene amida; donde la Fórmula A es



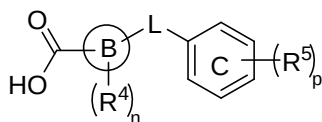
Fórmula A;

el producto funcionalizado tiene una estructura que cumple la Fórmula B



Fórmula B;

y la pareja de acoplamiento que contiene ácido tiene una estructura que cumple la Fórmula C



Fórmula C; y en donde

X es un halógeno o un triflato;
GP es un grupo protector amina;
y cada uno del anillo B, L, R¹, R², R⁴, R⁵, m, n y p son
como se enumeran en una cualquiera o más de las
realizaciones de compuestos anteriores.

Los objetos y las características anteriores y otros
de la presente divulgación resultarán más evidentes a
partir de la siguiente descripción detallada.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

I. Visión de conjunto de los términos

Las siguientes explicaciones de términos y métodos se
proporcionan para describir mejor la presente divulgación y
para guiar a los expertos habituales en la técnica en la
práctica de la presente divulgación. Las formas en singular
"un", "uno/a" y "el/la" se refieren a uno/a o más de uno/a,
a menos que el contexto dicte claramente otra cosa. El
término "o" se refiere a un solo elemento de elementos
alternativos indicados o a una combinación de dos o más
elementos, a menos que el contexto indique claramente otra
cosa. Como se usa en la presente, "comprende" significa
"incluye". Así pues, "que comprende A o B" significa "que
incluye A, B, o A y B", sin excluir elementos adicionales.
Todas las referencias, incluyendo patentes y solicitudes de
patente citadas en la presente, se incorporan por
referencia.

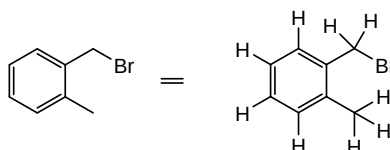
A menos que se indique otra cosa, se ha de entender
que todos los números que expresen cantidades de
componentes, pesos moleculares, porcentajes, temperaturas,
tiempos, etc., que se usen en la memoria descriptiva o las

reivindicaciones, están modificados por el término "aproximadamente". En consecuencia, a menos que se indique otra cosa, implícita o explícitamente, los parámetros numéricos establecidos son aproximaciones que pueden depender de las propiedades deseadas que se buscan y/o de los límites de detección en condiciones/métodos de ensayo convencionales. Cuando las realizaciones se distinguen directa y explícitamente de la técnica anterior analizada, los números de las realizaciones no son aproximados a menos que se cite expresamente la palabra "aproximadamente".

A menos que se explique otra cosa, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente tienen el mismo significado que entiende habitualmente un experto en la materia a la que pertenece la presente divulgación.

Aunque en la práctica o el ensayo de la presente divulgación pueden usarse métodos y materiales similares o equivalentes a los que se describen en la presente, a continuación, se describen métodos y materiales adecuados. Los materiales, los métodos y los ejemplos son solamente ilustrativos y no pretenden ser limitantes.

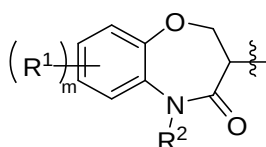
Cuando se representan o describen estructuras químicas, a menos que se indique explícitamente otra cosa, se supone que todos los carbonos incluyen hidrógeno de manera que cada carbono se ajuste a una valencia de cuatro. Por ejemplo, en la estructura de la derecha del esquema a continuación, hay nueve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



A veces, se describe que un átomo particular de una estructura en una fórmula textual tiene un hidrógeno o

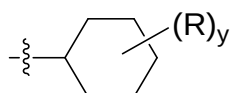
átomos de hidrógeno, por ejemplo -CH₂CH₂-. Un experto habitual en la materia comprenderá que las técnicas descriptivas mencionadas anteriormente son comunes en las técnicas químicas para proporcionar brevedad y simplicidad a la descripción de estructuras orgánicas.

Si un grupo R se representa como "flotante" en un sistema de anillo como, por ejemplo, con R¹ en el grupo:



entonces, a menos que se defina lo contrario, un sustituyente R (por ejemplo, R¹ anterior) puede residir en cualquier átomo del sistema de anillo bicíclico condensado, excluyendo el átomo que lleva el enlace con el símbolo "~~~~", siempre que se forme una estructura estable.

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



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

Como se usa en la presente, el término "**sustituido**" se refiere a todos los modificadores posteriores en un término, por ejemplo, en el término "aril-alquilo C₁₋₈ sustituido", la sustitución puede producirse en la parte "alquilo C₁₋₈", la parte "arilo" o ambas partes del grupo aril-alquilo C₁₋₈.

"Sustituido", cuando se usa para modificar un grupo o resto especificado, significa que al menos uno, y quizás dos o más, átomos de hidrógeno del grupo o resto especificado se reemplazan independientemente por grupos sustituyentes iguales o diferentes como se define a continuación. En una realización particular, un grupo, resto o sustituyente puede estar sustituido o no sustituido, a menos que se defina expresamente como "no sustituido" o "sustituido". Por consiguiente, cualquiera de los grupos especificados en la presente puede estar no sustituido o sustituido a menos que el contexto indique lo contrario o una fórmula estructural particular excluya la sustitución. En realizaciones particulares, un sustituyente puede definirse expresamente o no como sustituido, pero, sin embargo, se contempla que esté opcionalmente sustituido. Por ejemplo, un resto "alifático" o "cíclico" puede estar no sustituido o sustituido, pero un "alifático no sustituido" o un "cíclico no sustituido" no está sustituido.

"Sustituyentes" o "grupos sustituyentes" para sustituir uno o más átomos de hidrógeno en átomos de carbono saturados del grupo o resto especificado pueden ser, a menos que se especifique lo contrario, -R⁶⁰, halo, =O, -OR⁷⁰, -SR⁷⁰, -N(R⁸⁰)₂, haloalquilo, perhaloalquilo, -CN, -NO₂, =N₂, -N₃, -SO₂R⁷⁰, -SO₃-M⁺, -SO₃R⁷⁰, -OSO₂R⁷⁰, -OSO₃-M⁺, -OSO₃R⁷⁰, -P(O)(O⁻)₂(M⁺)₂, -P(O)(O⁻)₂M²⁺, -P(O)(OR⁷⁰)O-M⁺, -P(O)(OR⁷⁰)₂, -C(O)R⁷⁰, -C(S)R⁷⁰, -C(NR⁷⁰)R⁷⁰, -CO₂-M⁺, -CO₂R⁷⁰,

$-C(S)OR^{70}$, $-C(O)N(R^{80})_2$, $-C(NR^{70})(R^{80})_2$, $-OC(O)R^{70}$, $-OC(S)R^{70}$,
 $-OCO_2^-M^+$, $-OCO_2R^{70}$, $-OC(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)R^{70}$, $-NR^{70}C(S)R^{70}$, $-$
 $NR^{70}CO_2^-M^+$, $-NR^{70}CO_2R^{70}$, $-NR^{70}C(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)N(R^{80})_2$, $-$
 $NR^{70}C(NR^{70})R^{70}$ y $-NR^{70}C(NR^{70})N(R^{80})_2$, donde R^{60} es alifático C_{1-10} , heteroalifático o cicloalifático, normalmente,
 5 alifático C_{1-6} , más normalmente alquilo C_{1-6} , donde R^{60} puede estar opcionalmente sustituido; cada R^{70} es
 independientemente para cada aparición hidrógeno o R^{60} ;
 cada R^{80} es independientemente para cada aparición R^{70} o,
 10 como alternativa, dos grupos R^{80} , tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados, forman un
 heterocicloalifático de 3 a 7 elementos, que opcionalmente incluye de 1 a 4 de los mismos o diferentes heteroátomos
 seleccionados de O, N y S, de los cuales N tiene
 15 opcionalmente una sustitución de R^{70} , tal como sustitución de H o alquilo C_1-C_3 ; y cada M^+ es un contraión con una sola
 carga positiva neta. Cada M^+ es independientemente para cada aparición, por ejemplo, un ion de metal alcalino, tal
 como K^+ , Na^+ , Li^+ ; un ion amonio, tal como $^+N(R^{60})_4$; un ion
 20 de aminoácido protonado, tal como un ion de lisina, o un ion de arginina; o un ion de metal alcalinotérreo, tal como
 $[Ca^{2+}]_{0.5}$, $[Mg^{2+}]_{0.5}$ o $[Ba^{2+}]_{0.5}$ (un subíndice "0.5" significa, por ejemplo, que uno de los contraiones para tales iones
 alcalinotérreos divalentes puede ser una forma ionizada de
 25 un compuesto de la invención y, el otro, un contraión típico tal como cloruro, o dos compuestos ionizados pueden
 servir como contraiones para tales iones alcalinotérreos divalentes, o un compuesto doblemente ionizado puede servir
 como el contraión para tales iones alcalinotérreos
 30 divalentes). Como ejemplos específicos, $-N(R^{80})_2$ incluye $-NH_2$, $-NH$ -alquilo, $-NH$ -pirrolidin-3-ilo, N -pirrolidinilo, N -
 piperazinilo, $4N$ -metil-piperazin-1-ilo, N -morfolinilo y similares. Dos átomos de hidrógeno cualquiera en un solo

carbono también se pueden reemplazar por, por ejemplo, = O, =NR⁷⁰, =N-OR⁷⁰, =N₂ o =S.

Los grupos sustituyentes para reemplazar átomos de hidrógeno en átomos de carbono insaturados de grupos que contienen carbonos insaturados son, a menos que se especifique lo contrario, -R⁶⁰, halo, -O-M⁺, -OR⁷⁰, -SR⁷⁰, -S-M⁺, -N(R⁸⁰)₂, perhaloalquilo, -CN, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, -N₃, -SO₂R⁷⁰, -SO₃-M⁺, -SO₃R⁷⁰, -OSO₂R⁷⁰, -OSO₃-M⁺, -OSO₃R⁷⁰, -PO₃⁻²(M⁺)₂, -PO₃⁻²M²⁺, -P(O)(OR⁷⁰)O-M⁺, -P(O)(OR⁷⁰)₂, -C(O)R⁷⁰, -C(S)R⁷⁰, -C(NR⁷⁰)R⁷⁰, -CO₂-M⁺, -CO₂R⁷⁰, -C(S)OR⁷⁰, -C(O)NR⁸⁰R⁸⁰, -C(NR⁷⁰)N(R⁸⁰)₂, -OC(O)R⁷⁰, -OC(S)R⁷⁰, -OCO₂-M⁺, -OCO₂R⁷⁰, -OC(S)OR⁷⁰, -NR⁷⁰C(O)R⁷⁰, -NR⁷⁰C(S)R⁷⁰, -NR⁷⁰CO₂-M⁺, -NR⁷⁰CO₂R⁷⁰, -NR⁷⁰C(S)OR⁷⁰, -NR⁷⁰C(O)N(R⁸⁰)₂, -NR⁷⁰C(NR⁷⁰)R⁷⁰ y -NR⁷⁰C(NR⁷⁰)N(R⁸⁰)₂, donde R⁶⁰, R⁷⁰, R⁸⁰ y M⁺ son como se han definido previamente. En una realización independiente, los sustituyentes no son: -O-M⁺, -OR⁷⁰, -SR⁷⁰ o -S-M⁺.

Son grupos sustituyentes para reemplazar átomos de hidrógeno en átomos de nitrógeno de grupos que contienen tales átomos de nitrógeno, a menos que se especifique otra cosa, -R⁶⁰, -O-M⁺, -OR⁷⁰, -SR⁷⁰, -S-M⁺, -N(R⁸⁰)₂, perhaloalquilo, -CN, -NO, -NO₂, -S(O)₂R⁷⁰, -SO₃-M⁺, -SO₃R⁷⁰, -OS(O)₂R⁷⁰, -OSO₃-M⁺, -OSO₃R⁷⁰, -PO₃²⁻(M⁺)₂, -PO₃²⁻M²⁺, -P(O)(OR⁷⁰)O-M⁺, -P(O)(OR⁷⁰)(OR⁷⁰), -C(O)R⁷⁰, -C(S)R⁷⁰, -C(NR⁷⁰)R⁷⁰, -CO₂R⁷⁰, -C(S)OR⁷⁰, -C(O)NR⁸⁰R⁸⁰, -C(NR⁷⁰)NR⁸⁰R⁸⁰, -OC(O)R⁷⁰, -OC(S)R⁷⁰, -OCO₂R⁷⁰, -OC(S)OR⁷⁰, -NR⁷⁰C(O)R⁷⁰, -NR⁷⁰C(S)R⁷⁰, -NR⁷⁰CO₂R⁷⁰, -NR⁷⁰C(S)OR⁷⁰, -NR⁷⁰C(O)N(R⁸⁰)₂, -NR⁷⁰C(NR⁷⁰)R⁷⁰ y -NR⁷⁰C(NR⁷⁰)N(R⁸⁰)₂, donde R⁶⁰, R⁷⁰, R⁸⁰ y M⁺ son como se han definido anteriormente.

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

Adicionalmente, en realizaciones en las que un grupo o resto está sustituido con un sustituyente sustituido, la inclusión de dichos sustituyentes sustituidos está limitada a tres, evitando de este modo la formación de polímeros.

5 Por tanto, en un grupo o resto que comprende un primer grupo que es un sustituyente en un segundo grupo que es él mismo un sustituyente en un tercer grupo, que se une a la estructura principal, el primer grupo (más externo) solo puede estar sustituido con sustituyentes no sustituidos.
10 Por ejemplo, en un grupo que comprende -(aril-1)-(aril-2)-(aril-3), aril-3 solo puede estar sustituido con sustituyentes que no estén ellos mismos sustituidos.

Cualquier grupo o resto definido en la presente se puede conectar a cualquier otra parte de una estructura desvelada, tal como una estructura principal o central, como lo entendería un experto habitual en la materia, por ejemplo, considerando las reglas de valencia, en
15 comparación con especies ilustrativas, y/o considerando la funcionalidad, a menos que la conectividad del grupo o resto con la otra parte de la estructura se indique expresamente o esté implícita por el contexto.
20

"**Acilo**" se refiere al grupo -C(O)R, donde R es H, alifático, heteroalifático o aromático (incluyendo tanto arilo como heteroarilo). Los restos acilo ilustrativos
25 incluyen, pero sin limitación, -C(O)H, -C(O)alquilo, -C(O)-alquilo(C₁-C₆), -C(O)-haloalquilo(C₁-C₆) -C(O)cicloalquilo, -C(O)alquenilo, -C(O)cicloalquenilo, -C(O)arilo, -C(O)heteroarilo o -C(O)heterociclilo. Los ejemplos específicos incluyen, -C(O)H, -C(O)Me, -C(O)Et o -
30 C(O)ciclopropilo.

"**Alifático**" se refiere a un grupo o resto sustancialmente basado en hidrocarburos. Un grupo o resto alifático puede ser acíclico, incluyendo grupos **alquilo**,

alquenilo o **alquinilo** (así como grupos alquilenos, alquilenos o alquinilos), versiones cíclicas de los mismos, tales como grupos o restos **cicloalifáticos**, incluyendo **cicloalquilo**, **cicloalquenilo** o **cicloalquinilo**, y además incluyendo disposiciones de cadena lineal y ramificada, y también todos los estereoisómeros e isómeros de posición. A menos que se indique expresamente lo contrario, un grupo alifático contiene de uno a veinticinco átomos de carbono (C_{1-25}); por ejemplo, de uno a quince (C_{1-15}), de uno a diez (C_{1-10}), de uno a seis (C_{1-6}) o de uno a cuatro átomos de carbono (C_{1-4}) para un grupo o resto alifático acíclico, o de tres a quince (C_{3-15}), de tres a diez (C_{3-10}), de tres a seis (C_{3-6}) o de tres a cuatro (C_{3-4}) átomos de carbono para un grupo o resto cicloalifático. Un grupo alifático puede estar sustituido o no sustituido, a menos que se haga referencia expresamente a un "alifático no sustituido" o un "alifático sustituido". Un grupo alifático puede estar sustituido con uno o más sustituyentes (hasta dos sustituyentes para cada carbono de metileno en una cadena alifática, o hasta un sustituyente para cada carbono de un doble enlace $-C=C-$ en una cadena alifática, o hasta un sustituyente para un carbono de un grupo metino terminal).

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

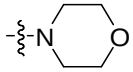
"Alcoxi" se refiere al grupo $-OR$, donde R es un grupo alquilo sustituido o no sustituido o cicloalquilo sustituido o no sustituido. En determinados ejemplos, R es un grupo alquilo C_{1-6} o un grupo cicloalquilo C_{3-6} . Metoxi (-

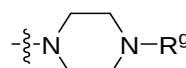
OCH₃) y etoxi (-OCH₂CH₃) son grupos alcoxi ilustrativos. En un alcoxi sustituido, R es alquilo sustituido o cicloalquilo sustituido, cuyos ejemplos en los compuestos desvelados en la presente incluyen grupos haloalcoxi, tales como -OCF₂H.

"**Alcoxialquilo**" se refiere al grupo -alquilo-OR, donde R es un grupo alquilo sustituido o no sustituido, o cicloalquilo sustituido o no sustituido; -CH₂CH₂-O-CH₂CH₃ es un grupo alcoxialquilo ilustrativo.

"**Alquilo**" se refiere a un grupo hidrocarbilo alifático saturado que tiene de 1 a al menos 25 (C₁₋₂₅) átomos de carbono, más normalmente de 1 a 10 (C₁₋₁₀) átomos de carbono, tales como de 1 a 6 (C₁₋₆) átomos de carbono. Un resto alquilo puede estar sustituido o no sustituido. Este término incluye, a modo de ejemplo, grupos hidrocarbilo lineales y ramificados, tales como metilo (CH₃), etilo (-CH₂CH₃), n-propilo (-CH₂CH₂CH₃), isopropilo (-CH(CH₃)₂), n-butilo (-CH₂CH₂CH₂CH₃), isobutilo (-CH₂CH₂(CH₃)₂), sec-butilo (-CH(CH₃)(CH₂CH₃), t-butilo (-C(CH₃)₃), n-pentilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃) y neopentilo (-CH₂C(CH₃)₃).

"**Amino**" se refiere al grupo -NH₂, -NHR o -NRR, donde cada R se selecciona independientemente de H, alifático, heteroalifático, aromático, que incluye tanto arilo como heteroarilo, o heterocicloalifático, o dos grupos R junto con el nitrógeno unido para formar un anillo heterocíclico. Los ejemplos de tales anillos heterocíclicos incluyen aquellos en donde dos grupos R, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo -(CH₂)₂₋₅- opcionalmente interrumpido por uno o dos grupos heteroatómicos, tales

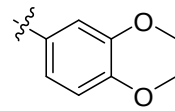
como -O- o -N(R⁹) tal como en los grupos  y

, en donde R^9 es R^{70} , $-C(O)R^{70}$, $-C(O)OR^{60}$ o $-C(O)N(R^{80})_2$.

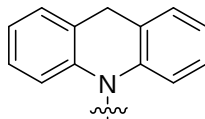
"**Amida**" se refiere al grupo $-N(R)\text{acilo}$, en donde R es hidrógeno, heteroalifático o alifático, tal como alquilo, particularmente alquilo C_{1-6} .

"**Aromático**" se refiere a un grupo o resto cíclico conjugado de, a menos que se especifique lo contrario, 5 a 15 átomos de anillo que tiene un solo anillo (por ejemplo, fenilo, piridinilo o pirazolilo) o múltiples anillos condensados, en el que al menos un anillo es aromático (por ejemplo, naftilo, indolilo o pirazolopiridinilo), es decir, al menos un anillo, y opcionalmente múltiples anillos condensados, tienen un sistema de electrones π deslocalizado continuo. Normalmente, el número de electrones π fuera del plano corresponde a la regla de Hückel ($4n + 2$). El punto de unión a la estructura principal es normalmente a través de una parte aromática

del sistema de anillo condensado. Por ejemplo,



Sin embargo, en determinados ejemplos, el contexto o la divulgación expresa puede indicar que el punto de unión es a través de una parte no aromática del sistema de anillo



condensado. Por ejemplo, . Un grupo o resto aromático puede comprender solo átomos de carbono en el anillo, tal como en un grupo o resto arilo, o puede comprender uno o más átomos de carbono en el anillo y uno o más heteroátomos del anillo que comprenden un solo par de electrones (por ejemplo, S, O, N, P o Si), tal como en un grupo o resto heteroarilo. A menos que se indique lo

contrario, un grupo aromático puede estar sustituido o no sustituido.

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

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

"**Carboxilo**" se refiere a $\text{-CO}_2\text{H}$.

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

"**Carboxiléster**" o "**carboxiéster**" se refiere al grupo -C(O)OR , donde R es alifático, heteroalifático o aromático (incluyendo tanto arilo como heteroarilo).

"**Carboxilato**" se refiere a -C(O)O^- o sales del mismo.

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

"**Cicloalifático**" se refiere a un grupo alifático cíclico que tiene un solo anillo (por ejemplo, ciclohexilo), o múltiples anillos, tal como en un sistema condensado, puenteado o espirocíclico, y el anillo o al menos uno de los anillos del sistema es alifático. Normalmente, el punto de unión a la estructura principal es a través de una parte alifática del sistema de múltiples anillos. Cicloalifático incluye sistemas saturados e insaturados, incluyendo **cicloalquilo**, **cicloalquenilo** y

cicloalquinilo. Un grupo cicloalifático puede contener de tres a veinticinco átomos de carbono; por ejemplo, de tres a quince, de tres a diez o de tres a seis átomos de carbono. A menos que se indique lo contrario, un grupo cicloalifático puede estar sustituido o no sustituido. Los grupos cicloalifáticos ilustrativos incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo o ciclohexenilo.

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

"Haloalquilo" se refiere a un resto alquilo sustituido con uno o más halógenos. Los restos haloalquilo ilustrativos incluyen $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$ y $-\text{CF}_3$.

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

"Heteroarilo" se refiere a un grupo o resto aromático que tiene, a menos que se especifique lo contrario, de 5 a 15 átomos en el anillo que comprende al menos un átomo de carbono y al menos un heteroátomo, tal como N, S, O, P o Si. Un grupo o resto heteroarilo puede comprender un solo anillo (por ejemplo, piridinilo, pirimidinilo o pirazolilo) o múltiples anillos condensados (por ejemplo, indolilo, benzopirazolilo o pirazolopiridinilo). Los grupos o restos heteroarilo pueden ser, por ejemplo, monocíclicos,

bicíclicos, tricíclicos o tetracíclicos. A menos que se indique lo contrario, un grupo o resto heteroarilo puede estar sustituido o no sustituido.

"**Heterociclilo**" y "**heterociclo**" se refieren a sistemas de anillos tanto aromáticos como no aromáticos, y más específicamente, se refieren a un resto de anillo estable de tres a quince elementos que comprende al menos un átomo de carbono, y normalmente varios átomos de carbono, y al menos un, tal como de uno a cinco, heteroátomos. El/los heteroátomo/s puede/n ser átomo/s de nitrógeno, fósforo, oxígeno, silicio o azufre. El resto heterociclilo puede ser un resto monocíclico, o puede comprender múltiples anillos, tal como en un sistema de anillos bicíclico o tricíclico, siempre que al menos uno de los anillos contenga un heteroátomo. Tal resto de múltiples anillos puede incluir sistemas de anillos condensados o puenteados, así como sistemas espirocíclicos; y los átomos de nitrógeno, fósforo, carbono, silicio o azufre del resto heterociclilo pueden estar opcionalmente oxidados hasta diversos estados de oxidación. Por comodidad, se entiende que los nitrógenos, en particular, pero no exclusivamente, los definidos como nitrógenos aromáticos anulares, incluyen su correspondiente forma de N-óxido, aunque no se defina explícitamente como tal en un ejemplo particular. Por lo tanto, para un compuesto que tiene, por ejemplo, un anillo de piridinilo, el piridinil-N-óxido correspondiente se incluye como otro compuesto de la invención, a menos que esté excluido o excluido expresamente por el contexto. Además, los átomos de nitrógeno anulares pueden estar opcionalmente cuaternizados. Heterociclo incluye restos **heteroarilo**, y restos **heteroalíciclilo** o **heterocicloalifático**, que son anillos de heterociclilo que están parcialmente o totalmente saturados. Los ejemplos de

grupos heterociclico incluyen, pero sin limitación, azetidino, oxetano, acridino, benzodioxolilo, benzodioxano, benzofurano, carbazolo, cinolino, dioxolano, indolizino, naftiridino, perhidroazepino, fenazino, fenotiazino, fenoxazino, ftalazino, pteridino, purino, quinazolino, quinoxalino, quinolino, isoquinolino, tetrazolo, tetrahidroisoquinolilo, piperidino, piperazino, 2-oxopiperazino, 2-oxopiperidino, 2-oxopirrolidino, 2-oxoazepino, azepino, pirrolilo, 4-piperidono, pirrolidino, pirazolilo, pirazolidino, imidazolilo, imidazolino, imidazolidino, dihidropiridino, tetrahidropiridino, piridino, pirazino, pirimidino, piridazino, oxazolilo, oxazolino, oxazolidino, triazolilo, isoxazolilo, isoxazolidino, morfolino, tiazolilo, tiazolino, tiazolidino, isotiazolilo, quinuclidino, isotiazolidino, indolilo, isoindolilo, indolino, isoindolino, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, quinolilo, isoquinolilo, decahidroisoquinolilo, bencimidazolilo, tiadiazolilo, benzopirano, benzotiazolilo, benzoxazolilo, furilo, diazabicycloheptano, diazapano, diazepina, tetrahidrofurilo, tetrahidropirano, tienilo, benzotienilo, tiamorfolino, tiamorfolinilsulfóxido, tiamorfolinilsulfona, dioxafosfolano y oxadiazolilo.

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

"**Nitro**" se refiere al grupo -NO₂.

"**Fosfato**" se refiere al grupo -O-P(O)(OR')₂, donde cada -OR' es independientemente -OH; -O-alifático, tal como -O-alquilo u -O-cicloalquilo; -O-aromático, incluyendo tanto -O-arilo como -O-heteroarilo; -O-aralquilo; u -OR' es -O-M⁺, donde M⁺ es un contraión con una sola carga positiva. Cada M⁺ puede ser un ion alcalino, tal como K⁺, Na⁺, Li⁺; un

ion amonio, tal como $^+N(R'')_4$ donde R'' es H, alifático, heteroalifático o aromático (incluyendo tanto arilo como heteroarilo); o un ion alcalinotérreo, tal como $[Ca^{2+}]_{0.5}$, $[Mg^{2+}]_{0.5}$ o $[Ba^{2+}]_{0.5}$. Fosfonooxialquilo se refiere al grupo -alquil-fosfato, tal como, por ejemplo, $-CH_2OP(O)(OH)_2$, o una sal del mismo, tal como $-CH_2OP(O)(O^-Na^+)_2$, y ((dialcoxifosforil)oxi)alquilo se refiere al dialquiléster de un grupo fosfonooxialquilo, tal como, por ejemplo, $-CH_2OP(O)(O-terc-butilo)_2$.

"**Fosfonato**" se refiere al grupo $-P(O)(OR')_2$, donde cada $-OR'$ es independientemente $-OH$; $-O$ -alifático tal como $-O$ -alquilo u $-O$ -cicloalquilo; $-O$ -aromático, incluyendo tanto $-O$ -arilo como $-O$ -heteroarilo; u $-O$ -aralquilo; u $-OR'$ es $-O^-M^+$ y M^+ es un contraión con una sola carga positiva. Cada M^+ es un contraión cargado positivamente y puede ser, a modo de ejemplo, un ion de metal alcalino, tal como K^+ , Na^+ , Li^+ ; un ion amonio, tal como $^+N(R'')_4$, donde R'' es H, alifático, heteroalifático o aromático (incluyendo tanto arilo como heteroarilo); o un ion de metal alcalinotérreo, tal como $[Ca^{2+}]_{0.5}$, $[Mg^{2+}]_{0.5}$ o $[Ba^{2+}]_{0.5}$. Fosfonoalquilo se refiere al grupo -alquil-fosfonato, tal como, por ejemplo, $-CH_2P(O)(OH)_2$ o $-CH_2P(O)(O^-Na^+)_2$, y ((dialcoxifosforil)alquilo) se refiere al dialquiléster de un grupo fosfonoalquilo, tal como, por ejemplo, $-CH_2P(O)(O-terc-butilo)_2$.

"**Paciente**" o "**sujeto**" puede referirse, en general, a cualquier ser vivo, pero más normalmente se refiere a mamíferos y a otros animales, particularmente seres humanos. Así pues, los métodos desvelados son aplicables tanto a terapia humana como a aplicaciones veterinarias.

"**Excipiente farmacéuticamente aceptable**" se refiere a una sustancia, distinta del principio activo, que se incluye en una composición que comprende el principio

activo. Como se usa en la presente, un excipiente puede incorporarse dentro de las partículas de una composición farmacéutica, o puede mezclarse físicamente con partículas de una composición farmacéutica. Puede usarse un

5 excipiente, por ejemplo, para diluir un agente activo y/o para modificar las propiedades de una composición farmacéutica. Los excipientes pueden incluir, pero sin limitación, antiadherentes, aglutinantes, recubrimientos, recubrimientos entéricos, disgregantes, aromatizantes,

10 edulcorantes, colorantes, lubricantes, sustancias de deslizamiento, adsorbentes, conservantes, portadores o vehículos. Los excipientes pueden ser almidones y almidones modificados, celulosa y derivados de celulosa, sacáridos y sus derivados tales como disacáridos, polisacáridos y

15 alcoholes de azúcar, proteína, polímeros sintéticos, polímeros reticulados, antioxidantes, aminoácidos o conservantes. Los excipientes de ejemplo incluyen, pero sin limitación, estearato magnésico, ácido esteárico, estearina vegetal, sacarosa, lactosa, almidones,

20 hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, xilitol, sorbitol, maltitol, gelatina, polivinilpirrolidona (PVP), polietilenglicol (PEG), succinato de tocoferilpolietilenglicol 1000 (también conocido como vitamina E TPGS, o TPGS), carboximetilcelulosa,

25 dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC), vitamina A, vitamina E, vitamina C, palmitato de retinilo, selenio, cisteína, metionina, ácido cítrico, citrato sódico, metilparabeno, propilparabeno, azúcar, sílice, talco, carbonato magnésico, almidón glicolato sódico, tartrazina, aspartamo, cloruro de

30 benzalconio, aceite de sésamo, galato de propilo, metabisulfito sódico o lanolina.

Un "**adyuvante**" es un componente que modifica el efecto de otros agentes, normalmente el principio activo. Los

adyuvantes son con frecuencia agentes farmacológicos y/o inmunológicos. Un adyuvante puede modificar el efecto de un principio activo aumentando una respuesta inmunitaria. Un adyuvante también puede actuar como agente estabilizante para una formulación. Los adyuvantes de ejemplo incluyen, pero sin limitación, hidróxido de aluminio, alumbre, fosfato de aluminio, bacterias muertas, escualeno, detergentes, citocinas, aceite de parafina y adyuvantes combinados, tales como adyuvante completo de Freund o adyuvante incompleto de Freund.

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

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

composiciones farmacéuticas que se van a administrar pueden contener cantidades menores de sustancias adyuvantes atóxicas, tales como agentes humectantes o emulsionantes, conservantes y agentes tamponantes del pH y similares, por ejemplo, acetato de sodio o monolaurato de sorbitano.

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

farmacéuticamente aceptables" que derivan de bases inorgánicas tales como sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, cinc, cobre, manganeso, aluminio y similares. Son sales ilustrativas las sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónica básicas, tales como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, tris(hidroximetil)aminometano (Tris), etanolamina, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, diciclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, purinas, piperacina, piperidina, *N*-etilpiperidina, resinas de poliamina y similares. Son bases orgánicas ilustrativas isopropilamina, dietilamina, tris(hidroximetil)aminometano (Tris), etanolamina, trimetilamina, diciclohexilamina, colina y cafeína. (Véase, por ejemplo, S. M. Berge, *et al.*, "Pharmaceutical Salts", *J. Pharm. Sci.*, 1977; 66: 1-19 que se incorpora en la presente por referencia). En las realizaciones desveladas en particular, los compuestos pueden ser un formiato, trifluoroacetato, clorhidrato o sal sódica.

"Cantidad eficaz" con respecto a un compuesto o una composición farmacéutica se refiere a una cantidad del compuesto o de la composición farmacéutica suficiente para lograr un resultado deseado particular, tal como para inhibir una proteína o enzima. En realizaciones particulares, una "cantidad eficaz" es una cantidad suficiente para inhibir RIP1; para provocar una respuesta

biológica o médica deseada en un tejido, sistema, sujeto o paciente; para tratar un trastorno o una enfermedad específicos; para mejorar o erradicar uno o más de sus síntomas; y/o para prevenir la aparición de la enfermedad o del trastorno. La cantidad de un compuesto que constituye una "cantidad eficaz" puede variar dependiendo del compuesto, el resultado deseado, la patología y su gravedad, el tamaño, la edad y el sexo del paciente que se va a tratar y similares, como será entendido por un experto habitual en la materia.

"**Profármaco**" se refiere a compuestos que se transforman *in vivo* para producir un compuesto biológicamente activo o un compuesto más biológicamente activo que el compuesto precursor. La transformación *in vivo* puede ocurrir, por ejemplo, por hidrólisis o conversión enzimática. Los ejemplos comunes de restos de profármaco incluyen, pero sin limitación, formas de éster y amida de un compuesto que tiene una forma activa que porta un resto de ácido carboxílico. Los ejemplos de ésteres farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención incluyen, pero sin limitación, ésteres de grupos fosfato y ácidos carboxílicos, tales como ésteres alifáticos, en particular, ésteres alquílicos (por ejemplo, ésteres alquílicos C₁₋₆). Otros restos de profármaco incluyen ésteres de fosfato, tales como -CH₂-O-P(O)(OR')₂ o una sal del mismo, en donde R' es H o alquilo C₁₋₆. Los ésteres aceptables también incluyen ésteres cicloalquílicos y ésteres arilalquílicos tales como, pero sin limitación, bencilo. Los ejemplos de amidas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen, pero sin limitación, amidas primarias, amidas secundarias y amidas terciarias (por ejemplo, con entre aproximadamente uno y aproximadamente seis carbonos). Pueden prepararse

amidas y ésteres de realizaciones ilustrativas desveladas de compuestos de acuerdo con la presente invención de acuerdo con métodos convencionales. Un análisis minucioso de profármacos se proporciona en T. Higuchi y V. Stella, 5 "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", Vol 14 de the A.C.S. Symposium Series, y en Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987, ambos incorporados en la presente por referencia a todos los efectos.

10 "Solvato" se refiere a un complejo formado por la combinación de moléculas de disolvente con moléculas o iones de un soluto. El disolvente puede ser un disolvente orgánico, un disolvente inorgánico o una mezcla de ambos. Los disolventes ilustrativos incluyen, pero sin limitación, 15 alcoholes, tales como metanol, etanol, propanol; amidas tales como amidas *N,N*-dialifáticas, tales como *N,N*-dimetilformamida; tetrahidrofurano; alquilsulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido; agua; y combinaciones de los mismos. Los compuestos que se describen en la presente pueden 20 existir en formas no solvatadas, así como solvatadas, cuando se combinan con disolventes, farmacéuticamente aceptables o no, tales como agua, etanol y similares. Las formas solvatadas de los compuestos que se desvelan en la presente están dentro del alcance de las realizaciones que 25 se desvelan en la presente.

"Sulfonamida" se refiere al grupo o resto -SO₂amino o -N(R)sulfonilo, donde R es H, alifático, heteroalifático o aromático (incluyendo tanto arilo como heteroarilo).

30 "Sulfanilo" se refiere al grupo o -SH, -S-alifático, -S-heteroalifático, -S-aromático, (incluyendo tanto -S-arilo como -S-heteroarilo).

"**Sulfinilo**" se refiere al grupo o resto -S(O)H, -S(O)alifático, -S(O)heteroalifático o -S(O)aromático (incluyendo tanto -S(O)arilo como -S(O)heteroarilo).

5 "**Sulfonilo**" se refiere al grupo: -SO₂H, -SO₂alifático, -SO₂heteroalifático, -SO₂aromático (incluyendo tanto -SO₂arilo como -SO₂heteroarilo).

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

15 (i) prevenir que ocurra la enfermedad o afección en un paciente o sujeto, en particular, cuando tal paciente o sujeto está predispuesto a la afección, pero todavía no ha sido diagnosticado de ella;

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

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

 (iv) estabilizar la enfermedad o afección.

25 Como se usan en la presente, los términos "enfermedad" y "afección" se pueden usar indistintamente o se pueden diferenciar en que la dolencia o afección particular puede no tener un agente causal conocido (de modo que la etiología no se haya determinado todavía) y, por lo tanto, todavía no se reconoce como una enfermedad, sino solo como una afección o un síndrome no deseable, donde un grupo más
30 o menos específico de síntomas ha sido identificado por los médicos.

 Las definiciones anteriores y las siguientes Fórmulas generales no pretenden incluir patrones de sustitución no

permisibles (por ejemplo, metilo sustituido con 5 grupos fluoro). Tales patrones de sustitución no permisibles son fácilmente reconocidos por un experto habitual en la materia.

5 Un experto habitual en la materia apreciará que los compuestos pueden presentar el fenómeno de la tautomería, la isomería conformacional, la isomería geométrica y/o la isomería óptica. Por ejemplo, determinados compuestos desvelados pueden incluir uno o más centros quirales y/o
10 dobles enlaces y, por consiguiente, pueden existir como estereoisómeros, tales como isómeros de doble enlace (es decir, isómeros geométricos), enantiómeros, diastereoisómeros y mezclas de los mismos, tales como mezclas racémicas. Como otro ejemplo, determinados
15 compuestos desvelados pueden existir en varias formas tautoméricas, incluyendo la forma enólica, la forma cetónica y mezclas de las mismas. Como los diversos nombres de compuestos, Fórmulas y dibujos de compuestos dentro de la memoria descriptiva y las reivindicaciones pueden
20 representar solamente una de las posibles formas tautoméricas, isoméricas conformacionales, isoméricas ópticas o isoméricas geométricas, un experto habitual en la materia apreciará que los compuestos desvelados abarcan cualquier forma tautomérica, isomérica conformacional,
25 isomérica óptica o isomérica geométrica de los compuestos que se describen en la presente, así como mezclas de estas diversas formas isoméricas diferentes. Pueden separarse mezclas de diferentes formas isoméricas, incluyendo mezclas de enantiómeros y/o estereoisómeros, para proporcionar cada
30 uno de los enantiómeros y/o estereoisómeros separados usando técnicas conocidas por los expertos en la materia, particularmente, con el beneficio de la presente divulgación. En casos de rotación limitada, por ejemplo,

alrededor del enlace amida o entre dos anillos unidos directamente tales como anillos piridinilo, grupos bifenilo y similares, también son posibles los atropisómeros y también se incluyen específicamente en los compuestos de la invención.

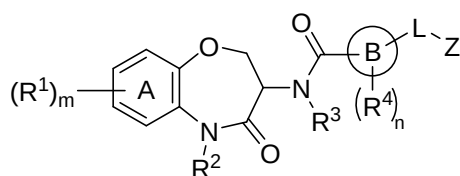
En cualquier realización, cualquiera o todos los hidrógenos presentes en el compuesto, o en un grupo o resto particular dentro del compuesto, pueden reemplazarse por un deuterio o un tritio. Por tanto, una mención de alquilo incluye alquilo deuterado, donde de uno al número máximo de hidrógenos presente puede reemplazarse por deuterio. Por ejemplo, etilo se refiere tanto a C_2H_5 o C_2D_5 , donde de 1 a 5 hidrógenos se reemplazan por deuterio, como en $C_2D_xH_{5-x}$.

II. Compuestos activos contra RIP1 y composiciones

farmacéuticas que comprenden compuestos activos contra RIP1

A. Compuestos

En la presente, se desvelan compuestos y composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos que son útiles para inhibir RIP1 y/o para tratar enfermedades y/o afecciones asociadas a RIP1. En algunas realizaciones, los compuestos son inhibidores selectivos de quinasas. Por ejemplo, los compuestos ilustrativos pueden inhibir selectivamente RIP1 frente a RIP2, RIP3 o tanto RIP2 como RIP3. En algunas realizaciones, un compuesto de la presente divulgación puede tener una estructura que cumpla la Fórmula I



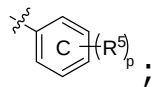
Fórmula I,

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

Con referencia a la Fórmula I:

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

L es un heteroátomo o R^a , siempre que R^a no sea H o D; Z es alifático C_{1-10} (tal como alquilo C_{1-10} , alquenilo

C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} o cicloalquilo C_{3-6}); o 

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

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

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

R^a es independientemente para cada aparición H o D (excepto para las realizaciones donde L es R^a), alifático C_{1-10} (tal como alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} o cicloalquilo C_{3-6}), haloalifático C_{1-10} , aromático C_{5-10} o heterocíclico C_{3-6} ;

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

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

puede estar sustituido con 1, 2 o 3 R^e) o aromático C₅₋₁₀ (que puede estar sustituido con 1, 2 o 3 R^e);

R^d es independientemente para cada aparición H;

alquilo C₁₋₆ (que puede estar sustituido con 1, 2 o 3 R^e); cicloalquilo C₃₋₆ (que puede estar sustituido con 1, 2 o 3 R^e); heterocíclico C₃₋₆ (que puede estar sustituido con 1, 2 o 3 R^e); arilo C₅₋₁₀ (que puede estar sustituido con 1, 2 o 3 R^b);

heteroarilo C₅₋₁₀ (que puede estar sustituido con 1, 2 o 3 R^e); o dos grupos R^d, junto con el nitrógeno enlazado a los mismos, proporcionan un heterocíclico C₃₋₉ (que puede estar sustituido con uno o más R^e), o un heteroarilo C₅₋₁₀ (que puede estar sustituido con uno o más R^e);

R^e es independientemente para cada aparición halógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heteroarilo C₅₋₁₀ u -OR^a; y

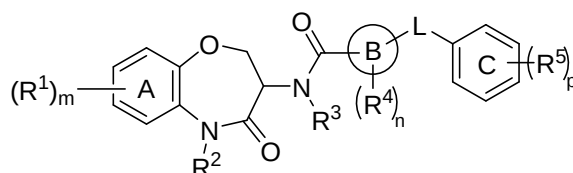
R^f es independientemente para cada aparición R^a, R^b o R^e, o dos grupos R^f, junto con el átomo de carbono enlazado a los mismos, proporcionan un grupo cicloalquilo C₃₋₆ (que puede estar sustituido con uno o más R^e) o un heterocíclico C₃₋₁₀ (que puede estar sustituido con uno o más R^e);

m es de 1 a 4, tal como 1, 2, 3 o 4, siendo en realizaciones particulares 1 o 2;

n es 0, 1 o 2; y

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

En algunas realizaciones, un compuesto de la presente divulgación puede tener una estructura que cumpla la Fórmula IA

**Fórmula IA,**

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

Con referencia a la Fórmula IA:

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

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

R¹ es un halógeno, -C≡CH, o un grupo -conector-R⁶, en donde el conector es R^a, siempre que R^a no sea H o D, y R⁶ es R^b, -C(R^f)₃ o -C(R^f)=C(R^f)₂;

R² y R³ son independientemente R^a;

R⁴ y R⁵ son independientemente R^e;

R^a es independientemente para cada aparición H o D (excepto para las realizaciones donde L es R^a), alifático C₁₋₁₀ (tal como alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀ o cicloalquilo C₃₋₆), haloalifático C₁₋₁₀, aromático C₅₋₁₀ o heterocíclico C₃₋₆;

R^b es independientemente para cada aparición -OH, -SH, -OR^c, -SR^c, -NR^dR^d, -Si(R^a)₃, -C(O)OH, -C(O)OR^c o -C(O)NR^dR^d;

R^c es independientemente para cada aparición alquilo C₁₋₁₀ (que puede estar sustituido con 1, 2 o 3 R^e), alquenilo C₂₋₁₀ (que puede estar sustituido

con 1, 2 o 3 R^e), alquínilo C₂₋₁₀ (que puede estar sustituido con 1, 2 o 3 R^e), cicloalquilo C₃₋₆ (que puede estar sustituido con 1, 2 o 3 R^e) o aromático C₅₋₁₀ (que puede estar sustituido con 1, 2 o 3 R^e);

5 R^d es independientemente para cada aparición H; alquilo C₁₋₆ (que puede estar sustituido con 1, 2 o 3 R^e); cicloalquilo C₃₋₆ (que puede estar sustituido con 1, 2 o 3 R^e); heterocíclico C₃₋₆ (que puede estar sustituido con 1, 2 o 3 R^e); arilo C₅₋₁₀ (que puede estar sustituido con 1, 2 o 3 R^b);
 10 heteroarilo C₅₋₁₀ (que puede estar sustituido con 1, 2 o 3 R^e); o dos grupos R^d, junto con el nitrógeno enlazado a los mismos, proporcionan un heterocíclico C₃₋₉ (que puede estar sustituido con uno o más R^e), o un heteroarilo C₅₋₁₀ (que puede estar sustituido con uno o más R^e);
 15

R^e es independientemente para cada aparición halógeno, alquilo C₁₋₆, alquénilo C₂₋₁₀, alquínilo C₂₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heteroarilo C₅₋₁₀ u -OR^a; y
 20

R^f es independientemente para cada aparición R^a, R^b o R^e, o dos grupos R^f, junto con el átomo de carbono enlazado a los mismos, proporcionan un grupo cicloalquilo C₃₋₆ (y, en algunas realizaciones, el grupo cicloalquilo C₃₋₆ está sustituido con uno o más R^e), o un heterocíclico C₃₋₁₀ (y, en algunas realizaciones, el grupo heterocíclico C₃₋₁₀ está sustituido con uno o más R^e);
 25

30 m es de 1 a 4, tal como 1, 2, 3 o 4, siendo en realizaciones particulares 1 o 2;

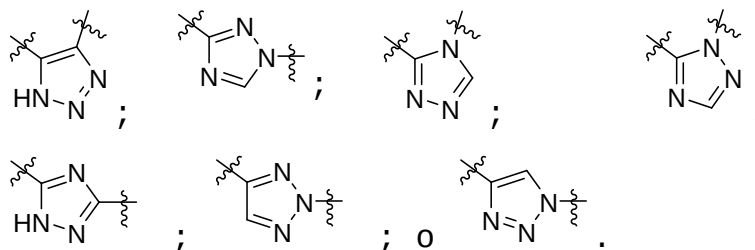
n es 0, 1 o 2; y

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

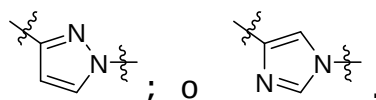
En realizaciones particulares de Fórmulas I o IA, el grupo heteroarilo de 5 elementos puede tener una Fórmula



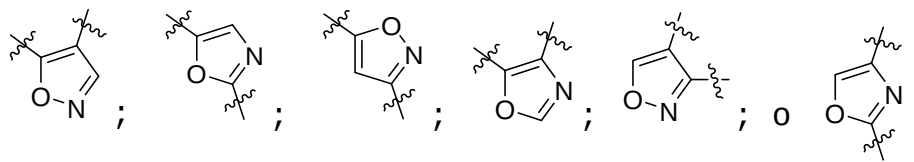
que cumpla la estructura, en donde al menos un W es nitrógeno, y cada W restante se selecciona independientemente de carbono, CH, oxígeno, azufre, nitrógeno o NH. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo de 5 elementos es un diazol, un triazol, un oxadiazol o un oxazol. Los triazoles ilustrativos incluyen cualquiera de los siguientes:



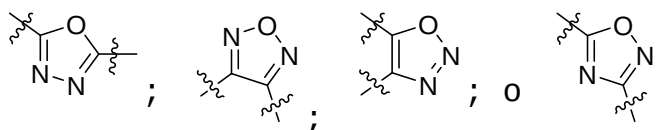
Los diazoles ilustrativos se seleccionan de cualquiera de los siguientes:



Los oxazoles ilustrativos se seleccionan de cualquiera de los siguientes:



Los oxadiazoles ilustrativos se seleccionan de cualquiera de los siguientes:



En realizaciones particulares de Fórmulas I o IA, L es oxígeno o R^a, en donde R^a es alquilo C₁-C₄, tal como -CH₂-, -

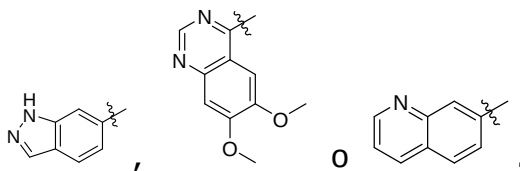
CH_2CH_2- , $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$. En algunas realizaciones, L es $-\text{CH}_2-$ u oxígeno.

El grupo conector de los grupos R^1 donde R^1 es conector- R^6 es un grupo alifático C_1 , C_2 , C_3 o C_4 , tal como un grupo alquilo C_2 , un grupo alquenilo o un grupo alquinilo, o un grupo haloalifático C_1 , C_2 , C_3 o C_4 , tal como un grupo haloalquilo C_2 o un grupo haloalquenilo. En algunas realizaciones, el grupo conector de R^1 es R^a , en donde R^a es alquilo C_1 - C_4 , tal como $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$; o el grupo conector es alquenilo C_2 - C_4 , tal como $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CHCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ o $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$; o el grupo conector es alquinilo C_2 - C_4 , tal como $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{C}\equiv\text{CCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$ o $-\text{CHC}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$. En algunas realizaciones, el grupo conector es haloalquenilo C_2 - C_4 , tal como $-\text{CF}=\text{CH}-$, $-\text{CCl}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CCl}-$, $-\text{CH}=\text{CF}-$, $-\text{CCl}=\text{CCl}-$, $-\text{CF}=\text{CF}-$ o $-\text{CCl}=\text{CF}-$, $-\text{CF}=\text{CCl}-$. En algunas realizaciones, el grupo conector es $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CCl}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CCl}-$ o $-\text{C}\equiv\text{C}-$.

El grupo R^6 de R^1 es $\text{C}(\text{R}^f)_3$ en algunas realizaciones, en donde un R^f es R^e , en donde R^e es $-\text{OR}^a$ (por ejemplo, hidroxilo u OMe) y cada otro R^f es independientemente R^a , en donde R^a es alifático C_{1-4} y, preferentemente, cada otro R^f es R^a , en donde R^a es independientemente para cada aparición alquilo C_{1-4} . En realizaciones particulares, cada otro R^f es R^a , en donde R^a es metilo o CD_3 . En algunas realizaciones adicionales más, R^6 es $-\text{C}(\text{R}^f)_3$, en donde cada R^f es R^a , en donde R^a es metilo o H, o en donde cada R^f es R^a , en donde R^a es metilo o R^b , en donde R^b es $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$. En algunas realizaciones adicionales, un R^f es R^e es $-\text{OR}^a$ (por ejemplo, hidroxilo u OMe) y los otros dos grupos R^f se unen para proporcionar un grupo alicíclico (por ejemplo, ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano o ciclohexano) o heterocíclico (por ejemplo, epóxido, oxetano,

tetrahidrofurano, tetrahidropirano o hexahidrofuro[3,2-
b]furano) con el átomo de carbono al que están enlazados.
En algunas de tales realizaciones, el grupo alicíclico y/o
heterocíclico pueden estar sustituidos, estando en algunas
5 realizaciones particulares sustituidos con uno o más grupos
hidroxilo o grupos bencilcarbonilo.

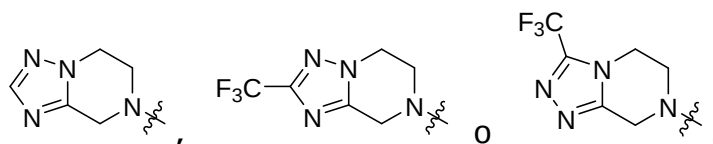
Algunas realizaciones de compuestos tienen un grupo
conector que es un grupo C₂₋₄, que puede comprender un
alquino. En realizaciones particulares, R¹ es un grupo -
conector-R⁶ y el conector es R^a, en donde R^a es -CH₂-, -
10 CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂-, -CH=CH- o -C≡C-, o -
CH₂C≡C- y R⁶ es R^b, en donde R^b es -C(O)OEt o es -C(O)NR^dR^d
o -NR^dR^d, en donde cada R^d independientemente para cada
aparición es hidrógeno, heteroarilo C₅₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₆,
15 o ambos grupos R^d se unen para proporcionar un grupo
heterocíclico con el átomo de nitrógeno al que están
enlazados, que puede comprender además uno o más
heteroátomos adicionales aparte del átomo de nitrógeno al
que están enlazados los grupos R^d. En algunas
20 realizaciones, un R^d es hidrógeno y el otro R^d es
heteroarilo C₅₋₁₀, que puede estar sustituido con uno o más
R^e, tal como uno de los siguientes:



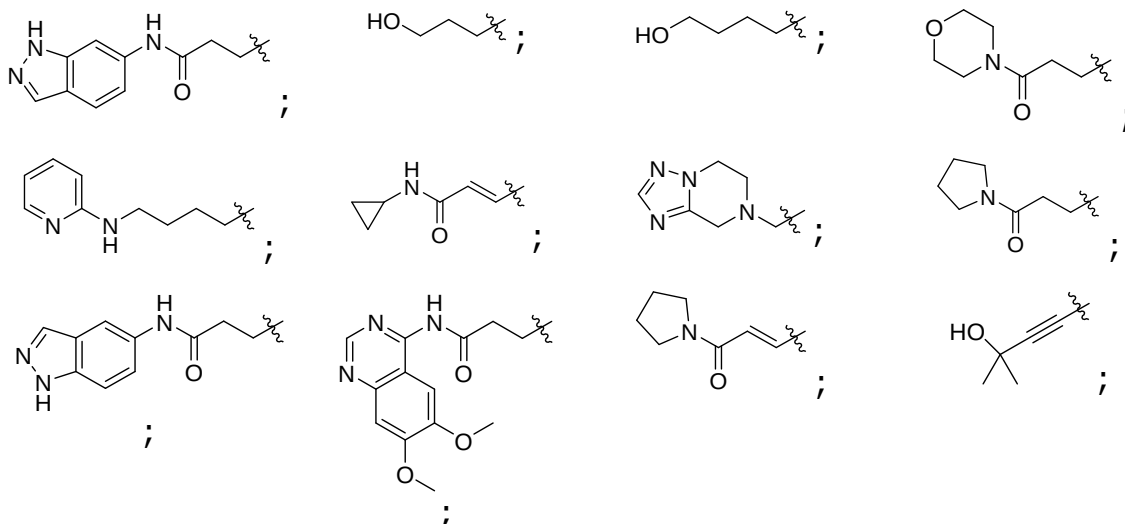
R⁶ también puede ser R^b, en donde R^b es -OH u -OR^c (en
donde R^c es alquilo C₁₋₆ y, en algunas realizaciones, el
alquilo C₁₋₆ está sustituido con heteroarilo C₅₋₁₀, tal como
piridinilo; o en donde R^c es heteroarilo C₅₋₁₀, tal como
30 quinolinilo), o R^b puede ser -NR^dR^d, en donde R^d es
independientemente para cada aparición H, heteroarilo C₅₋₁₀
(y, en algunas realizaciones, el grupo heteroarilo C₅₋₁₀

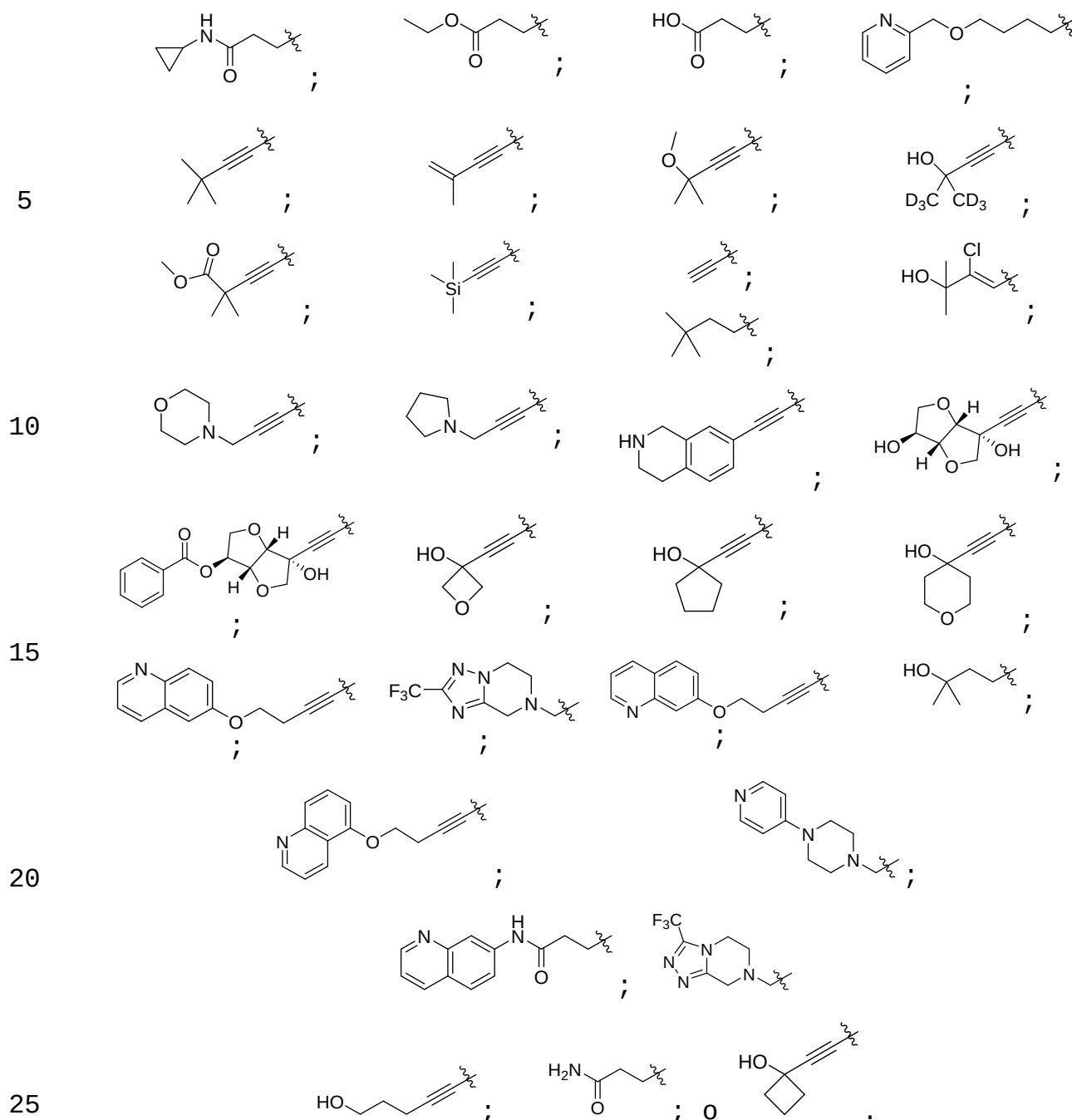
está sustituido con uno o más grupos R^e), o dos grupos R^d , junto con el nitrógeno enlazado a los mismos, proporcionan un heterocíclico C_{3-9} (y, en algunas realizaciones, el heterocíclico C_{3-9} está sustituido con uno o más grupos R^e) o un heteroarilo C_{5-10} (y, en algunas realizaciones, el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

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



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



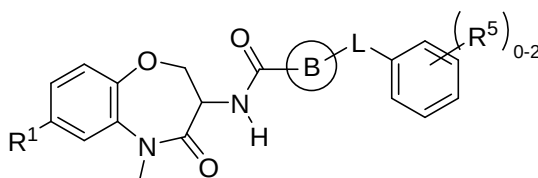


En algunas realizaciones, cada uno de R^2 y R^3 es independientemente R^a , en donde R^a es independientemente en cada caso hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo. En realizaciones particulares, cada uno de R^2 y R^3 es independientemente R^a , que es independientemente para cada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

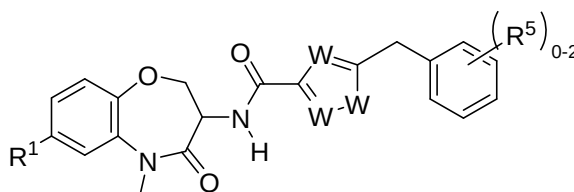
En algunas realizaciones, cada R^4 es
independientemente y/o cada R^5 es independientemente R^e , en
donde R^e es alquilo, alquenilo, alquinilo, cloro, bromo,
yodo o flúor. En realizaciones particulares, cada R^4 y/o
5 cada R^5 es independientemente R^e , en donde R^e es alifático
inferior (por ejemplo,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

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

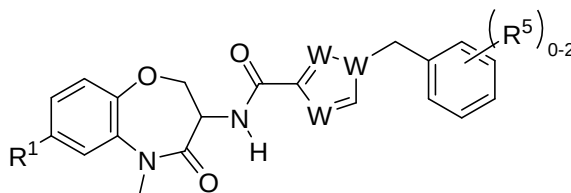
Los compuestos de Fórmula I o IA también pueden tener
estructuras que cumplan una cualquiera o más de las
Fórmulas II y IIA-IIF.



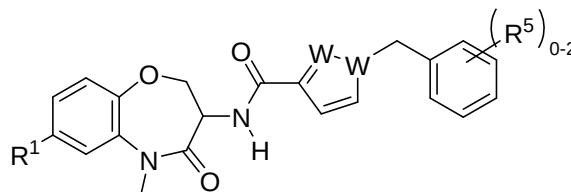
Fórmula II



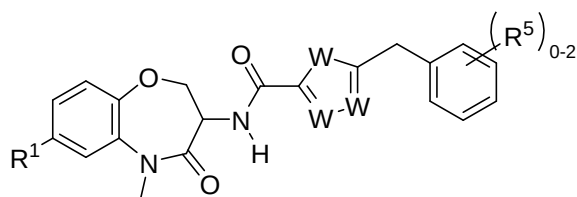
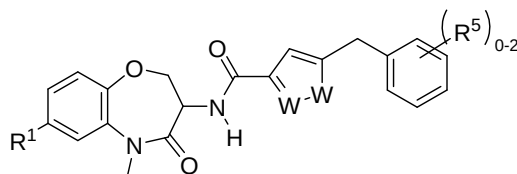
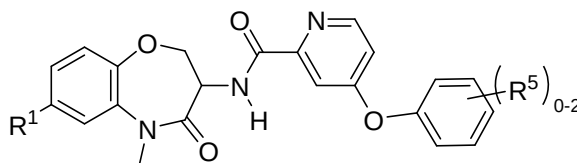
Fórmula IIA



Fórmula IIB

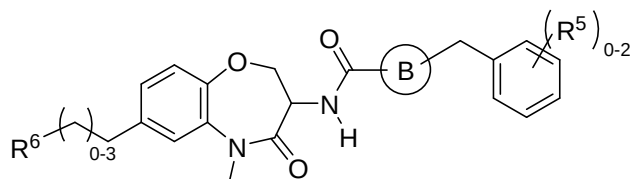


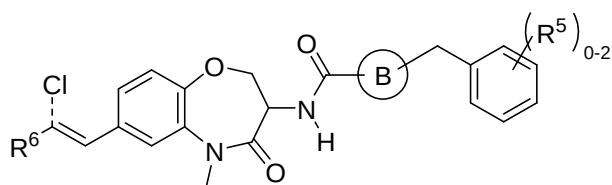
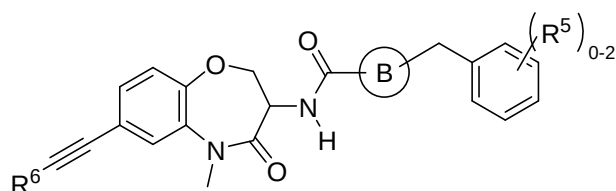
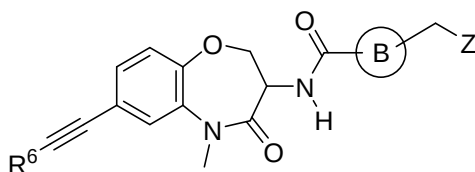
Fórmula IIC

**Fórmula IID****Fórmula IIE****Fórmula IIF**

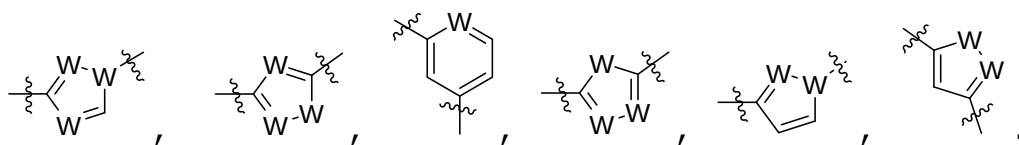
Con referencia a las Fórmulas II y IIA-IIF, cada uno de R^1 y R^5 son como se ha enumerado anteriormente para las Fórmulas I y/o IA. En realizaciones particulares, están presentes 0, 1 o 2 grupos R^5 . R^5 puede ser R^e , en donde R^e es flúor o cloro. En otras realizaciones particulares, R^5 no está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

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

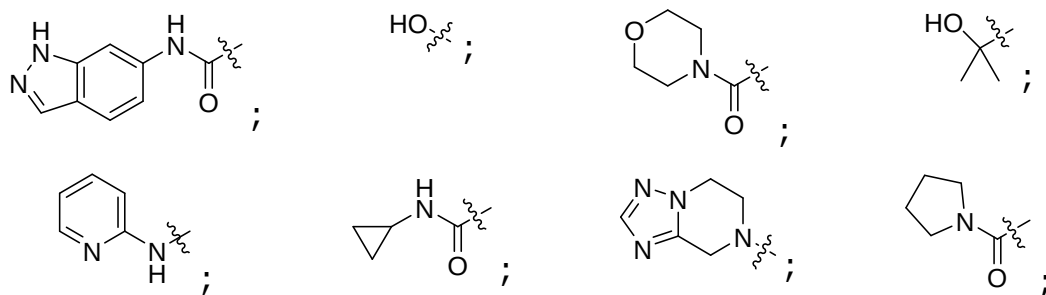
**Fórmula III**

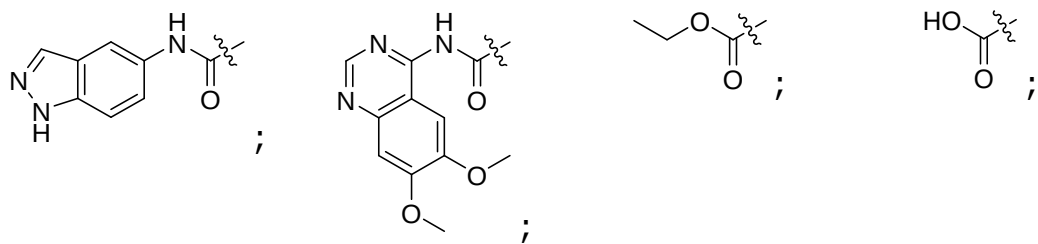
**Fórmula IV****Fórmula V****Fórmula VI**

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

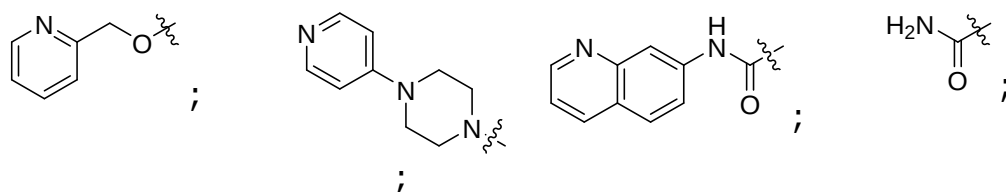


R^6 , como se ilustra en las Fórmulas III-VI, es como se ha enumerado anteriormente y, en algunas realizaciones, se selecciona de una de las siguientes:





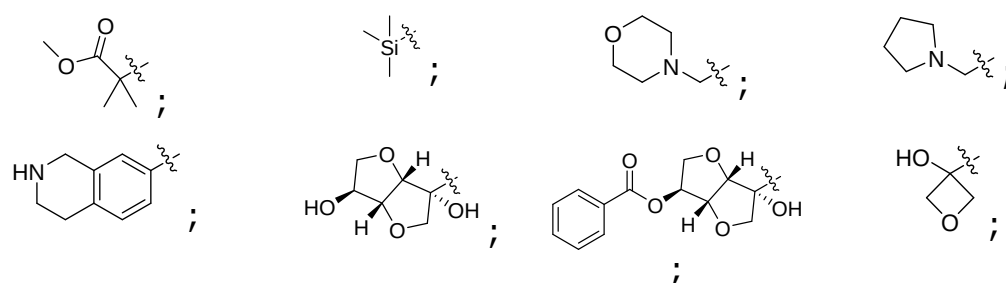
5



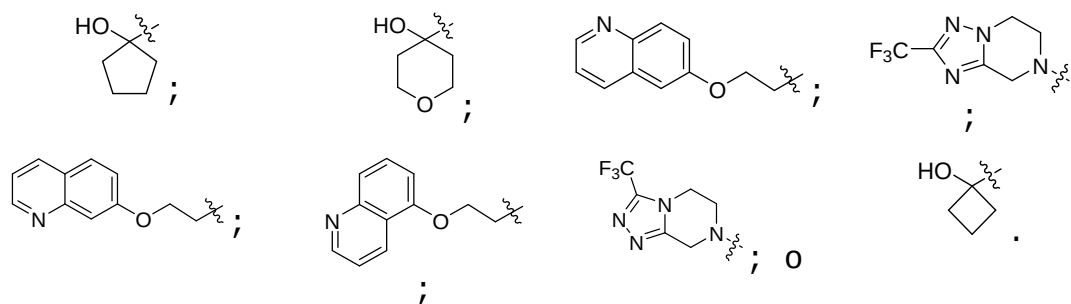
10



15

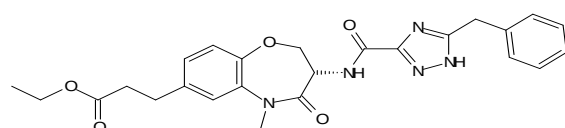


20

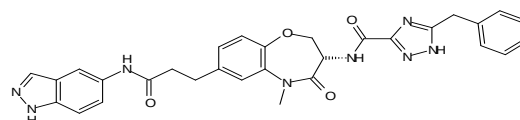


25

Determinados compuestos ilustrativos desvelados dentro del alcance de una o más de las Fórmulas I, IA, II, IIA-III y III-VI incluyen:

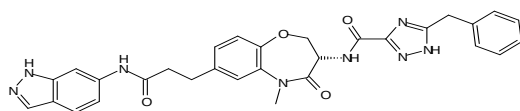


I-1;

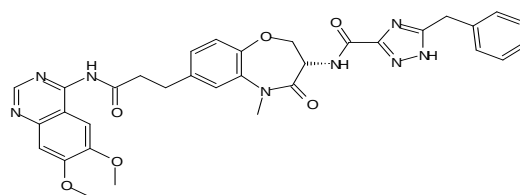


I-2;

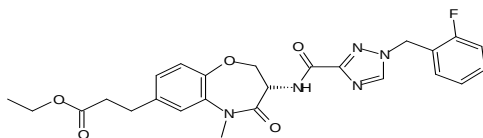
30



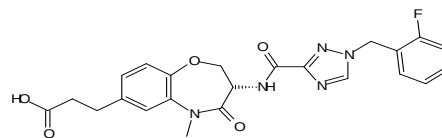
I-3;



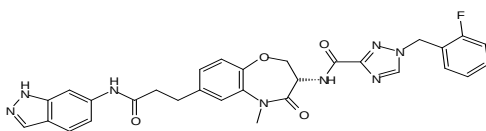
I-4;



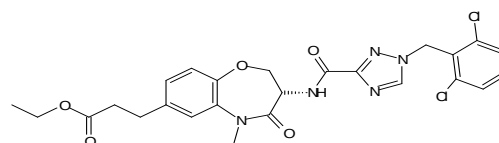
I-5;



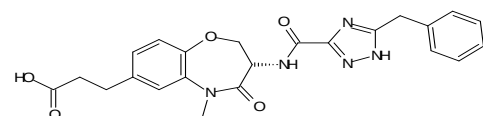
I-6;



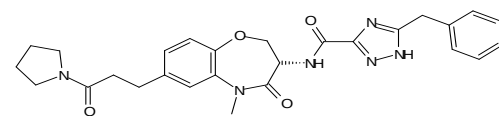
I-7;



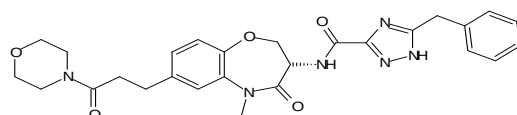
I-8;



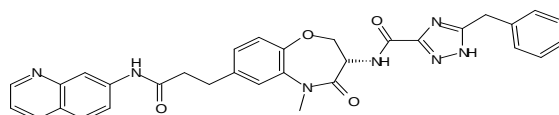
I-9;



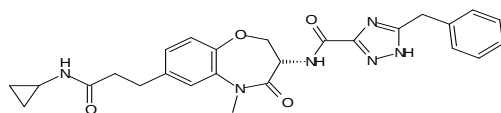
I-10;



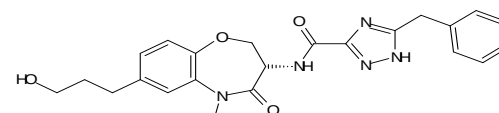
I-11;



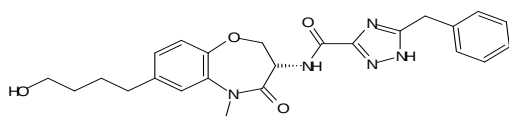
I-12;



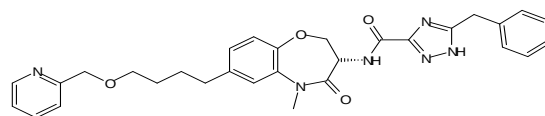
I-13;



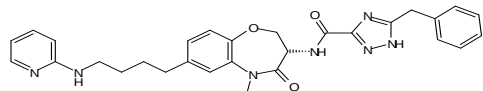
I-14;



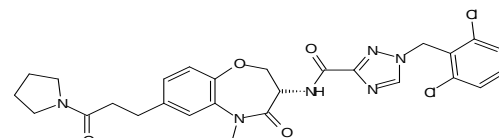
I-15;



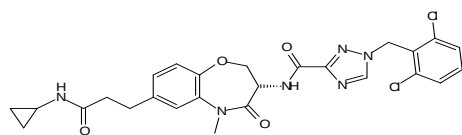
I-16;



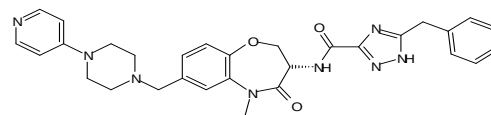
I-17;



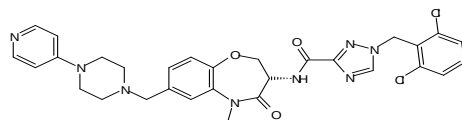
I-18;



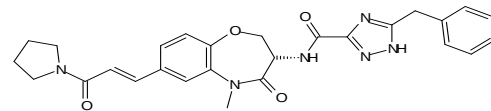
I-19;



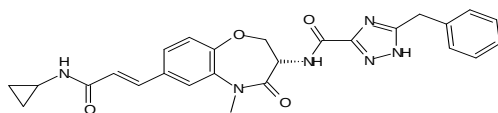
I-20;



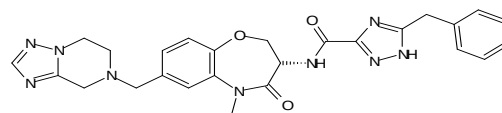
I-21;



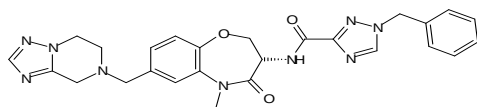
I-22;



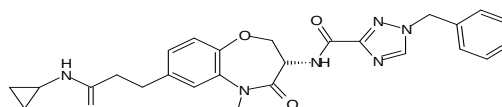
I-23;



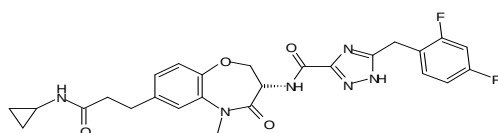
I-24;



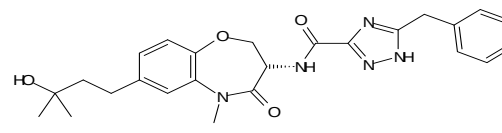
I-25;



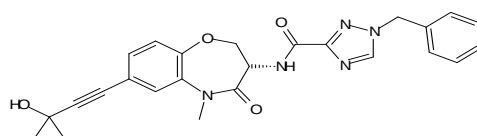
I-26;



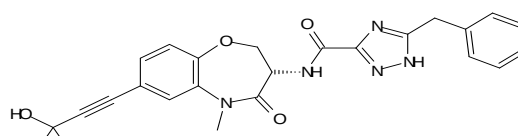
I-27;



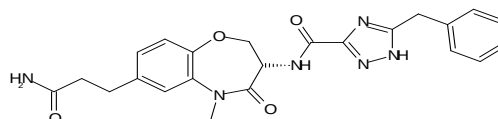
I-28;



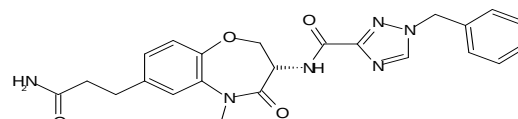
I-29;



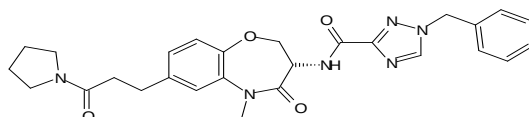
I-30;



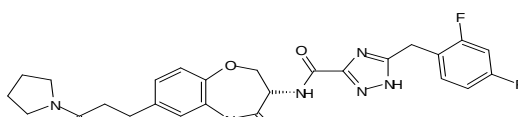
I-31;



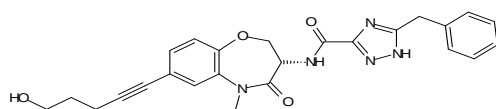
I-32;



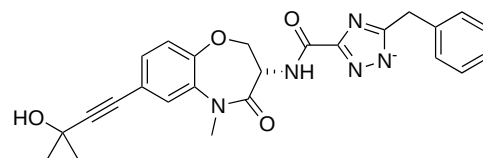
I-33;



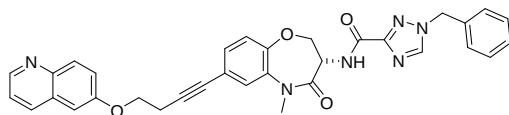
I-34;



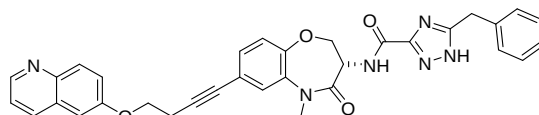
I-35;



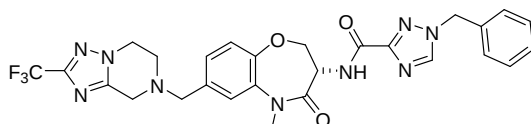
I-36;



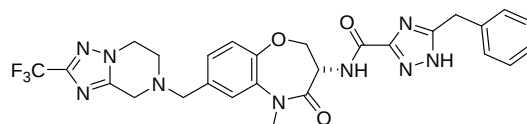
I-37;



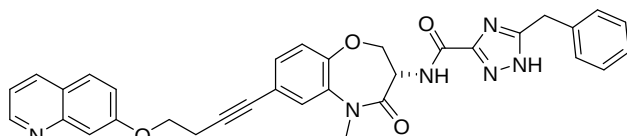
I-38;



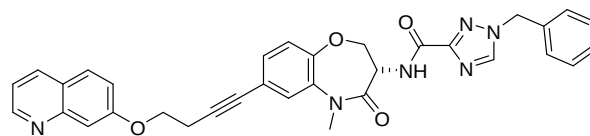
I-39;



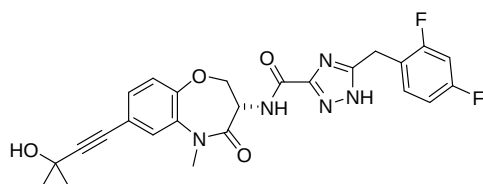
I-40;



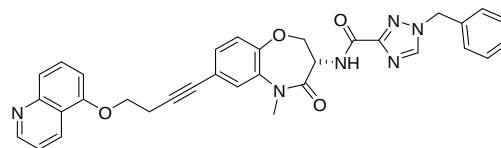
I-41;



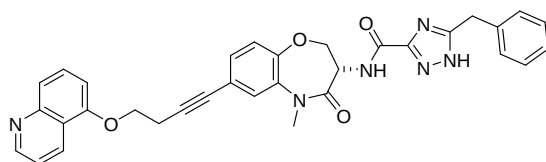
I-42;



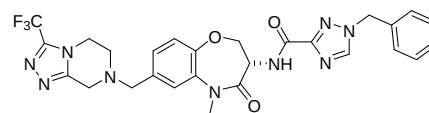
I-43;



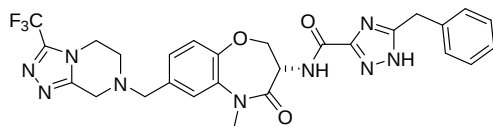
I-44;



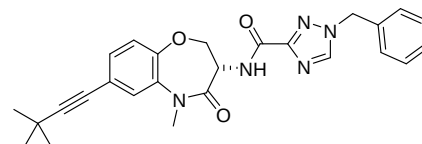
I-45;



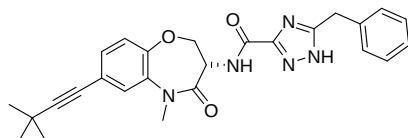
I-46;



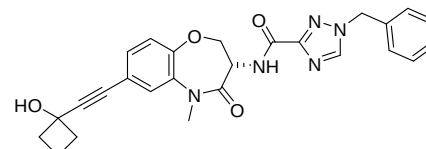
I-47;



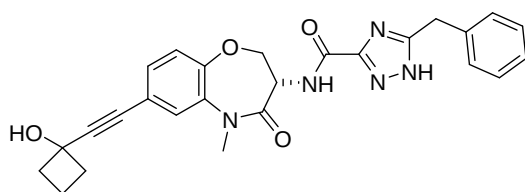
I-48;



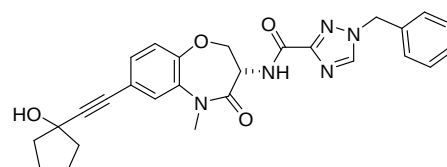
I-49;



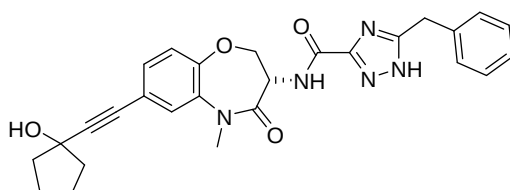
I-50;



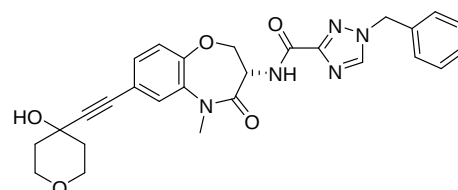
I-51;



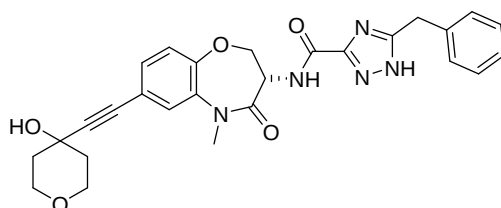
I-52;



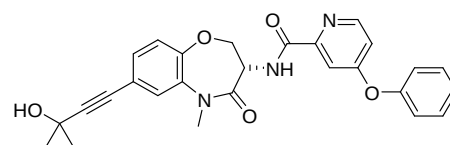
I-53;



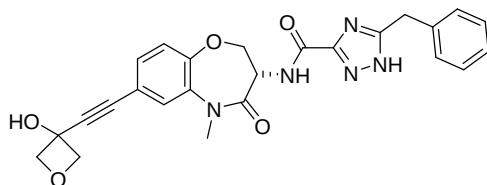
I-54;



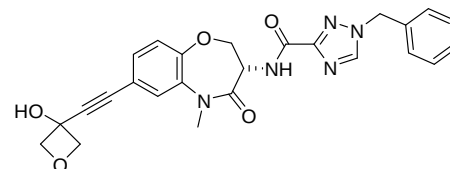
I-55;



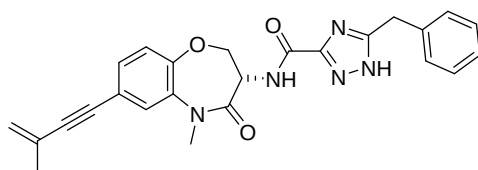
I-56;



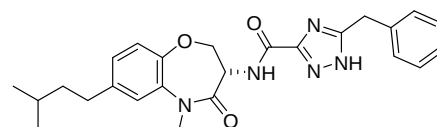
I-57;



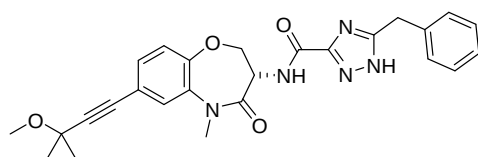
I-58;



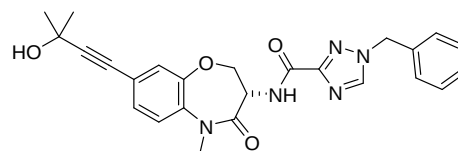
I-59;



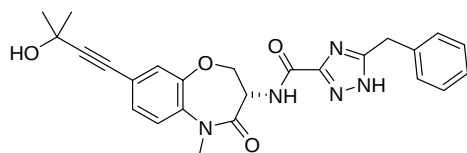
I-60;



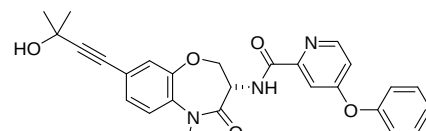
I-61;



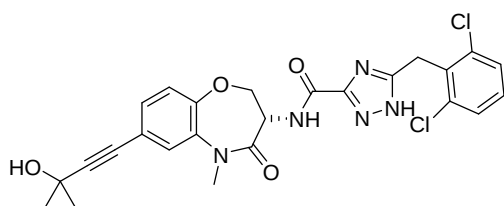
I-62;



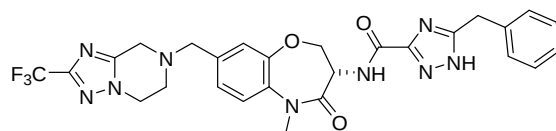
I-63;



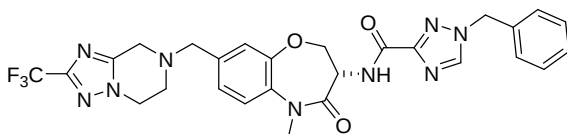
I-64;



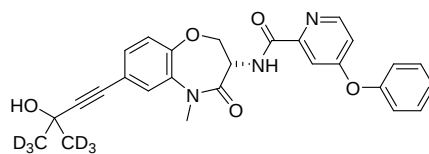
I-65;



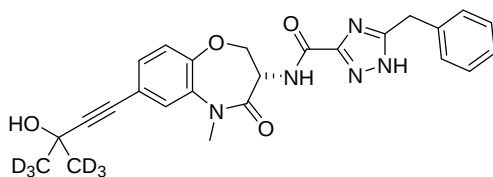
I-66;



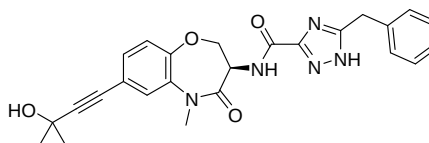
I-67;



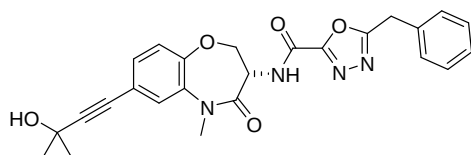
I-68;



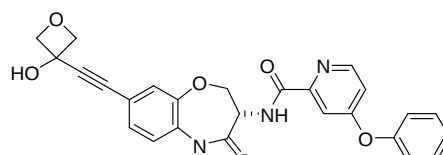
I-69;



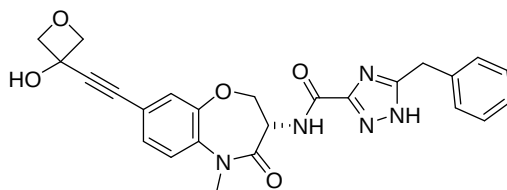
I-70;



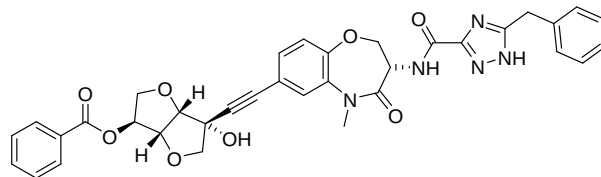
I-71;



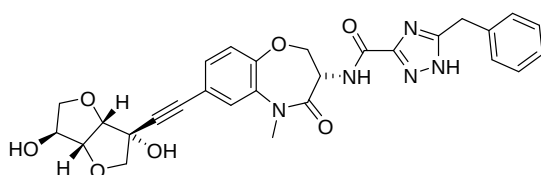
I-72;



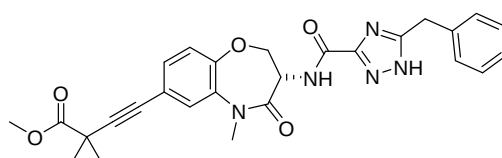
I-73;



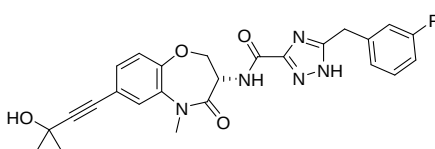
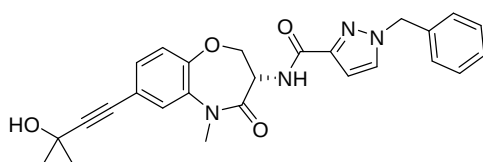
I-74;



I-75;



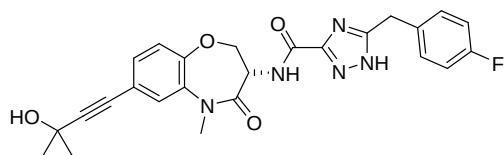
I-76;



I-78;

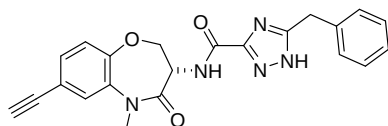
I-77;

5



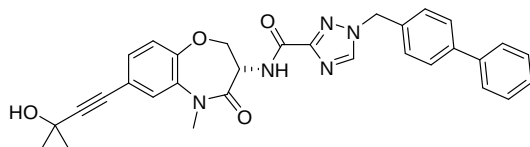
I-79;

10



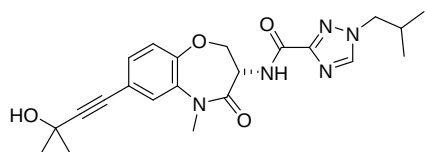
I-81;

15



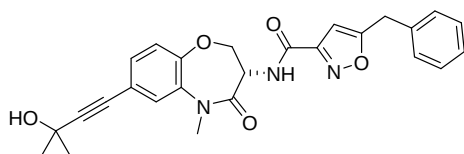
I-83;

20



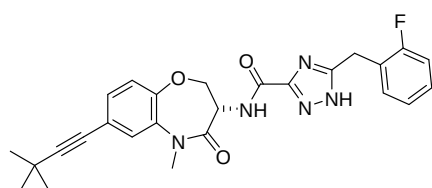
I-85;

25

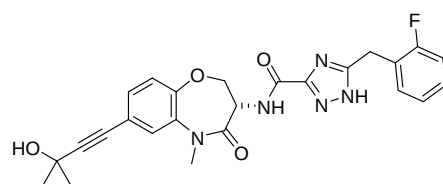


I-87;

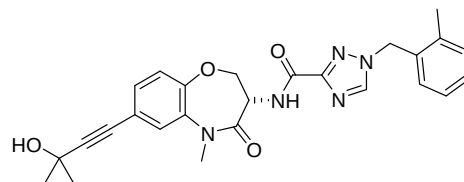
30



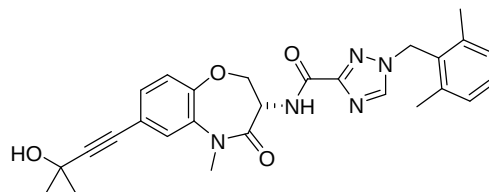
I-89;



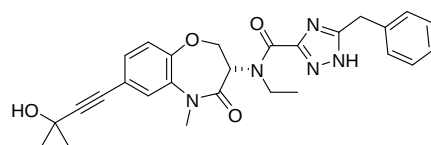
I-80;



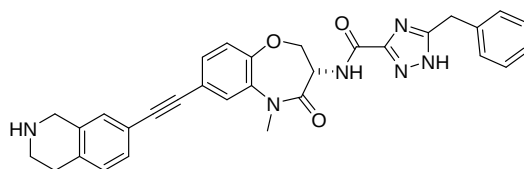
I-82;



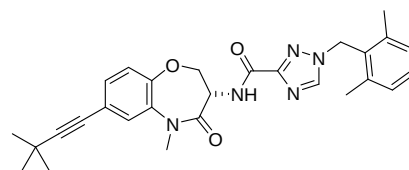
I-84;



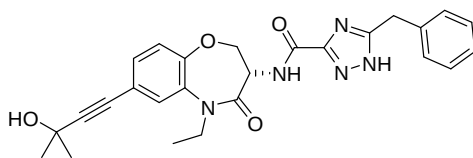
I-86;



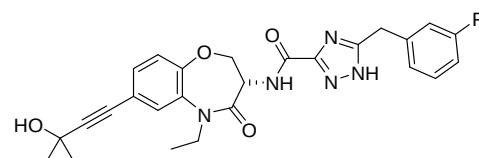
I-88;



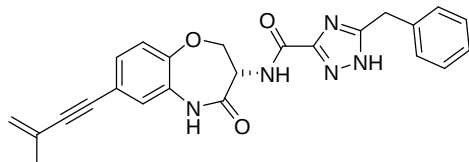
I-90;



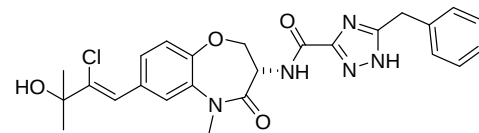
I-91;



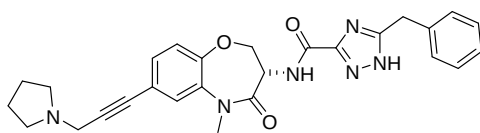
I-92;



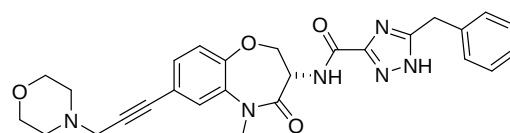
I-93;



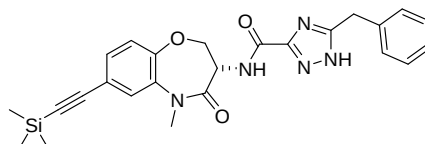
I-94;



I-95;



I-96; o



I-97.

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

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

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

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

I-4: (*S*)-5-bencil-*N*-(7-(3-((6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)amino)-3-oxopropil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-

tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-5: *S*)-3-(3-(1-(2-fluorobencil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamido)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-

5 tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-7-il)propanoato de etilo;

I-6: ácido (*S*)-3-(3-(1-(2-fluorobencil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamido)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-

tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-7-il)propanoico;

I-7: (*S*)-*N*-(7-(3-((1*H*-indazol-6-il)amino)-3-oxopropil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-

10 tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1-(2-fluorobencil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-8: *S*)-3-(3-(1-(2,6-diclorobencil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamido)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-

15 tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-7-il)propanoato de etilo;

I-9: ácido (*S*)-3-(3-(5-bencil-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamido)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-

tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-7-il)propanoico;

I-10: (*S*)-5-bencil-*N*-(5-metil-4-oxo-7-(3-oxo-3-(pirrolidin-1-il)propil)-2,3,4,5-

20 tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

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

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

30 I-13: (*S*)-5-bencil-*N*-(7-(3-(ciclopropilamino)-3-oxopropil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-

tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

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

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

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

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

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

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

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

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

I-22: (S,*E*)-5-bencil-*N*-(5-metil-4-oxo-7-(3-oxo-3-(pirrolidin-1-il)prop-1-en-1-il)-2,3,4,5-

tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

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

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

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

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

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

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

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

I-30: (S)-5-bencil-*N*-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-il-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-

tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

I-46: (S)-1-bencil-N-(5-metil-4-oxo-7-((3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-

a]pirazin-7(8*H*)-il)metil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

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

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

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

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

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

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

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

I-54: (S)-1-bencil-*N*-(7-((4-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-

tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-55: (S)-5-bencil-*N*-(7-((4-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-

5 tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

30 I-70: (R)-5-bencil-*N*-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-il-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-

tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-71: (S)-5-bencil-*N*-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-il-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-

5 tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida;

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

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

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

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

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

I-77: (S)-1-bencil-*N*-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-il-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-

tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-pirazol-3-carboxamida;

30 I-78: (S)-5-(3-fluorobencil)-*N*-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-il-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-

tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-79: (S)-5-(4-fluorobencil)-*N*-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-il-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-

5 tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

I-80: (S)-5-(2-fluorobencil)-*N*-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-il-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-

10 tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

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

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

15

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

20

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

25

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

I-86: (S)-5-bencil-*N*-etil-*N*-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-il-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-

30

tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

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

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

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

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

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

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

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

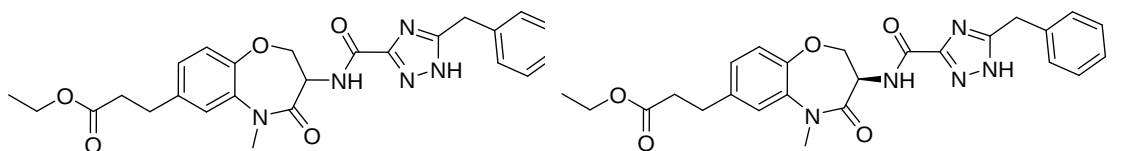
25 I-94: (S,Z)-5-bencil-N-(7-(2-cloro-3-hidroxi-3-metilbut-1-en-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

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

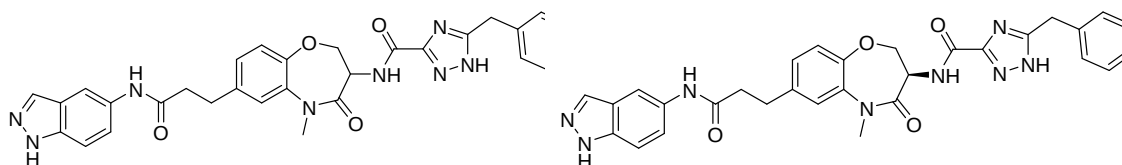
I-96: (S)-5-bencil-N-(5-metil-7-(3-morfolinoprop-1-il-1-il)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida; o

I-97: (S)-5-bencil-N-(5-metil-4-oxo-7-
5 ((trimetilsilil)etnil)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida.

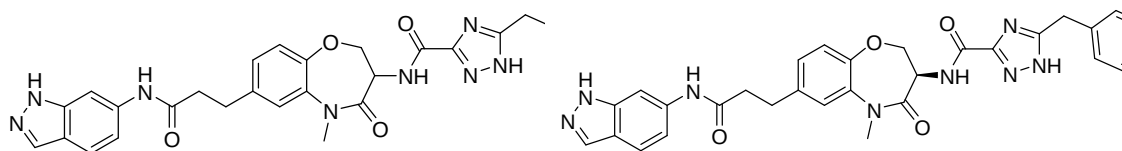
10



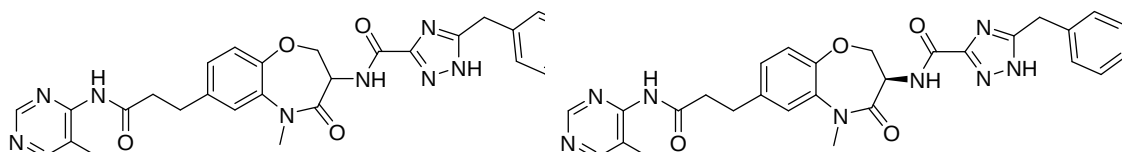
15



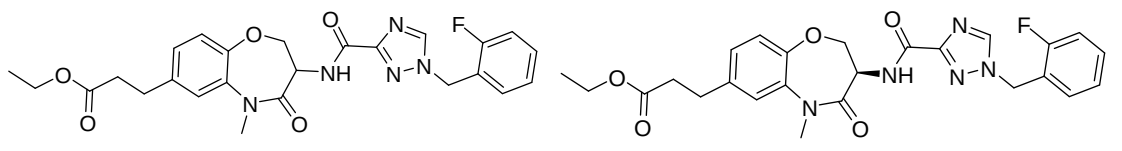
20



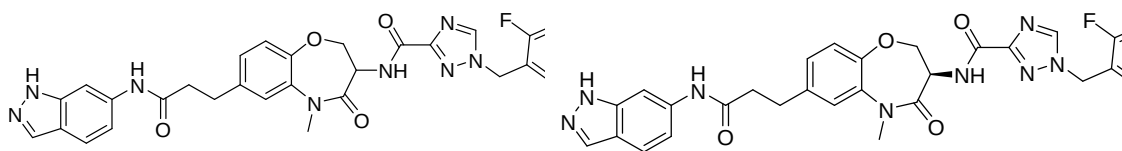
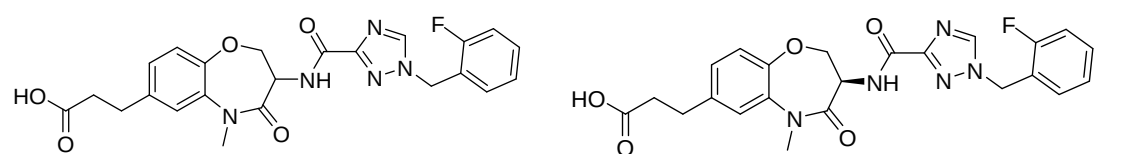
25

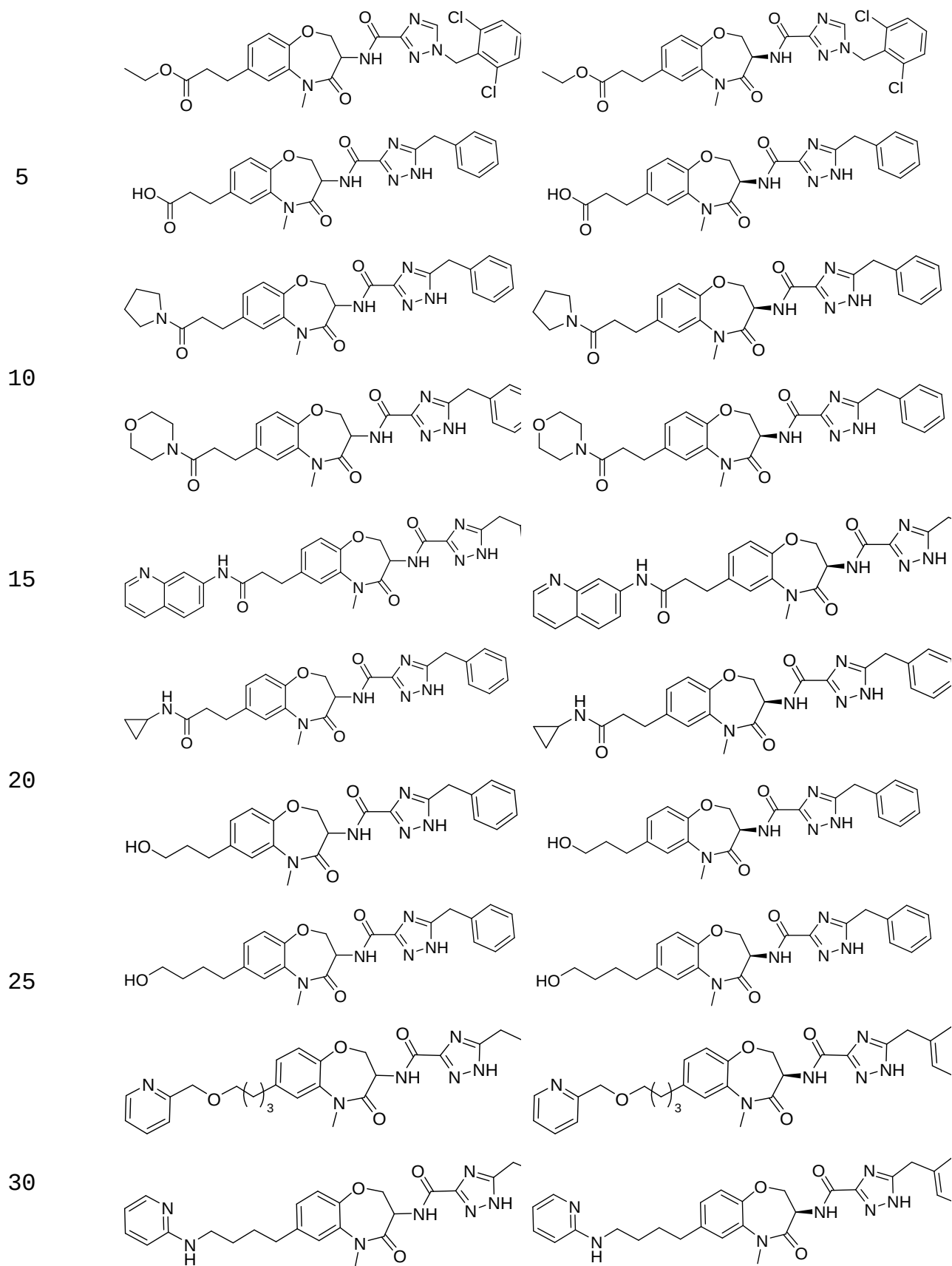


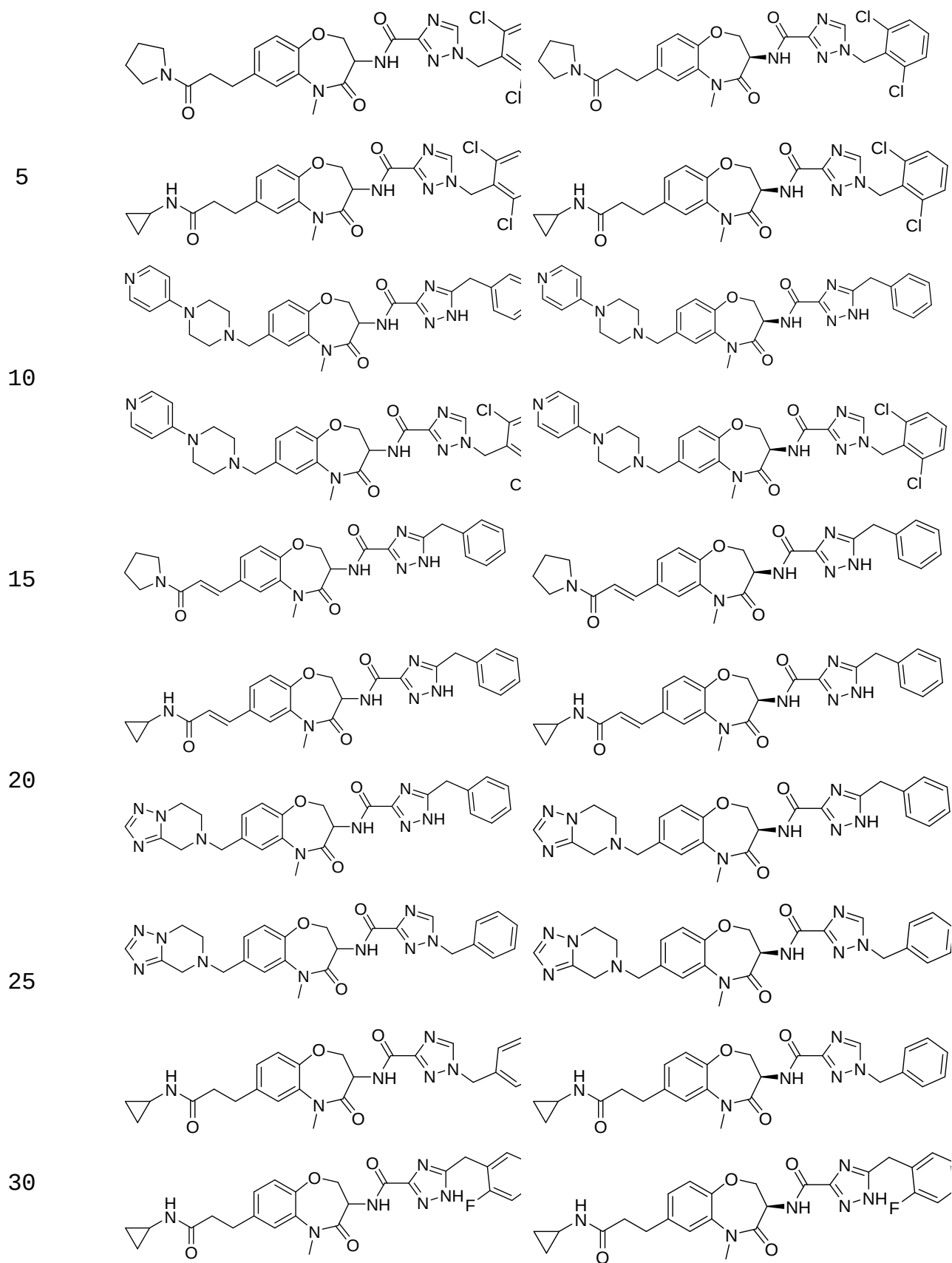
30

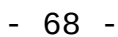


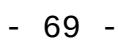
30



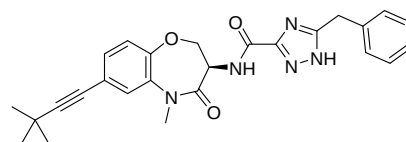
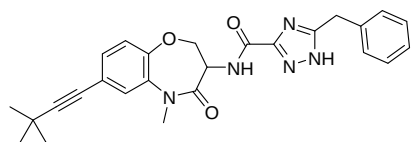




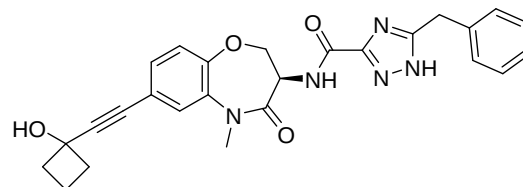
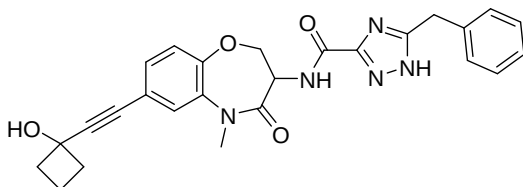




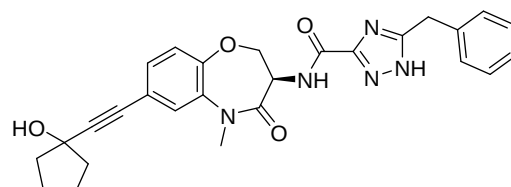
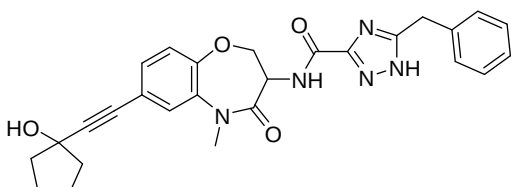
5



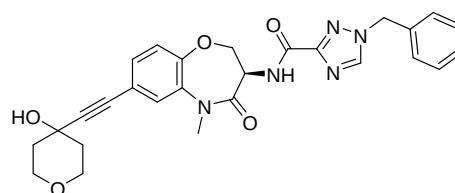
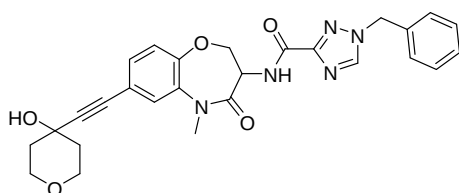
10



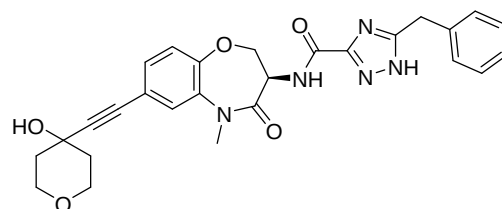
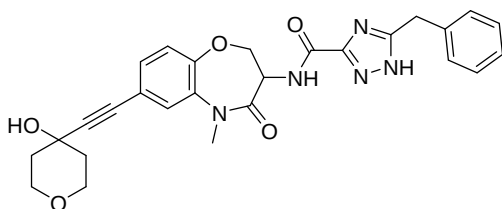
15



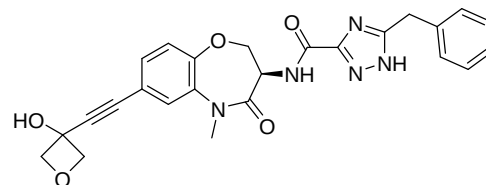
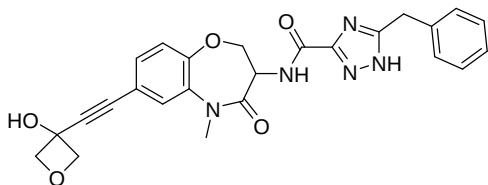
20

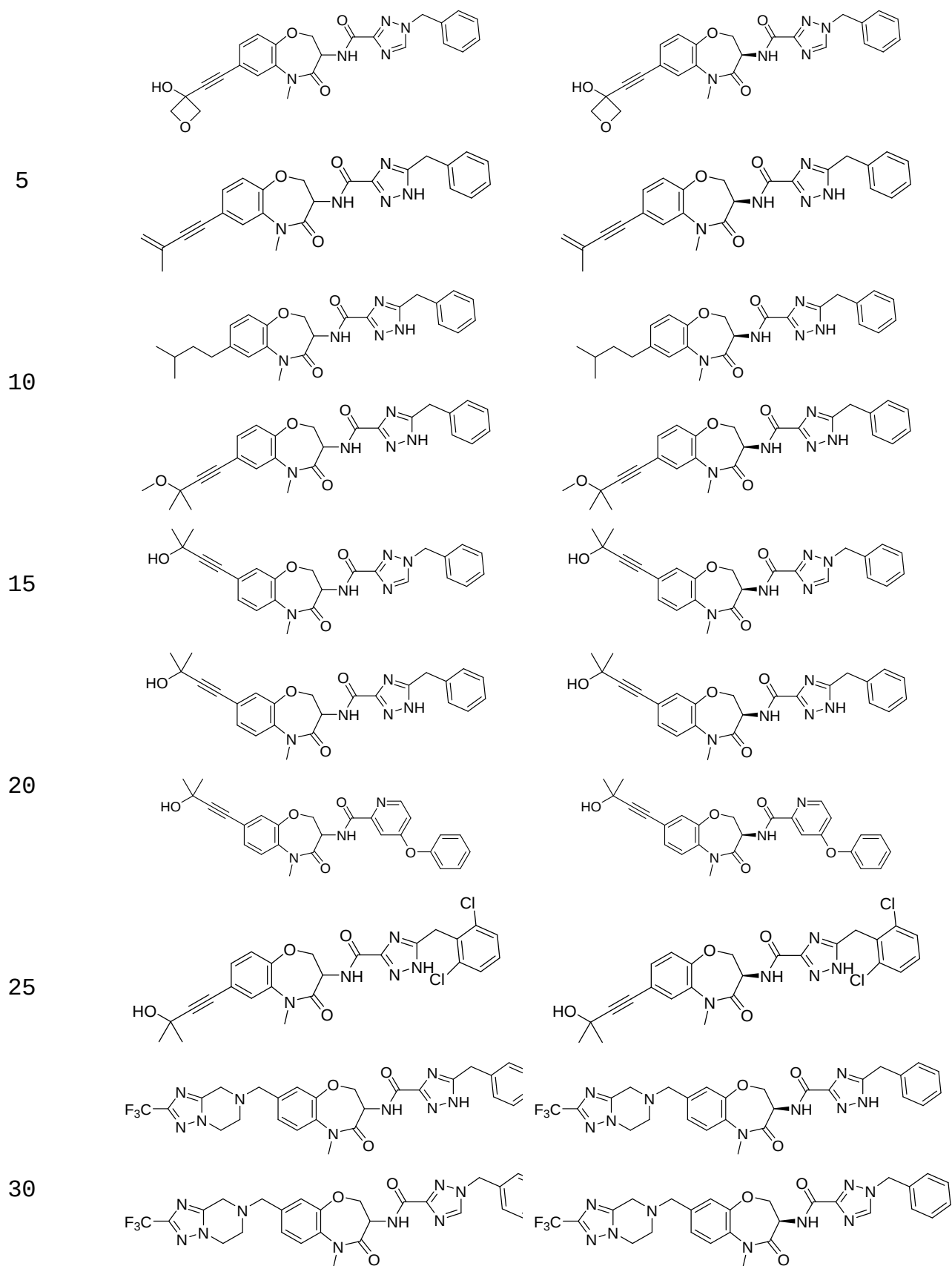


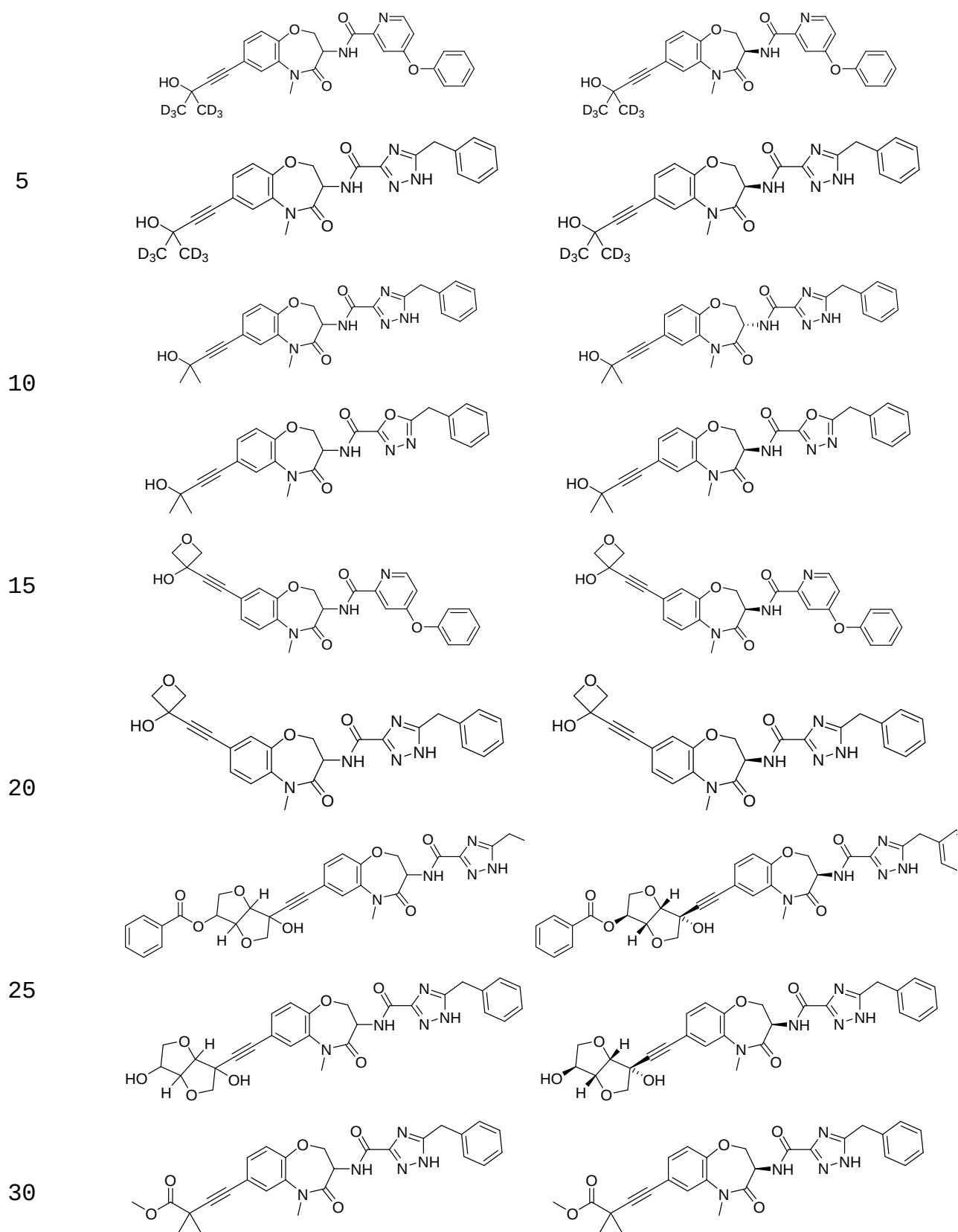
25



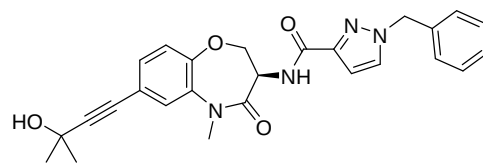
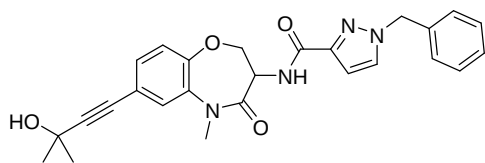
30



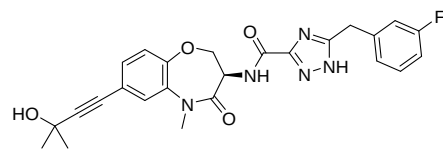
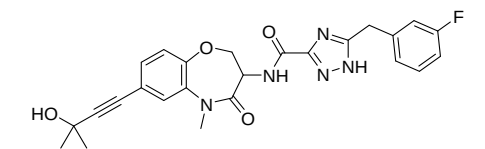




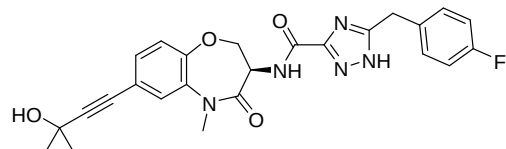
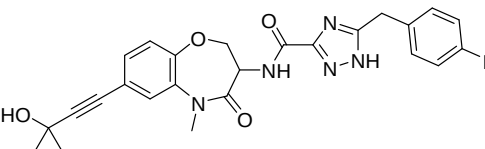
5



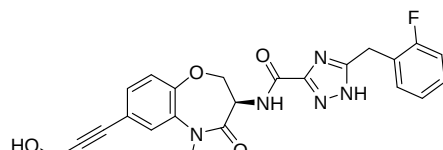
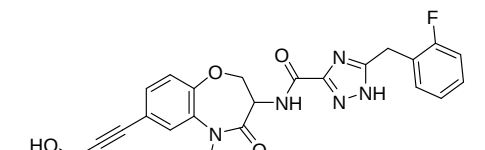
10



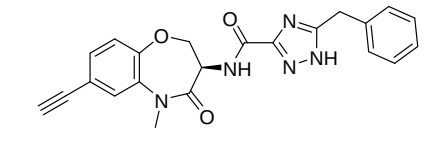
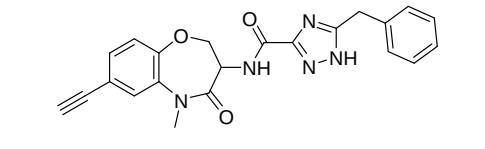
15



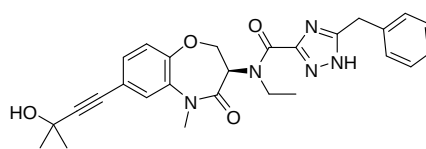
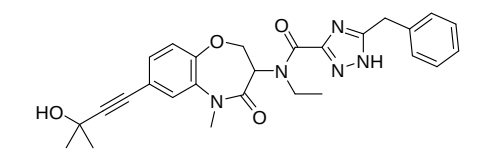
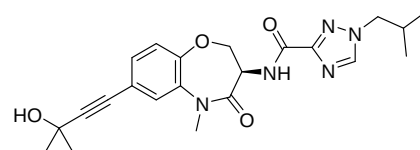
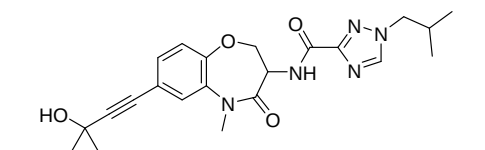
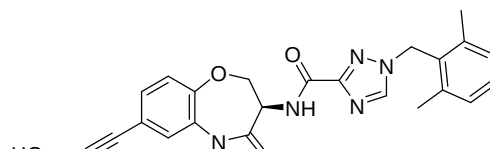
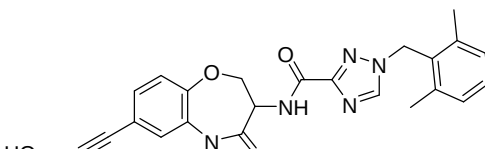
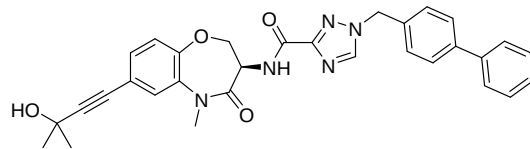
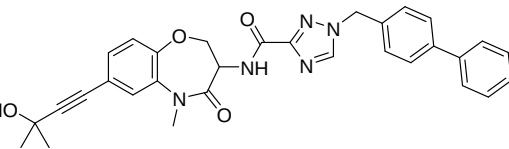
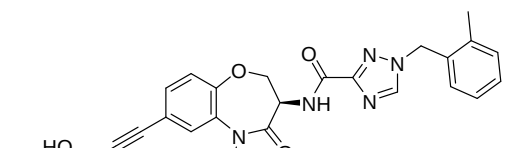
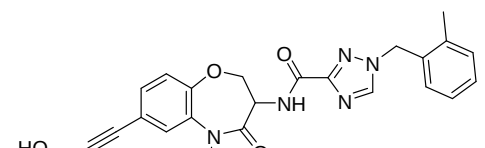
20

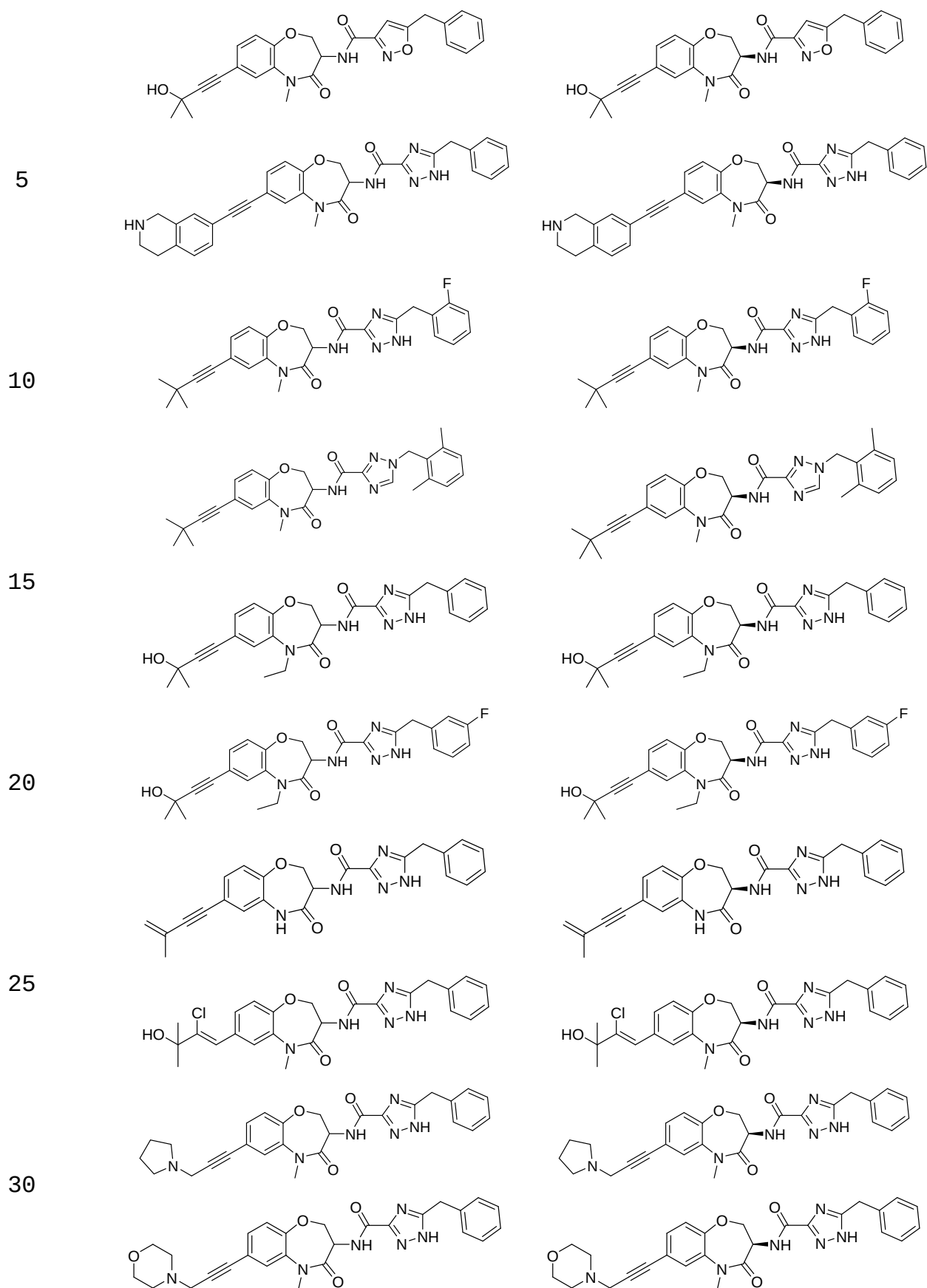


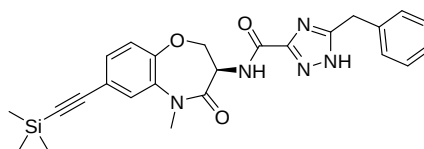
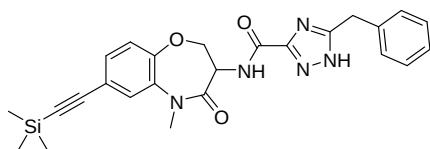
25



30







En algunas realizaciones, uno o más de los compuestos
 5 pueden incluirse en una composición farmacéutica o un
 medicamento, y en algunas realizaciones, el compuesto o los
 compuestos pueden estar en forma del compuesto precursor o
 una sal farmacéuticamente aceptable, un estereoisómero, un
 N-óxido, un tautómero, un hidrato, un solvato, un isótopo o
 10 un profármaco de los mismos. La composición farmacéutica
 normalmente incluye al menos un componente adicional que no
 sea un compuesto o compuestos desvelados, tal como un
 excipiente farmacéuticamente aceptable, un adyuvante, un
 agente terapéutico adicional (descrito en la siguiente
 15 sección) o cualquier combinación de los mismos.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables se pueden
 incluir en las composiciones farmacéuticas para una
 variedad de fines, tales como diluir una composición
 farmacéutica para su suministro a un sujeto, facilitar el
 20 procesamiento de la formulación, proporcionar propiedades
 materiales ventajosas a la formulación, facilitar la
 dispersión de desde un dispositivo de suministro,
 estabilizar la formulación (por ejemplo, antioxidantes o
 tampones), proporcionar un sabor o una consistencia
 25 agradable o apetecible a la formulación, o similares.
 El/los excipiente/s farmacéuticamente aceptable/s pueden
 incluir uno o varios vehículos farmacéuticamente
 aceptables. Los excipientes ilustrativos incluyen, pero sin
 limitación: monosacáridos, disacáridos y polisacáridos,
 30 alcoholes de azúcar y otros polioles, tales como, lactosa,
 glucosa, rafinosa, melecitosa, lactitol, maltitol,
 trehalosa, sacarosa, manitol, almidón, o combinaciones de
 los mismos; tensioactivos, tales como sorbitoles,

difosfatidil colina y lecitina; agentes formadores de volumen; tampones, tales como tampones de fosfato y citrato; antiadherentes, tales como estearato magnésico; aglutinantes, tal como sacáridos (incluyendo disacáridos, tales como sacarosa y lactosa), polisacáridos (tales como almidones, celulosa, celulosa microcristalina, éteres de celulosa (tales como hidroxipropilcelulosa), gelatina, polímeros sintéticos (tales como polivinilpirrolidona y polialquilenglicoles); recubrimientos (tales como éteres de celulosa, incluyendo hidroxipropilmetilcelulosa, goma laca, proteína de maíz zeína y gelatina); adyuvantes de liberación (tales como recubrimientos entéricos); disgregantes (tales como crospovidona, carboximetilcelulosa sódica reticulada y glicolato de almidón sódico); cargas (tales como fosfato de calcio dibásico, grasas y aceites vegetales, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, sorbitol, carbonato de calcio y estearato magnésico); aromas y edulcorantes (tales como menta, cereza, anís, melocotón, albaricoque o regaliz, frambuesa y vainilla; lubricantes (tales como minerales, ejemplificados por talco o sílice, grasas, ejemplificadas por estearina vegetal, estearato magnésico o ácido esteárico); conservantes (tales como antioxidantes, por ejemplo, vitamina A, vitamina E, vitamina C, palmitato de retinol y selenio, aminoácidos, por ejemplo, cisteína y metionina, ácido cítrico y citrato de sodio, parabenos, por ejemplo, metilparabeno y propilparabeno); colorantes; adyuvantes de compresión; agentes emulsionantes; agentes de encapsulación; gomas; agentes de granulación; y combinaciones de los mismos.

B. Combinaciones de agentes terapéuticos

Los compuestos desvelados en la presente se pueden usar solos, combinados entre sí, en composiciones farmacéuticas separadas, juntos en una sola composición

farmacéutica, o como un complemento de o en combinación con otras terapias establecidas. El compuesto o los compuestos o la composición que comprende el compuesto (o los compuestos) se puede administrar una vez o en varias administraciones. En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación con otros agentes terapéuticos útiles para el trastorno o la afección que se está tratando. Estos otros agentes terapéuticos se pueden administrar simultáneamente, secuencialmente en cualquier orden, por la misma vía de administración o por una vía diferente a la de los compuestos desvelados en la presente. Para la administración secuencial, el/los compuesto/s y el/los agente/s terapéutico/s pueden administrarse de manera que un período de tiempo eficaz de al menos un compuesto y el agente terapéutico se superponga con un período de tiempo eficaz de al menos otro compuesto y/o agente terapéutico. En una realización ilustrativa de una combinación que comprende cuatro componentes, el período de tiempo eficaz del primer componente administrado se puede superponer con los períodos de tiempo eficaces del segundo, tercero y cuarto componentes, pero los períodos de tiempo eficaces del segundo, tercer y cuarto componentes pueden o no superponerse independientemente entre sí. En otra realización ilustrativa de una combinación que comprende cuatro componentes, el período de tiempo eficaz del primer componente administrado se superpone con el período de tiempo eficaz del segundo componente, pero no el del tercero o cuarto; el período de tiempo eficaz del segundo componente se superpone con los del primer y tercer componentes; y el período de tiempo eficaz del cuarto componente se superpone con el del tercer componente únicamente. En algunas realizaciones, los períodos de

tiempo eficaces de todos los compuestos y/o agentes terapéuticos se superponen entre sí.

En algunas realizaciones, los compuestos se administran con otro agente terapéutico, tal como un analgésico, un antibiótico, un anticoagulante, un anticuerpo, un agente antiinflamatorio, un inmunosupresor, un agonista de guanilato ciclasa-C, un secretagogo intestinal, un agente antivírico, agente antineoplásico, agente antifúngico o una combinación de los mismos. El agente antiinflamatorio puede ser un agente antiinflamatorio esteroideo o no esteroideo. En determinadas realizaciones, el agente antiinflamatorio no esteroideo se selecciona de aminosalicilatos, inhibidores de ciclooxigenasa, diclofenaco, etodolaco, famotidina, fenoprofeno, flurbiprofeno, ketoprofeno, ketorolaco, ibuprofeno, indometacina, meclofenamato, ácido mefenámico, meloxicam, nambumetona, naproxeno, oxaprozina, piroxicam, salsalato, sulindaco, tolmetina o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el inmunosupresor es mercaptopurina, un corticoesteroide, un agente alquilante, un inhibidor de calcineurina, un inhibidor de inosina monofosfato deshidrogenasa, globulina antilinfocítica, globulina antitimocítica, un anticuerpo anti-linfocitos T o una combinación de los mismos. En una realización, el anticuerpo es infliximab.

En algunas realizaciones, los presentes compuestos se pueden usar con agentes antineoplásicos o citotóxicos. Las diversas clases de compuestos anticancerosos y antineoplásicos incluyen, pero sin limitación, agentes alquilantes, antimetabolitos, inhibidores de BCL-2, alcaloides de la vinca, taxanos, antibióticos, enzimas, citocinas, complejos de coordinación de platino, inhibidores del proteasoma, ureas sustituidas, inhibidores

de quinasa, hormonas y antagonistas de hormonas, y agentes hipometilantes, por ejemplo, inhibidores de DNMT, tales como azacitidina y decitabina. Los agentes alquilantes ilustrativos incluyen, sin limitación, meclorotamina, 5 ciclofosfamida, ifosfamida, melfalano, clorambucilo, etileniminas, metilmelaminas, alquilsulfonatos (por ejemplo, busulfano) y carmustina. Los antimetabolitos ilustrativos incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, el análogo de ácido fólico metotrexato; el análogo de 10 pirimidina fluorouracilo, arabinósido de citosina; los análogos de purina mercaptopurina, tioguanina y azatioprina. Los alcaloides de la vinca incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, vinblastina, vincristina, paclitaxel y colchicina. Los antibióticos ilustrativos 15 incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, actinomicina D, daunorrubicina y bleomicina. Una enzima ilustrativa eficaz como agente antineoplásico incluye la L-asparaginasa. Los compuestos de coordinación ilustrativos incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, cisplatino y carboplatino. Las hormonas y los compuestos relacionados 20 con hormonas ilustrativos incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, los adrenocorticoesteroides prednisona y dexametasona; los inhibidores de aromatasa aminoglutetimida, formestano y anastrozol; los compuestos 25 de progestina caproato de hidroxiprogesterona, medroxiprogesterona; y el compuesto antiestrogénico tamoxifeno.

Estos y otros compuestos antineoplásicos útiles se describen en "Merck Index", 13^a Ed. (O'Neil M. J. *et al.*, 30 ed.) Merck Publishing Group (2001) y "Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics", 12^a edición, Brunton L. L. ed., Capítulos 60-63, McGraw Hill, (2011), ambos incorporados por referencia en la presente.

Entre los anticuerpos contra CTLA 4 que se pueden usar en combinación con los inhibidores que se desvelan en la presente está el ipilimumab, comercializado como YERVOY® por Bristol-Myers Squibb.

5 Otros agentes quimioterapéuticos para combinación incluyen agentes inmunooncológicos, tales como inhibidores de las vías de control, por ejemplo, inhibidores de PD-1, tales como nivolumab y lambrolizumab, e inhibidores de PD-L1, tales como pembrolizumab, MEDI-4736 y MPDL3280A/RG7446.
10 Los inhibidores de puntos de control adicionales para combinación con los compuestos que se desvelan en la presente incluyen, agentes Anti-LAG-3, tal como el BMS-986016 (MDX-1408).

 Los agentes quimioterápicos adicionales para
15 combinación con los inhibidores que se desvelan en la presente incluyen agentes anti-SLAMF7, tales como el anticuerpo monoclonal humanizado elotuzumab (BMS-901608), agentes anti-KIR, tales como el anticuerpo monoclonal anti-KIR lirilumab (BMS-986015) y agentes anti-CD137, tales como
20 el anticuerpo monoclonal totalmente humanizado urelumab (BMS-663513).

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

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

 Los agentes quimioterápicos adicionales útiles en combinación con los presentes compuestos incluyen

inhibidores del proteasoma, tales como bortezomib, carfilzomib, marizomib y similares.

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

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

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

antibióticos - aminoglicósidos (por ejemplo, amicacina, gentamicina, kanamicina, neomicina, netilmicina, tobramicina y paromicina), carbapenems (por ejemplo, ertapenem, doripenem, imipenem, cilastatina y meropenem), cefalosporinas (por ejemplo, cefadroxilo, cefazolina, cefalotina, cefalexina, cefacloro, cefamandol, cefoxitina, cefprocilo, cefuroxima, cefixima, cefdinir, cefditoreno, cefoperazona, cefotaxima, cefpodoxima, ceftacidima, ceftibuteno, ceftizoxima, ceftriaxona, cefepima y cefobiprol), glucopéptidos (por ejemplo, teicoplanina,

vancomicina y telavancina), lincosamidas (por ejemplo, clindamicina e incomisina), lipopéptidos (por ejemplo, daptomicina), macrólidos (azitromicina, claritromicina, diritromicina, eritromicina, roxitromicina, 5 troleandomicina, telitromicina y espectinomicina), monobactams (por ejemplo, aztreonam), nitrofuranos (por ejemplo, furazolidona y nitrofurantoína), penicilinas (por ejemplo, amoxicilina, ampicilina, azlocilina, carbenicilina, cloxacilina, dicloxacilina, flucloxacilina, 10 mezlocilina, meticilina, nafcilina, oxacilina, penicilina G, penicilina V, piperacilina, temocilina y ticarcilina), combinaciones de penicilina (por ejemplo, amoxicilina/clavulanato, ampicilina/sulbactam, piperacilina/tazobactam y ticarcilina/clavulanato), 15 polipéptidos (por ejemplo, bacitracina, colistina y polimixina B), quinolonas (por ejemplo, ciprofloxacina, enoxacina, gatifloxacina, levofloxacina, lomefloxacina, moxifloxacina, ácido nalidíxico, norfloxacina, ofloxacina, trovafloxacina, grepafloxacina, esparfloxacina y 20 temafloxacina), sulfonamidas (por ejemplo, mafenida, sulfonamidocrisoidina, sulfacetamida, sulfadiacina, sulfadiacina de plata, sulfametizol, sulfametoxazol, sulfanilimida, sulfasalacina, sulfisoxazol, trimetoprim y trimetoprim-sulfametoxazol), tetraciclinas (por ejemplo, 25 demeclociclina, doxiciclina, minociclina, oxitetraciclina y tetraciclina), compuestos antimicobacterianos (por ejemplo, clofazimina, dapsona, capreomicina, cicloserina, etambutol, etionamida, isoniazida, piracinamida, rifampicina (rifampina), rifabutina, rifapentina y estreptomicina), y 30 otros, tales como arsfenamina, cloranfenicol, fosfomicina, ácido fusídico, linezolid, metronidazol, mupirocina, platensimicina, quinuprisina/dalfopristina, rifaximina, tiamfenicol, tigeciclina y timidazol;

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

anticoagulantes - warfarina (CoumadinTM), acenocumarol, fenprocumona, atromentina, fenindiona, heparina, fondaparinux, idraparinux, rivaroxabano, apixabano, hirudina, lepirudina, bivalirudina, argatrobam, dabigatran, ximelagatran, batroxobina, hementina;

agentes antiinflamatorios - esteroides, por ejemplo, budesonida, agentes antiinflamatorios no esteroideos, por ejemplo, aminosalicilatos (por ejemplo, sulfasalacina, mesalamina, olsalacina y balsalazida), inhibidores de ciclooxigenasa (inhibidores de COX-2, tales como rofecoxib, celecoxib), diclofenaco, etodolaco, famotidina, fenoprofeno, flurbiprofeno, cetoprofeno, ketorolaco, ibuprofeno, indometacina, meclofenamato, ácido mefenámico, meloxicam, nambumetona, naproxeno, oxaproquina, piroxicam, salsalato, sulindaco, tolmetina;

inmunosupresores - mercaptopurina, corticoesteroides tales como dexametasona, hidro cortisona, prednisona, metilprednisolona y prednisolona, agentes alquilantes tales como ciclofosfamida, inhibidores de calcineurina tales como ciclosporina, sirolimus y tacrólimus, inhibidores de monofosfato de inosina deshidrogenasa (IMPDH) tales como micofenolato, micofenolato de mofetilo y azatioprina, y

agentes diseñados para suprimir la inmunidad celular mientras que dejan intacta la respuesta inmunitaria humoral del receptor, incluyendo diversos anticuerpos (por ejemplo, globulina antilinfocítica (ALG), globulina antitimocítica (ATG), anticuerpos monoclonales anti-linfocitos T (OKT3)) e irradiación. La azatioprina está disponible actualmente de Salix Pharmaceuticals, Inc. con el nombre comercial Azasan; la mercaptopurina está disponible actualmente de Gate Pharmaceuticals, Inc. con el nombre comercial Purinethol; la prednisona y la prednisolona están disponibles actualmente de Roxane Laboratories, Inc.; la metilprednisolona está disponible actualmente de Pfizer; el sirólimus (rapamicina) está disponible actualmente de Wyeth-Ayerst con el nombre comercial Rapamune; el tacrólimus está disponible actualmente de Fujisawa con el nombre comercial Prograf; la ciclosporina está disponible actualmente de Novartis con el nombre comercial Sandimmune y Abbott con el nombre comercial Gengraf; los inhibidores de IMPDH tales como micofenolato de mofetilo y ácido micofenólico están disponibles actualmente de Roche con el nombre comercial Cellcept y Novartis con el nombre comercial Myfortic; la azatioprina está disponible actualmente de Glaxo Smith Kline con el nombre comercial Imuran; y los anticuerpos están disponibles actualmente de Ortho Biotech con el nombre comercial Orthoclone, Novartis con el nombre comercial Simulect (basiliximab) y Roche con el nombre comercial Zenapax (daclizumab); y

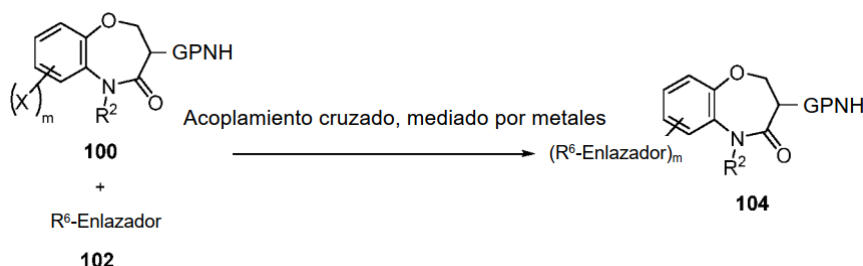
agonistas del receptor de guanilato ciclase-C o secretagogos intestinales, por ejemplo, linaclotida, comercializada con el nombre Linzess.

Estos agentes diversos pueden usarse de acuerdo con sus dosis convencionales o comunes, como se especifica en la información prescriptiva que acompaña a las formas

disponibles en el mercado de los fármacos (véase además la información prescriptiva de la Edición de 2006 de "The Physician's Desk Reference"), cuyas divulgaciones se incorporan en la presente por referencia.

III. Métodos de preparación de compuestos

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

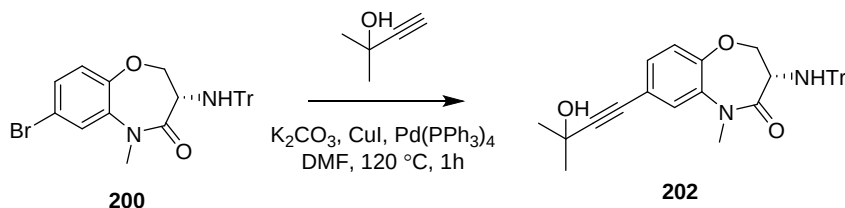


Esquema 1

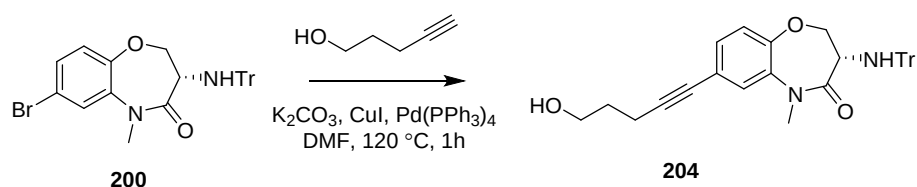
Con referencia al Esquema 1, el precursor de amina protegida **100** se puede acoplar con el grupo R^1 **102**, que comprende un grupo "R⁶-conector" como se ilustra en el Esquema 1, usando una reacción de acoplamiento cruzado mediada por metales para proporcionar el producto de acoplamiento cruzado **104**. En algunas realizaciones, la reacción de acoplamiento cruzado mediado por metales se puede llevar a cabo usando un catalizador de metal de transición, tal como un catalizador de paladio. Los catalizadores de paladio ilustrativos incluyen, pero sin limitación, catalizadores de Pd (0) (por ejemplo, Pd₂(dba)₃, Pd(dba)₂, Pd(PPh₃)₄ y similares) o catalizador de Pd (II) (por ejemplo, XPhos Pd generación 2 o generación 3, PdCl₂, Pd(OAc)₂ y similares). En algunas realizaciones, el catalizador de paladio se puede usar en combinación con

otro cocatalizador, tal como CuI, para potenciar la reacción de acoplamiento cruzado, tal como en una reacción de Sonogoshira. El acoplamiento cruzado mediado por metales también puede comprender el uso de una base, tal como una base de amina (por ejemplo, Et₃N) o una base inorgánica (por ejemplo, Cs₂CO₃, Na₂CO₃, K₂CO₃ o similar) y un disolvente (por ejemplo, dimetilformamida). Con referencia al Esquema 1, X es un grupo adecuado para el acoplamiento cruzado mediado por metales, tal como un halógeno o un grupo triflato y GP es un grupo protector amina, que se puede seleccionar de, pero sin limitación, un grupo 9-fluorenilmetoxycarbonilo ("Fmoc"), un grupo t-butiloxycarbonilo ("Boc"), un grupo tritilo ("Tr"), un grupo aliloxycarbonilo ("Alloc"), un grupo benciloxycarbonilo ("Cbz") y similares.

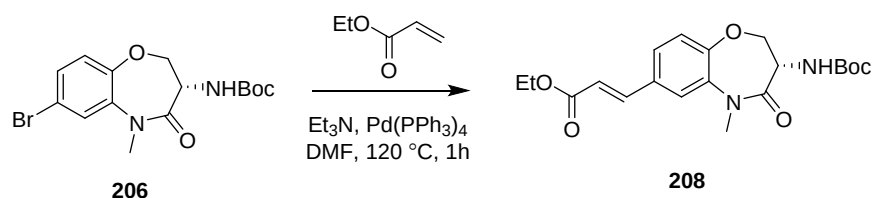
A continuación, en los Esquemas 2A-2F, se proporcionan ejemplos representativos de las etapas del método mostrado en el Esquema 1. Se puede usar un método similar al ilustrado en el Esquema 2A para preparar los compuestos I-14 a I-17 e I-35 reemplazando el alcohol propargílico del Esquema 2A con el grupo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



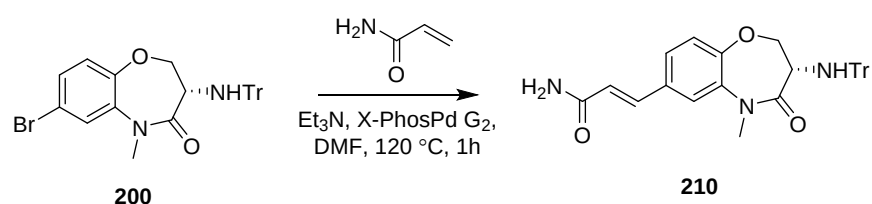
Esquema 2A



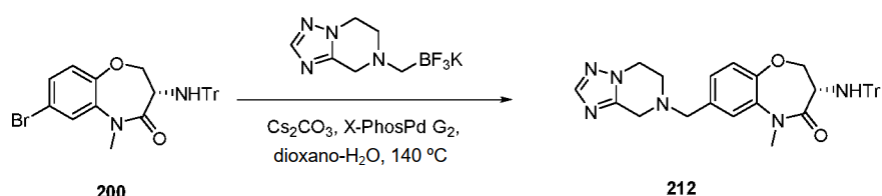
Esquema 2B



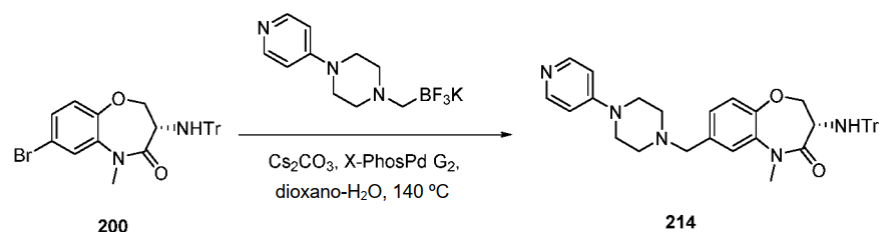
Esquema 2C



Esquema 2D



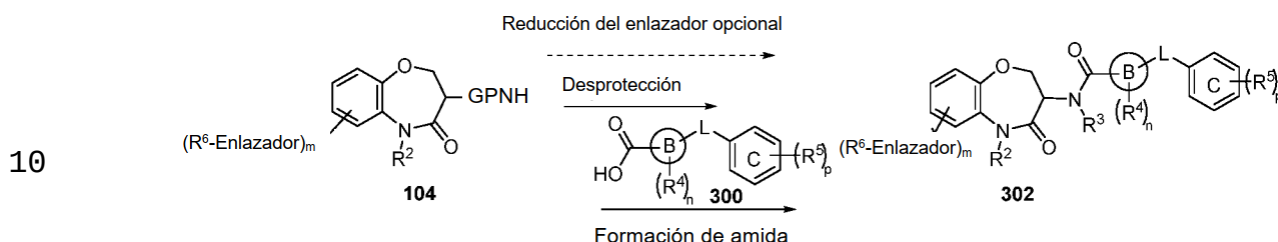
Esquema 2E



Esquema 2F

Una vez que se prepara el producto **104** de acoplamiento cruzado, se puede someter a una etapa de reducción del grupo conector opcional, en donde los grupos conectores que comprenden uno o más sitios de insaturación pueden reducirse a grupos conectores saturados y/o grupos conectores que tienen menos grados de insaturación. Si se usa un grupo de reducción de conector, puede ir seguido de

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



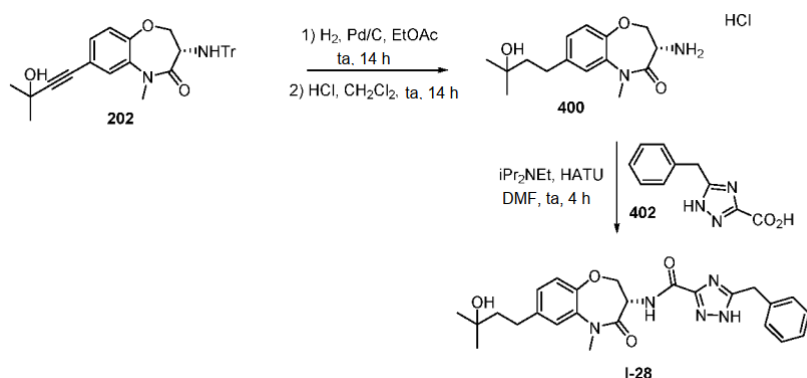
Esquema 3

Con referencia al Esquema 3, se puede llevar a cabo una etapa de reducción del conector opcional. Por ejemplo, si el conector comprende un sitio de insaturación (por ejemplo, un doble o triple enlace), el sitio de insaturación se puede reducir de modo que se sature completamente (por ejemplo, tal como reduciendo un doble enlace y/o un triple enlace a un enlace sencillo) o que tenga pocos grados de insaturación (por ejemplo, como la reducción de un triple enlace a un doble enlace). Los expertos en la materia reconocen reactivos adecuados para llevar a cabo tal etapa de reducción del conector opcional con el beneficio de la presente divulgación; sin embargo, un conjunto de condiciones ilustrativas incluye exponer el producto **104** de acoplamiento cruzado a H₂ en presencia de Pd sobre carbono. Como estas etapas son opcionales, no es necesario que se lleven a cabo en todas las realizaciones. En cambio, en algunas realizaciones, el producto **104** de acoplamiento cruzado se puede desproteger para proporcionar una amina que luego se convierta en el compuesto **302** de amida haciendo reaccionar la amina con una pareja de

acoplamiento ácido **300** adecuada, como se ilustra en el Esquema 3.

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

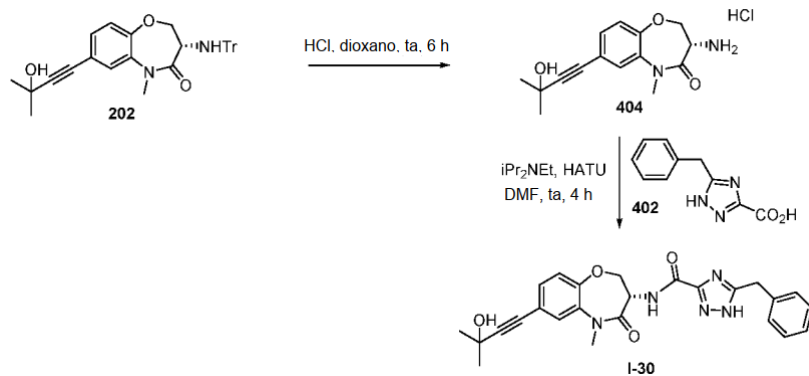
10



15

Esquema 4A

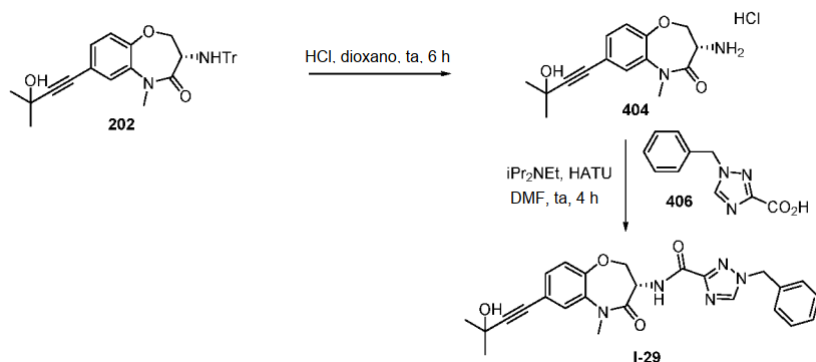
20



25

Esquema 4B

30



Esquema 4C

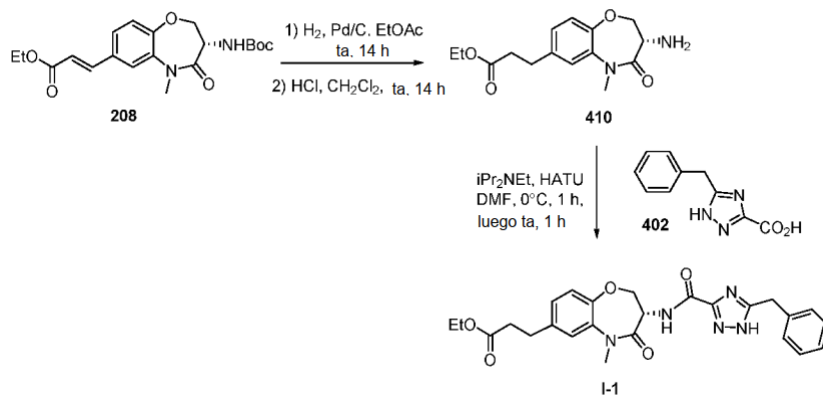
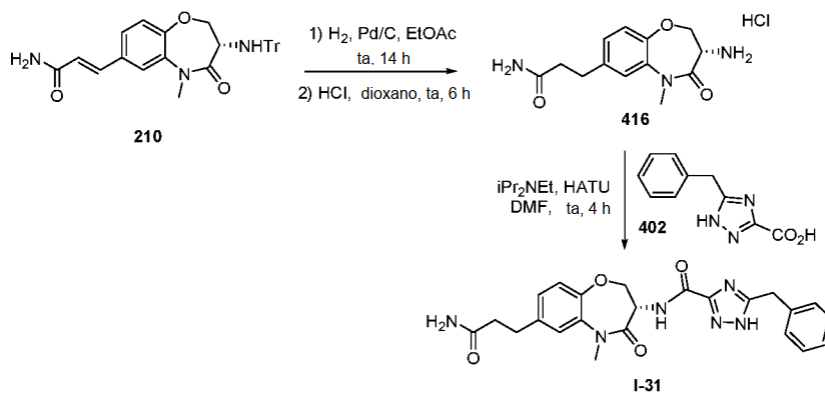
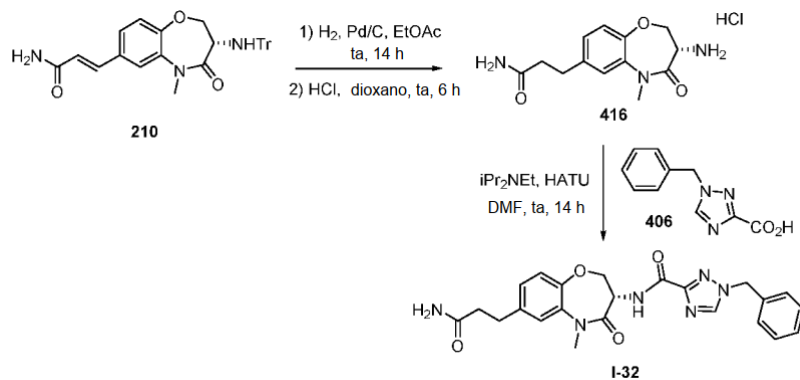


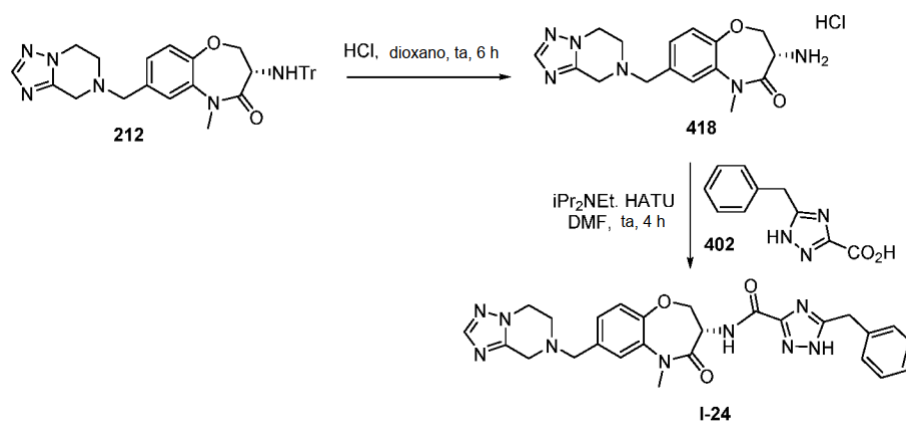
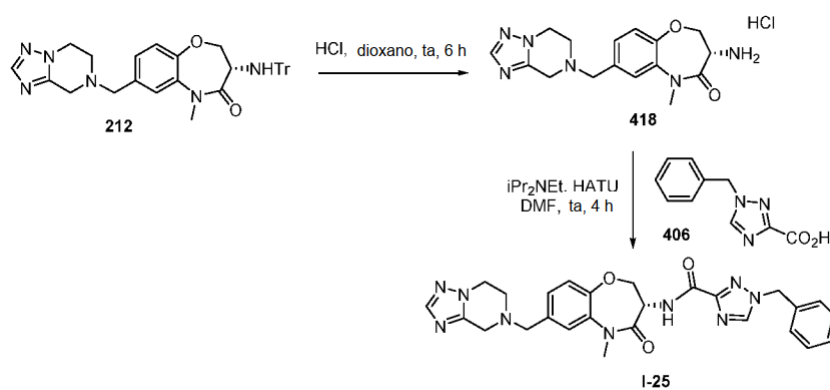
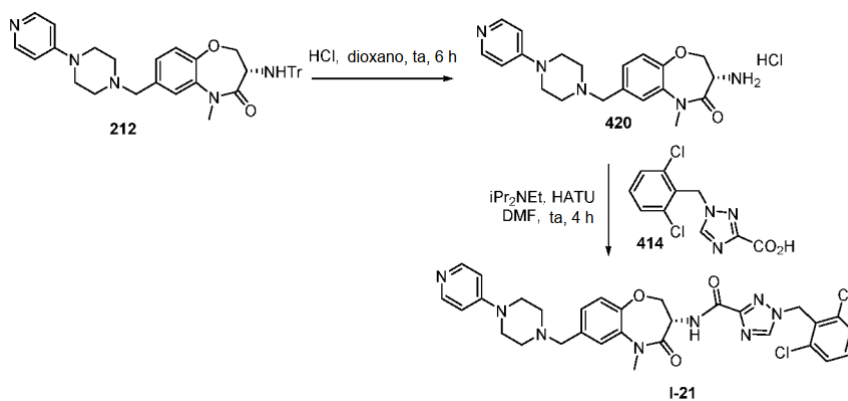
20

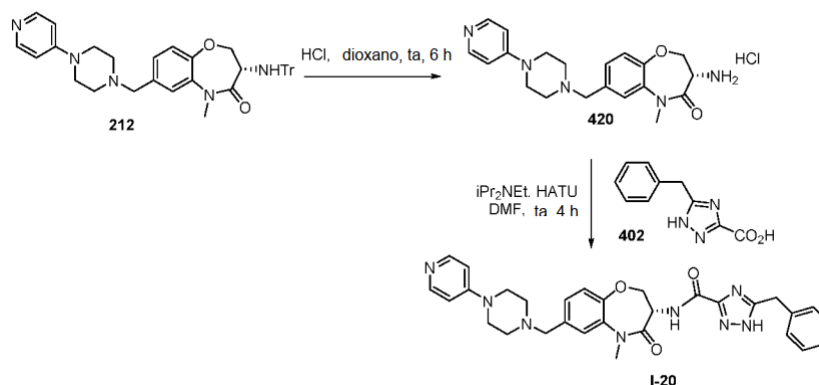


30

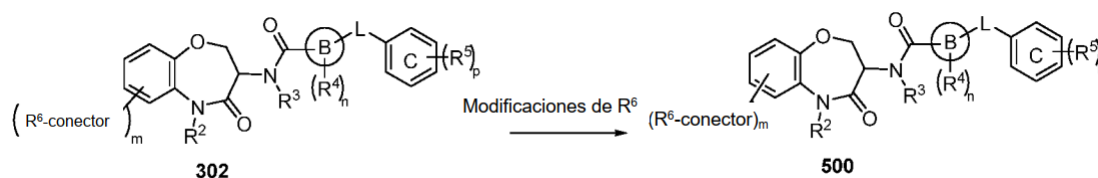


**Esquema 4G****Esquema 4H****Esquema 4I**

**Esquema 4J****Esquema 4K****Esquema 4L**

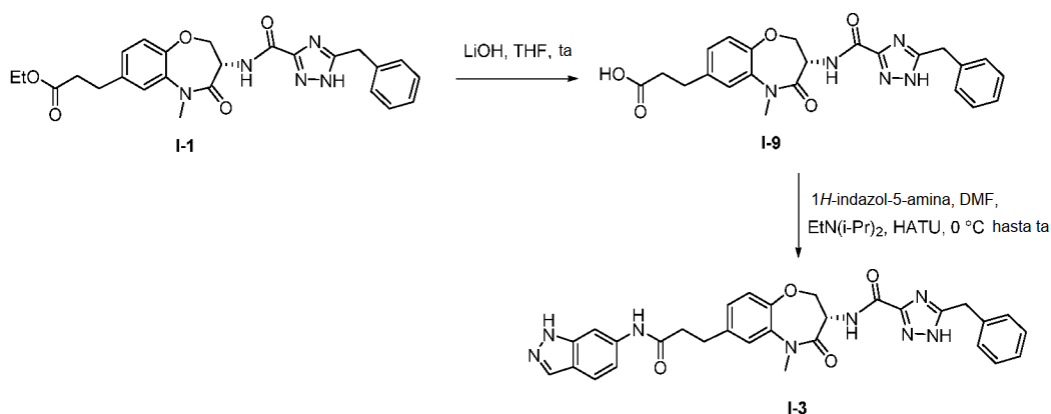
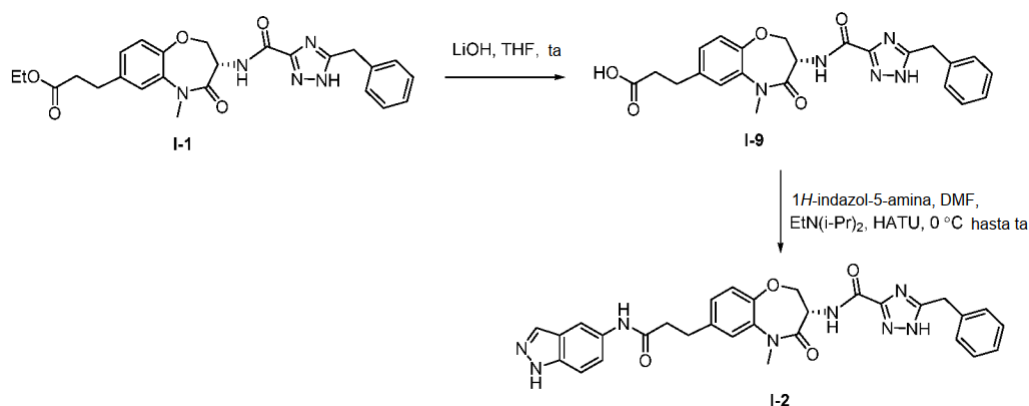
**Esquema 4M**

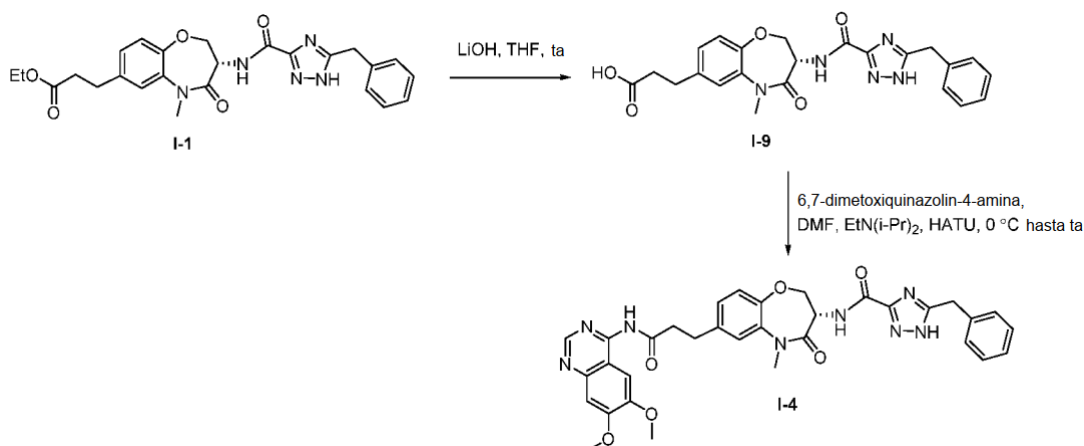
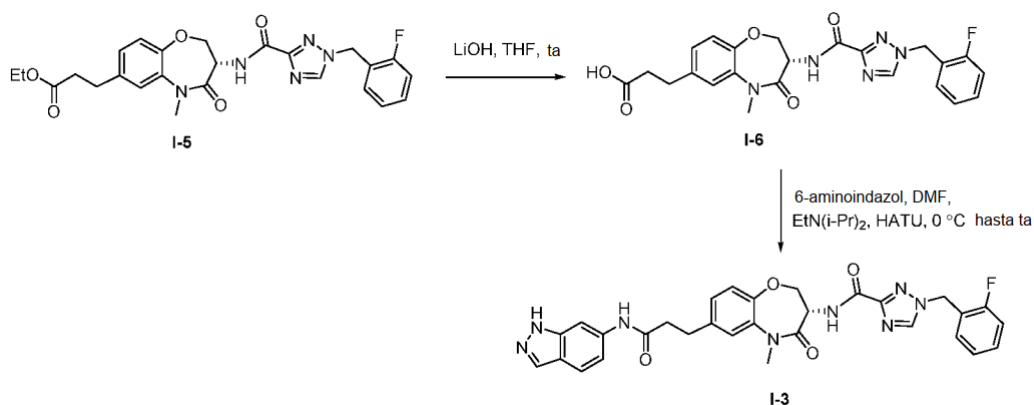
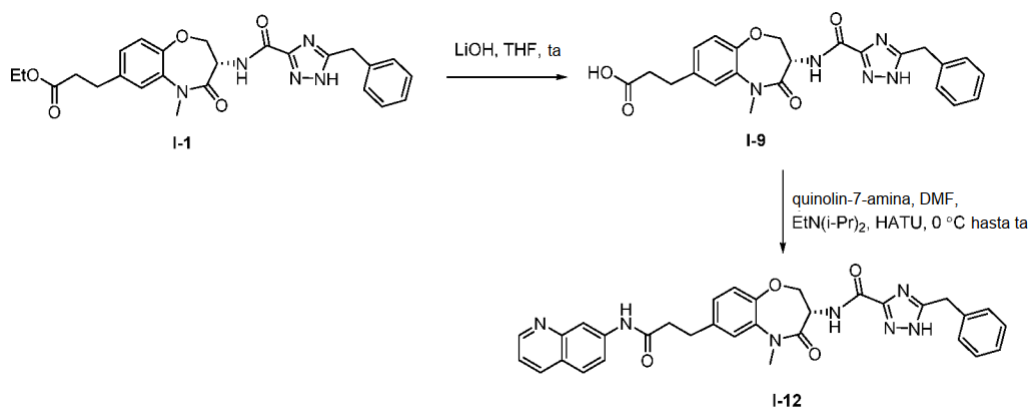
En algunas realizaciones, el método puede comprender además realizar una o más modificaciones adicionales en el compuesto de amida **302** para proporcionar el compuesto de amida **500**, tal como modificar un grupo R^6 para formar un grupo R^6 diferente, como se ilustra en el Esquema 5.

**Esquema 5**

Con referencia al Esquema 5, se pueden llevar a cabo una o más modificaciones del grupo R^6 . Por ejemplo, si R^6 es un grupo éster, puede convertirse en un ácido carboxílico o en un alcohol primario. Los expertos en la materia reconocen reactivos adecuados para llevar a cabo tal etapa de modificación opcional con el beneficio de la presente divulgación; sin embargo, un conjunto de condiciones ilustrativo incluye exponer un grupo éster R^6 a LiOH para proporcionar el ácido correspondiente, tal como se ilustra en los Esquemas 6A-6E a continuación. El ácido resultante se puede modificar incluso adicionalmente para proporcionar un producto que contenga amida usando condiciones de acoplamiento de amida adecuadas (tales como las descritas anteriormente) en combinación con una pareja

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



**Esquema 6C****Esquema 6D****Esquema 6E****IV. Métodos de uso de los compuestos****A. Enfermedades/trastornos**

Los compuestos desvelados, así como las combinaciones y/o composiciones farmacéuticas de los mismos, se pueden usar para inhibir una quinasa RIP1 al poner en contacto la

quinasa *in vivo* o *ex vivo*, con un compuesto o compuestos de la presente divulgación, o una composición que comprende un compuesto o compuestos de la presente divulgación. El compuesto o los compuestos desvelados, o las composiciones que comprenden uno o varios compuestos desvelados, también se pueden usar para mejorar, tratar o prevenir una variedad de enfermedades y/o trastornos. En realizaciones particulares, el compuesto desvelado, las combinaciones de compuestos desvelados o las composiciones farmacéuticas de los mismos, pueden ser útiles para tratar afecciones en las que la inhibición de RIP1 o de una vía en la que participe RIP1 es terapéuticamente útil. En algunas realizaciones, los compuestos inhiben directamente la actividad de la quinasa RIP1. En determinadas realizaciones, los compuestos desvelados son útiles para tratar enfermedades autoinmunitarias, trastornos inflamatorios, enfermedades cardiovasculares, trastornos nerviosos, trastornos neurodegenerativos, trastornos alérgicos, enfermedades respiratorias, enfermedades renales, cánceres, afecciones isquémicas, deficiencias de eritrocitos, lesiones pulmonares y cerebrales (por ejemplo, las inducidas por isquemia-reperfusión o cisplatino y/o accidente cerebrovascular), e infecciones bacterianas y virales.

En algunas realizaciones, el compuesto desvelado, las combinaciones de compuestos desvelados o las composiciones farmacéuticas de los mismos, se pueden usar para tratar o prevenir enfermedades alérgicas, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), atrofia muscular espinal, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, diabetes mellitus de tipo I, enfermedad inflamatoria intestinal, cirrosis biliar, uveítis, esclerosis múltiple, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, penfigoide bulloso, sarcoidosis, psoriasis, miositis autoinmunitaria,

granulomatosis de Wegener, ictiosis, oftalmiopatía de Graves o asma.

El compuesto desvelado, las combinaciones de los compuestos desvelados o las composiciones farmacéuticas de los mismos, también pueden ser útiles para tratar trastornos reguladores inmunitarios relacionados con el rechazo de trasplante de médula ósea o de órganos, o la enfermedad del injerto contra el hospedador. Los ejemplos de trastornos inflamatorios y de la regulación inmunitaria que pueden tratarse con los compuestos (o las composiciones farmacéuticas o combinaciones de los mismos) incluyen, pero sin limitación, trasplante de órganos o tejido, enfermedades de injerto contra hospedador producidas por trasplante, síndromes autoinmunitarios incluyendo artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis de Hashimoto, esclerosis múltiple, esclerosis sistémica, miastenia grave, diabetes de tipo I, uveítis, uveítis posterior, encefalomielitis alérgica, glomerulonefritis, enfermedades autoinmunitarias posinfecciosas incluyendo fiebre reumática y glomerulonefritis posinfecciosa, enfermedades cutáneas inflamatorias e hiperproliferativas, psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis por contacto, dermatitis eccematosa, dermatitis seborreica, liquen plano, pénfigo, penfigoide ampolloso, epidermólisis vesicular, urticaria, angioedemas, vasculitis, eritema, eosinofilia cutánea, lupus eritematoso, acné, alopecia areata, queratoconjuntivitis, conjuntivitis primaveral, uveítis asociada a enfermedad de Behcet, queratitis, queratitis herpética, córnea cónica, distrofia epitelial córnea, leucoma corneal, pénfigo ocular, úlcera de Mooren, escleritis, oftalmopatía de Graves, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, sarcoidosis, alergias al polen, enfermedad obstructiva reversible de las vías respiratorias, asma

bronquial, asma alérgica, asma intrínseca, asma extrínseca, asma por polvo, asma crónica o inveterada, asma tardía e hipersensibilidad de las vías respiratorias, bronquitis, úlceras gástricas, daño vascular provocado por enfermedades isquémicas y trombosis, enfermedades intestinales isquémicas, enfermedades de isquemia-reperfusión, enfermedades inflamatorias intestinales, enterocolitis necrotizante, lesiones intestinales asociadas a quemaduras térmicas, enfermedades celíacas, proctitis, gastroenteritis eosinofílica, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, migraña, rinitis, eccema, nefritis intersticial, síndrome de Goodpasture, síndrome hemolítico-urémico, nefropatía diabética, miositis múltiple, síndrome de Guillain-Barre, enfermedad de Meniere, polineuritis, neuritis múltiple, mononeuritis, radiculopatía, hipertiroidismo, enfermedad de Basedow, aplasia eritrocítica pura, anemia aplásica, anemia hipoplásica, púrpura trombocitopénica idiopática, anemia hemolítica autoinmunitaria, agranulocitosis, anemia perniciosa, anemia megaloblástica, aneritroplasia, osteoporosis, sarcoidosis, fibrosis pulmonar, neumonía intersticial idiopática, dermatomiositis, leucoderma vulgar, ictiosis vulgar, sensibilidad fotoalérgica, linfoma de linfocitos T cutáneo, leucemia linfocítica crónica, arteriosclerosis, aterosclerosis, síndrome de aortitis, poliarteritis nodosa, miocardosis, escleroderma, granuloma de Wegener, síndrome de Sjögren, adiposis, fascitis eosinofílica, lesiones de la encía, el periodonto, el hueso alveolar, la sustancia ósea dental, glomerulonefritis, alopecia androgénica o alopecia senil evitando la depilación o proporcionando la germinación capilar y/o promoviendo la generación capilar y el crecimiento capilar, distrofia muscular, piodermia y síndrome de Sezary, enfermedad de

Addison, lesión por isquemia-reperfusión de órganos que se produce durante la conservación, el trasplante o la enfermedad isquémica, choque endotóxico, colitis pseudomembranosa, colitis provocada por fármaco o radiación, insuficiencia renal aguda isquémica, insuficiencia renal crónica, toxinosis provocada por oxígeno pulmonar o fármacos, cáncer de pulmón, enfisema pulmonar, cataratas, siderosis, retinitis pigmentosa, degeneración macular senil, cicatrización patológica vítrea, quemadura corneal por álcalis, dermatitis, eritema multiforme, dermatitis vesicular por IgA lineal y dermatitis por cemento, gingivitis, periodontitis, septicemia, pancreatitis, enfermedades provocadas por contaminación ambiental, envejecimiento, carcinogénesis, metástasis de carcinoma e hipobaropatía, una enfermedad provocada por liberación de histamina o leucotrieno-C4, enfermedad de Behcet, hepatitis autoinmunitaria, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerotizante, resección parcial de hígado, necrosis hepática aguda, necrosis provocada por toxina, hepatitis vírica, choque o anoxia, hepatitis por virus B, hepatitis ni A/ni B, cirrosis, enfermedad hepática alcohólica, incluyendo cirrosis alcohólica, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), insuficiencia hepática, insuficiencia hepática fulminante, insuficiencia hepática de inicio tardío, insuficiencia hepática "aguda sobre crónica", aumento del efecto quimioterapéutico, infección por citomegalovirus, infección por HCMV, sida, cáncer, demencia senil, enfermedad de Parkinson, traumatismo o infección bacteriana crónica.

En determinadas realizaciones, los presentes compuestos son útiles para tratar el dolor neurológico, incluyendo el dolor neuropático y el dolor inducido por inflamación.

En determinadas realizaciones, los compuestos son útiles para tratar el síndrome febril asociado a la enzima conversora de la interleucina-1, el síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral, el
5 síndrome de deficiencia de NEMO, la deficiencia de HOIL-1, el síndrome de deficiencia del complejo de ensamblaje de cadena de ubiquitina lineal, enfermedades de almacenamiento lisosómico (por ejemplo, enfermedad de Gaucher, gangliosidosis GM2, alfa-manosidosis,
10 aspartilglucosaminuria, enfermedad por almacenamiento de éster de colesterol, deficiencia crónica de hexosaminidasa A, cistinosis, enfermedad de Danon, enfermedad de Fabry, enfermedad de Farber, fucosidosis, galactosialidosis, gangliosidosis GM1, mucopolisidosis, enfermedad de
15 almacenamiento de ácido siálico libre infantil, deficiencia de hexosaminidasa A juvenil, enfermedad de Krabbe, deficiencia de lipasa ácida lisosómica, leucodistrofia metacromática, trastornos de las mucopolisacaridoses, deficiencia de sulfatasa múltiple, enfermedad de Niemann-Pick,
20 lipofuscinosis ceroides neuronal, enfermedad de Pompe, picnodisostosis, enfermedad de Sandhoff, enfermedad de Schicindler, enfermedad de almacenamiento de ácido siálico, enfermedad de Tay-Sach y enfermedad de Wolman).

En determinadas realizaciones, el compuesto desvelado,
25 las combinaciones de compuestos desvelados o las composiciones farmacéuticas de los mismos son útiles para tratar y/o prevenir artritis reumatoide, artritis psoriásica, osteoartritis, lupus eritematoso sistémico, nefritis lúpica, espondilitis anquilosante, osteoporosis,
30 esclerosis sistémica, esclerosis múltiple, psoriasis, en particular, psoriasis pustular, diabetes de tipo I, diabetes de tipo II, enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa),

hiperinmunoglobulinemia d y síndrome febril periódico, síndromes periódicos asociados a la criopirina, síndrome de Schnitzler, artritis idiopáticas juvenil sistémica, enfermedad de Still de inicio en adultos, gota, crisis
5 gotosas, pseudogota, síndrome SAPHO, enfermedad de Castleman, septicemia, ictus, aterosclerosis, enfermedad celíaca, DIRA (deficiencia de antagonista de receptor de Il-1), enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington o enfermedad de Parkinson.

10 Las enfermedades proliferativas que pueden tratarse mediante el compuesto desvelado, las combinaciones de compuestos desvelados o las composiciones farmacéuticas de los mismos incluyen tumores benignos o malignos, un tumor
15 sólido, carcinoma de cerebro, riñón, hígado, glándula suprarrenal, vejiga urinaria, mama, estómago, tumores gástricos, ovarios, colon, recto, próstata, páncreas, pulmón, vagina, cuello de útero, testículo, tracto genitourinario, esófago, laringe, piel, hueso o tiroides, sarcoma, glioblastomas, neuroblastomas, mieloma múltiple,
20 cáncer gastrointestinal, especialmente carcinoma de colon o adenoma colorrectal, un tumor del cuello y la cabeza, una hiperproliferación epidérmica, psoriasis, hiperplasia prostática, una neoplasia, una neoplasia de carácter epitelial, adenoma, adenocarcinoma, queratoacantoma,
25 carcinoma epidermoide, carcinoma macrocítico, carcinoma pulmonar microcítico, linfoma de Hodgkin y no Hodgkin, un carcinoma mamario, carcinoma folicular, carcinoma indiferenciado, carcinoma papilar, seminoma, melanoma, trastornos impulsados por IL-1, un trastorno impulsado por
30 MyD88 (tal como linfoma difuso de linfocitos B grandes (DLBCL) tipo ABC, macroglobulinemia de Waldenström, linfoma de Hodgkin, linfoma cutáneo primario de linfocitos T o leucemia linfocítica crónica), mieloma múltiple latente o

indolente o enfermedades malignas hemáticas (incluyendo leucemia, leucemia mieloide aguda (AML), DLBCL, ABC DLBCL, leucemia linfocítica crónica (CLL), linfoma linfocítico crónico, linfoma efusivo primario, linfoma/leucemia de Burkitt, leucemia linfocítica aguda, leucemia prolinfocítica de linfocitos B, linfoma linfoplasmacítico, síndromes mielodisplásicos (MDS), mielofibrosis, policitemia verdadera, sarcoma de Kaposi, macroglobulinemia de Waldenström (WM), linfoma de la zona marginal esplénica, mieloma múltiple, plasmacitoma, linfoma intravascular de linfocitos B grandes). En particular, los compuestos desvelados en la presente son útiles en el tratamiento de enfermedades malignas resistentes a fármacos, tales como las resistentes a inhibidores de JAK, enfermedades malignas resistentes a ibrutinib, incluyendo enfermedades malignas hematológicas resistentes a ibrutinib, tales como CLL resistente a ibrutinib y macroglobulinemia de Waldenström resistente a ibrutinib.

Los ejemplos de trastornos alérgicos que pueden tratarse usando el compuesto desvelado, las combinaciones de compuestos desvelados o las composiciones farmacéuticas de los mismos, incluyen, pero sin limitación, asma (por ejemplo asma atópica, asma alérgica, asma bronquial atópica mediada por IgE, asma no atópica, asma bronquial, asma no alérgica, asma esencial, asma verdadera, asma intrínseca provocada por alteraciones fisiopatológicas, asma esencial de causa desconocida o no evidente, asma enfisematosa, asma inducida por el ejercicio, asma inducida por emociones, asma extrínseca provocada por factores ambientales, asma inducida por aire frío, asma laboral, asma infecciosa provocada por o asociada a una infección bacteriana, fúngica, protozoaria o vírica, asma incipiente, síndrome del niño sibilante, bronquiolitis, asma variante de la tos

o asma inducida por fármacos), aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA), rinitis alérgica, rinitis alérgica perenne, rinitis perenne, rinitis vasomotora, goteo retronasal, sinusitis purulenta o no purulenta, sinusitis aguda o crónica, y sinusitis etmoidal, frontal, maxilar o esfenoide.

Como otro ejemplo, la artritis reumatoide (AR) normalmente produce hinchazón, dolor, pérdida de movimiento y sensibilidad de las articulaciones diana en todo el cuerpo. La AR se caracteriza por una inflamación crónica de la membrana sinovial que está densamente poblada de linfocitos. La membrana sinovial, que tiene normalmente un espesor de capa de una célula, se vuelve intensamente celular y adopta una forma similar al tejido linfoide, incluyendo células dendríticas, linfocitos T, B y NK, macrófagos y aglomerados de células plasmáticas. Este proceso, así como una gran abundancia de mecanismos inmunopatológicos incluyendo la formación de complejos antígeno-inmunoglobulina, finalmente produce la destrucción de la integridad de la articulación, generando deformidad, pérdida permanente de la función y/o erosión ósea en o cerca de la articulación. El compuesto desvelado, las combinaciones de compuestos desvelados o las composiciones farmacéuticas de los mismos pueden usarse para tratar, mejorar o prevenir uno cualquiera, varios o todos estos síntomas de la AR. Por tanto, en el contexto de la AR, se considera que los compuestos proporcionan un beneficio terapéutico cuando se consigue una reducción o mejora de cualquiera de los síntomas habitualmente asociados a la AR, independientemente de si el tratamiento da como resultado un tratamiento simultáneo de la AR subyacente y/o una reducción de la cantidad de factor reumatoide ("FR") en circulación.

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

15 En algunas realizaciones, el beneficio terapéutico en pacientes que padecen AR se consigue cuando el paciente presenta un ACR20. En realizaciones específicas, pueden conseguirse mejoras ACR de ACR50 o incluso ACR70.

B. Formulaciones y administración

20 Las composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos activos de la invención pueden fabricarse mediante cualquier método adecuado, tal como procesos de mezcla, disolución, granulación, fabricación de grageas, levigación, emulsión, encapsulación, atrapamiento o
25 liofilización. Las composiciones farmacéuticas se pueden formular usando uno o más excipientes fisiológicamente aceptables (por ejemplo, diluyentes, portadores o auxiliares), uno o más adyuvantes o combinaciones de los mismos para proporcionar preparaciones que puedan usarse
30 farmacéuticamente.

El/los compuesto/s activo/s se pueden formular en las composiciones farmacéuticas en sí, o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, un estereoisómero, un N-óxido,

un tautómero, un hidrato, un solvato, un isótopo o un profármaco de los mismos. Normalmente, tales sales son más solubles en soluciones acuosas que los ácidos y bases libres correspondientes, pero también pueden formarse sales que tengan menor solubilidad que los ácidos y bases libres correspondientes.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden adoptar una forma adecuada para prácticamente cualquier modo de administración, incluyendo, por ejemplo, tópica, ocular, oral, bucal, sistémica, nasal, inyección, tal como i.v. o i.p., transdérmica, rectal, vaginal, etc., o una forma adecuada para la administración por inhalación o insuflación.

Para la administración tópica, el/los compuesto/s activo/s, sal farmacéuticamente aceptable, el estereoisómero, el N-óxido, el tautómero, el hidrato, el solvato, el isótopo o el profármaco se pueden formular como soluciones, geles, pomadas, cremas, suspensiones, etc. como se conoce en la técnica.

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

Las preparaciones inyectables útiles incluyen suspensiones, soluciones o emulsiones estériles del compuesto o de los compuestos activos en vehículos acuosos u oleosos. Las composiciones farmacéuticas también pueden contener agentes de formulación, tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Las formulaciones para la inyección pueden presentarse en forma farmacéutica unitaria, por ejemplo, en ampollas o en

recipientes de dosis múltiples, y pueden contener conservantes añadidos.

5 Como alternativa, la formulación inyectable puede proporcionarse en forma de polvo para su reconstitución con un vehículo adecuado, incluyendo, pero sin limitación, agua
estéril apirógena, tampón, solución de dextrosa, etc., antes de su uso. Con este fin, el/los compuesto/s activo/s se puede/n secar mediante una técnica conocida en la
10 materia, tal como liofilización, y se pueden reconstituir antes de su uso.

Para la administración transmucosa, se usan en la formulación penetrantes apropiados para la barrera que se va a atravesar. Tales penetrantes son conocidos en la técnica.

15 Para la administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden adoptar la forma de, por ejemplo, pastillas para chupar, comprimidos o cápsulas preparados por medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como: agentes aglutinantes (por ejemplo,
20 almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa); cargas (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina o hidrogenofosfato cálcico); lubricantes (por ejemplo, estearato magnésico, talco o sílice); disgregantes (por ejemplo, almidón de patata o
25 glicolato de almidón sódico); y/o agentes humectantes (por ejemplo, lauril sulfato sódico). Los comprimidos pueden recubrirse mediante métodos muy conocidos en la técnica, por ejemplo, con azúcares, películas o recubrimientos entéricos.

30 Las preparaciones líquidas para la administración oral pueden adoptar la forma de, por ejemplo, elixires, soluciones, jarabes o suspensiones, o pueden presentarse en forma de un producto seco para la constitución con agua u

otro vehículo adecuado antes de su uso. Tales preparaciones líquidas pueden prepararse por medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como: agentes de suspensión (por ejemplo, jarabe de sorbitol, derivados de celulosa o grasas comestibles hidrogenadas); agentes emulsionantes (por ejemplo, lecitina o goma arábica); vehículos no acuosos (por ejemplo, aceite de almendra, ésteres oleosos, alcohol etílico, Cremophore™ o aceites vegetales fraccionados); y conservantes (por ejemplo, p-hidroxibenzoatos de metilo o propilo o ácido sórbico). Las preparaciones también pueden contener sales tampón, conservantes, agentes aromatizantes, colorantes y edulcorantes según sea apropiado.

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

Para la administración bucal, las composiciones farmacéuticas pueden adoptar la forma de comprimidos o pastillas para chupar formulados de manera convencional.

Para las vías de administración rectal y vaginal, el/los compuesto/s activo/s se puede/n formular como soluciones (para enemas de retención), supositorios o pomadas que contienen bases de supositorio convencionales, tales como manteca de caco u otros glicéridos.

Para la administración nasal o la administración por inhalación o insuflación, el/los compuesto/s activo/s, la sal farmacéuticamente aceptable, el estereoisómero, el N-óxido, el tautómero, el hidrato, el solvato, el isótopo o el profármaco se pueden suministrar convenientemente en forma de pulverizado en aerosol a partir de envases o un nebulizador con el uso de un propulsor adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, fluorocarburos, dióxido de carbono

u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación puede determinarse proporcionando una válvula para suministrar una cantidad medida. Pueden formularse cápsulas y cartuchos para su uso en un inhalador o insuflador (por ejemplo, cápsulas y cartuchos compuestos de gelatina) que contengan una mezcla en polvo del compuesto y una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

Un ejemplo específico de una formulación de suspensión acuosa adecuada para su administración nasal usando dispositivos de pulverización nasal disponibles en el mercado incluye los siguientes ingredientes: compuesto activo (de 0.5-20 mg/ml); cloruro de benzalconio (0.1-0.2 mg/ml); polisorbato 80 (TWEEN® 80; 0.5-5 mg/ml); carboximetilcelulosa sódica o celulosa microcristalina (1-15 mg/ml); feniletanol (14 mg/ml); y dextrosa (20-50 mg/ml). El pH de la suspensión final puede ajustarse hasta un intervalo de aproximadamente pH 5 a pH 7, siendo típico un pH de aproximadamente pH 5.5.

Otro ejemplo específico de una suspensión acuosa adecuada para la administración de los compuestos a través de inhalación contiene 20 mg/ml del/de los compuesto/s desvelado/s, polisorbato 80 al 1 % (v/v) (TWEEN® 80), citrato 50 mM y/o cloruro sódico al 0.9 %.

Para la administración ocular, el /los compuesto/s activo/s pueden formularse en forma de una solución, emulsión, suspensión, etc. adecuada para la administración en el ojo. Se conoce en la técnica una diversidad de vehículos adecuados para administrar los compuestos en el ojo. Se describen ejemplos no limitantes específicos en las patentes de EE. UU. N.º 6,261,547; 6,197,934; 6,056,950; 5,800,807; 5,776,445; 5,698,219; 5,521,222; 5,403,841;

5,077,033; 4,882,150; y 4,738,851, que se incorporan en la presente por referencia.

Para el suministro prolongado, el/los compuesto/s activo/s pueden formularse en forma de una preparación de depósito para la administración mediante implantación o inyección intramuscular. El principio activo se puede formular con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados poco solubles, por ejemplo, como una sal poco soluble. Como alternativa, se pueden usar sistemas de suministro transdérmico fabricados en forma de un parche o disco adhesivo que libera lentamente el/los compuesto/s activo/s para la absorción percutánea. Con ese fin, pueden usarse potenciadores de la permeación para facilitar la penetración transdérmica del compuesto o los compuestos activos. Se describen parches transdérmicos adecuados, por ejemplo, en las patentes de EE. UU. N.º 5,407,713; 5,352,456; 5,332,213; 5,336,168; 5,290,561; 5,254,346; 5,164,189; 5,163,899; 5,088,977; 5,087,240; 5,008,110; y 4,921,475, que se incorporan en la presente por referencia.

Como alternativa, se pueden emplear otros sistemas de suministro farmacéuticos. Los liposomas y las emulsiones son ejemplos bien conocidos de vehículos de suministro que pueden usarse para suministrar el/los compuesto/s activo/s. También pueden emplearse determinados disolventes orgánicos, tales como dimetilsulfóxido (DMSO), aunque, por lo general, a costa de mayor toxicidad.

Si se desea, las composiciones farmacéuticas pueden presentarse en un envase o dispositivo dispensador que puede contener una o más formas farmacéuticas unitarias que contienen el/los compuesto/s activo/s. El envase puede comprender, por ejemplo, una lámina de metal o plástico,

tal como un blíster. El envase o el dispositivo dispensador puede ir acompañado de instrucciones para la administración.

C. Dosis

5 El compuesto, las composiciones farmacéuticas o las combinaciones de los compuestos desvelados se usarán, en general, en una cantidad eficaz para lograr el resultado deseado, por ejemplo, en una cantidad eficaz para inhibir una quinasa RIP1 y/o para tratar, prevenir o mejorar una
10 afección particular. El/los compuesto/s desvelado/s, o sus composiciones farmacéuticas, se pueden administrar terapéuticamente para lograr un beneficio terapéutico o profilácticamente para lograr un beneficio profiláctico. Beneficio terapéutico significa la erradicación o la mejora
15 del trastorno subyacente que se trata o y/o la erradicación o la mejora de uno o más de los síntomas asociados al trastorno subyacente de manera que el paciente notifique una mejora en la sensación o el estado, independientemente de que el paciente todavía pueda estar afectado por el
20 trastorno subyacente. Por ejemplo, la administración de un compuesto a una paciente que padece una alergia proporciona un beneficio terapéutico no solo cuando la respuesta alérgica subyacente se erradica o mejora, sino también cuando el paciente notifica una disminución en la gravedad
25 o la duración de los síntomas asociados a la alergia después de una exposición al alérgeno. Como otro ejemplo, un beneficio terapéutico en el contexto del asma incluye una mejora en la respiración después del inicio de un ataque asmático o una reducción en la frecuencia o la
30 gravedad de los episodios asmáticos. El beneficio terapéutico también incluye detener o frenar el avance de la enfermedad, independientemente de si se consigue la mejora.

Como saben los expertos en la materia, la dosis preferida de los compuestos desvelados puede depender de varios factores, que incluyen la edad, el peso, la salud general y la gravedad de la afección del paciente o sujeto que está siendo tratado. También puede ser necesario adaptar la dosis al sexo del individuo y/o a la capacidad pulmonar del individuo, cuando se administra por inhalación. La dosis también puede adaptarse a las personas que padecen más de una afección o a aquellas personas que tienen afecciones adicionales que afectan a la capacidad pulmonar y la capacidad para respirar con normalidad, por ejemplo, enfisema, bronquitis, neumonía, síndrome de dificultad respiratoria, enfermedad pulmonar obstructiva crónica e infecciones respiratorias. La dosis y la frecuencia de administración del/de los compuesto/s desvelado/s o las composiciones farmacéuticas de los mismos también dependerán de si el/los compuesto/s desvelado/s se formulan para el tratamiento de episodios agudos de una afección o para el tratamiento profiláctico de un trastorno. Un experto habitual en la materia será capaz de determinar la dosis óptima para un individuo particular.

Para la administración profiláctica, el compuesto desvelado, las combinaciones de los compuestos desvelados o las composiciones farmacéuticas de los mismos, se pueden administrar a un paciente o sujeto con riesgo de desarrollar una de las afecciones descritas anteriormente. Por ejemplo, si se desconoce si un paciente o sujeto es alérgico a un fármaco en particular, el compuesto desvelado, las combinaciones de compuestos desvelados o las composiciones farmacéuticas de los mismos, se pueden administrar antes de la administración del fármaco para evitar o mejorar una respuesta alérgica al fármaco. Como alternativa, puede usarse la administración profiláctica

para evitar o mejorar el inicio de los síntomas en un paciente al que se le ha diagnosticado el trastorno subyacente. Por ejemplo, uno o varios compuestos desvelados, o una composición farmacéutica de los mismos, se pueden administrar a una persona alérgica antes de la exposición esperada al alérgeno. Un compuesto desvelado, combinaciones de compuestos desvelados o composiciones farmacéuticas de los mismos también se pueden administrar profilácticamente a individuos sanos que estén expuestos repetidamente a agentes conocidos por producir una de las enfermedades descritas anteriormente para prevenir la aparición del trastorno. Por ejemplo, un compuesto desvelado, combinaciones de compuestos desvelados o composiciones farmacéuticas de los mismos se pueden administrar a un individuo sano que esté expuesto repetidamente a un alérgeno conocido por inducir alergias, tal como el látex, en un esfuerzo por evitar que el individuo desarrolle un alergia. Como alternativa, un compuesto desvelado, combinaciones de compuestos desvelados o composiciones de los mismos se pueden administrar a un paciente que padezca asma antes de participar en actividades que desencadenen ataques de asma a fin de disminuir la gravedad de un episodio asmático o evitarlo por completo.

Las dosis eficaces pueden estimarse inicialmente a partir de ensayos *in vitro*. Por ejemplo, puede formularse una dosis inicial para su uso en sujetos para conseguir una concentración de compuesto activo en sangre o suero en circulación que esté en o por encima de una CI_{50} o CE_{50} del compuesto particular como se mide en un ensayo *in vitro*. Las dosis pueden calcularse para conseguir estas concentraciones en sangre o suero teniendo en cuenta la biodisponibilidad del compuesto particular. Fingl &

Woodbury, "General Principles", En: "Goodman y Gilman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics", Capítulo 1, páginas 1-46, Pergamon Press, y las referencias citadas en el mismo, proporcionan directrices adicionales relativas a las dosis eficaces.

En algunas realizaciones, los compuestos desvelados tienen una CE_{50} de más de 0 a 20 μM , tal como de más de 0 a 10 μM , de más de 0 a 5 μM , de más de 0 a 1 μM , de más de 0 a 0.5 μM , de más de 0 a 0.1 μM o de más de 0 a 0.05 μM .

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

En algunas realizaciones, se pueden usar ensayos adecuados para determinar la actividad de RIP1. Tales métodos de ensayo se pueden usar para evaluar la eficacia de las realizaciones de los compuestos desvelados en la presente y/o que se pueden usar para determinar cantidades/dosis de las realizaciones de compuestos que pueden proporcionar una eficacia deseada. En algunas realizaciones, el ensayo puede ser un ensayo ADP-Glo™, que

evalúa la capacidad de una realización de compuesto para inhibir RIP1. En otras realizaciones, se pueden realizar ensayos de células completas usando células de ratón y/o humanas, tales como ensayos de necroptosis de células U937 y/o L929, para determinar dosis seguras y eficaces de compuestos que se pueden usar en estudios humanos *in vivo*. Usando estos ensayos de células completas, se puede evaluar la actividad del compuesto contra RIP1 humana y/o murina en un contexto *in vitro*, lo que luego permite a un experto en la materia determinar dosis seguras y eficaces para uso *in vivo*. Otro ensayo más que puede usarse para evaluar la actividad de las realizaciones de compuestos desveladas en la presente para tratar una enfermedad o afección que implica RIP1 es un modelo de ratón de hipotermia aguda, que evalúa la capacidad del compuesto para inhibir la hipotermia inducida por TNF-alfa. Cada uno de estos ensayos, y los diversos resultados del uso de estos ensayos, se describen en detalle en la sección de Ejemplos de la presente divulgación.

Las cantidades de las dosis de los compuestos desvelados estarán normalmente en el intervalo de más de 0 mg/kg/día, tal como 0.0001 mg/kg/día o 0.001 mg/kg/día o 0.01 mg/kg/día, hasta al menos aproximadamente 100 mg/kg/día. Más normalmente, la dosis (o cantidad eficaz) puede variar de aproximadamente 0.0025 mg/kg a aproximadamente 1 mg/kg administrados al menos una vez al día, tal como de 0.01 mg/kg a aproximadamente 0.5 mg/kg o de aproximadamente 0.05 mg/kg a aproximadamente 0.15 mg/kg. La dosis diaria total varía normalmente de aproximadamente 0.1 mg/kg a aproximadamente 5 mg/kg o a aproximadamente 20 mg/kg al día, tal como de 0.5 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg al día o de aproximadamente 0.7 mg/kg al día a aproximadamente 2.5 mg/kg/día. Las cantidades de las dosis

pueden ser superiores o inferiores dependiendo de, entre otros factores, la actividad del compuesto desvelado, su biodisponibilidad, el modo de administración, y diversos factores analizados anteriormente.

5 La cantidad de las dosis y el intervalo de las dosis pueden ajustarse para los individuos a fin de proporcionar niveles en plasma del compuesto desvelado que sean suficientes para mantener un efecto terapéutico o profiláctico. Por ejemplo, los compuestos pueden
10 administrarse una vez al día, múltiples veces al día, una vez a la semana, múltiples veces a la semana (por ejemplo, un día sí y uno no), una vez al mes, múltiples veces al mes, o una vez al año, dependiendo, entre otras cosas, del modo de administración, la indicación específica que se
15 trate y el criterio del médico responsable. Los expertos habituales en la materia serán capaces de optimizar las dosis locales eficaces sin experimentación indebida.

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

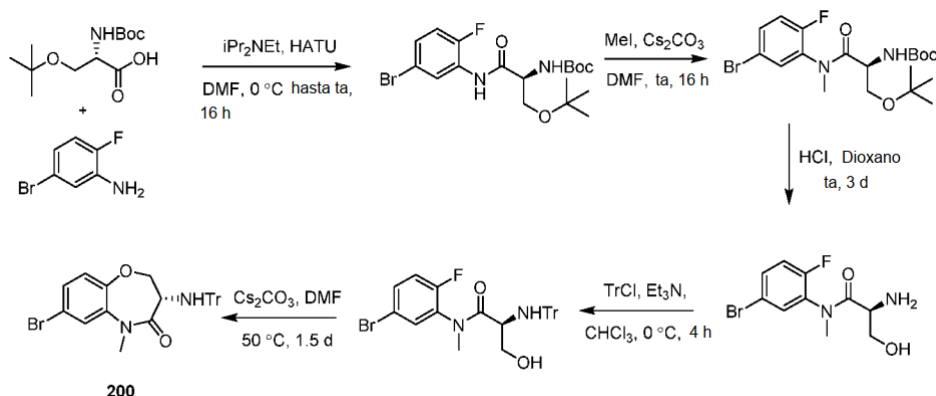
30 Preferentemente, el compuesto desvelado, las combinaciones de los compuestos desvelados o las composiciones farmacéuticas de los mismos proporcionarán un beneficio terapéutico o profiláctico sin causar una

toxicidad sustancial. La toxicidad del compuesto desvelado se puede determinar usando procedimientos farmacéuticos convencionales. La proporción de la dosis entre el efecto tóxico y el terapéutico (o profiláctico) es el índice terapéutico. Se prefieren los compuestos desvelados que

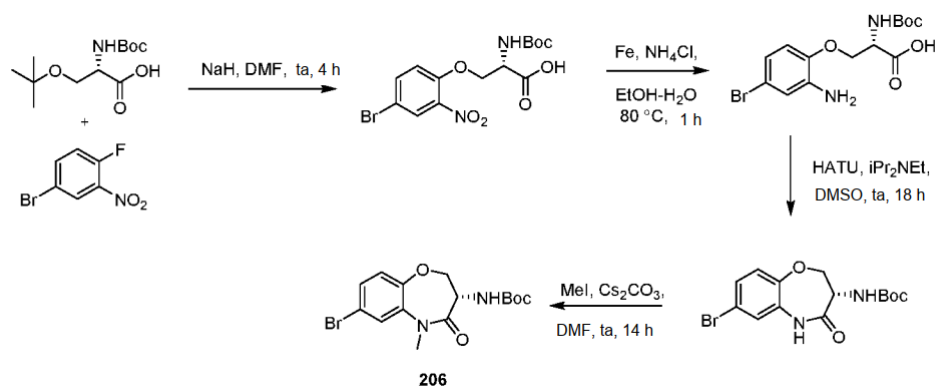
V. Ejemplos

Ejemplo 1

Los compuestos de la presente divulgación se pueden preparar usando un compuesto de partida adecuado, tal como el compuesto **200** o el compuesto **206**, ilustrado en los esquemas anteriores. En el Esquema 7A, se ilustra un método representativo para preparar el compuesto **200** y, en el Esquema 7B, se ilustra un método representativo para



Esquema 7A

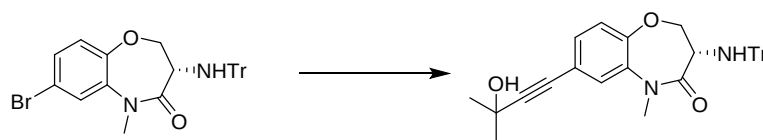


Esquema 7B

Caracterización espectral para 3-(S)-N-tritil-amino-7-

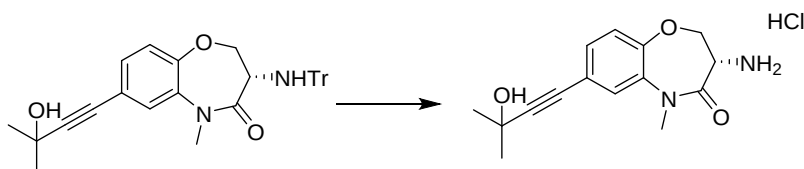
bromo-5-metil-4-oxobenzoxazapina (200): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41-7.38 (6H, m, 6H de $\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$), 7.25-7.15 (10H, m, oxobenzoxazapinaH-8, 9H de $\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$), 7.00 (1H, d, J 2.5 Hz, oxobenzoxazapinaH-6), 6.91 (1H, d, J 8.5 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 4.50 (1H, dd, J 10.0, 7.5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4.37 (1H, dd, J 11.5, 10.0 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 3.53 (1H, dd, J 11.5, 7.5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 3.30 (1H, s a, NH), 2.87 (3H, s, NCH_3).

A continuación, se proporcionan datos de caracterización y métodos particulares para preparar compuestos representativos desvelados en la presente.

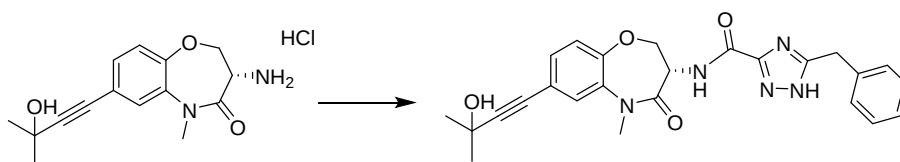
Ejemplo 2**Síntesis de (S)-7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-3-(tritilamino)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]oxazepin-4(5H)-ona:**

Se desgasificó una mezcla de bromooxazapina (0.210 g, 0.410 mmol, 1.0 equiv.), carbonato de potasio (0.566 g, 4.101 mmol, 10.0 equiv.) y yoduro de cobre (I) (0.008 g, 0.041 mmol, 0.1 equiv.) en dimetilformamida (3.0 ml) burbujeando argón durante cinco minutos. Se añadieron 2-metil-2-hidroxi-3-butino (0.052 g, 0.060 ml, 0.615 mmol, 1.5 equiv.) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0.024 g, 0.021 mmol, 0.05 equiv.), y la reacción se selló antes de calentar en el microondas a 120 °C durante 1 hora. La reacción se repartió entre EtOAc (80 ml) y agua (80 ml). Las fases orgánicas se lavaron con salmuera (80 ml), agua (80 ml) y salmuera (80 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. La MPLC (cromatografía de líquidos de media presión, *Medium-Pressure Liquid*

Chromatography) (10→80 % de EtOAc-hexano) proporcionó el material de partida (0.091 g) y el *compuesto del título* (0.079 g) en forma de un aceite incoloro; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.38 (6H, m, 6H de $\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$), 7.24-7.7.14 (9H, m, 9H de $\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$), 7.13 (1H, dd, J 8.0, 2.0 Hz, oxobenzoxazapinaH-8), 6.96 (1H, d, J 8.0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 6.95 (1H, d, J 2.5 Hz, oxobenzoxazapinaH-6), 4.48 (1H, dd, J 10.0, 7.5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4.37 (1H, dd, J 11.5, 10.0 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 3.55 (1H, dd, J 11.5, 7.5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 2.78 (3H, s, NCH_3), 1.62 (6H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$); m/z : 555 $[\text{M}+\text{K}]^+$, 243 $[\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_3]^+$.



Desprotección del grupo tritilo: A una solución de la amina protegida con tritilo (0.079 g, 0.153 g, 1.0 equiv.) en dioxano (2.0 ml), se añadió una solución de cloruro de hidrógeno (0.15 ml de una solución 4 M en dioxano, 0.614 mmol, 4.0 equiv.). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas antes de concentrarse a sequedad, obteniéndose un sólido blanco que se usó sin purificación; m/z : 275 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

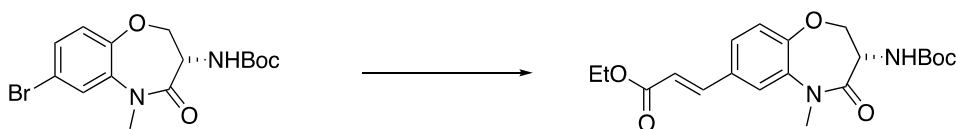


Síntesis de (S)-5-bencil-N-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida: A una solución del clorhidrato de aminooxobenzoxazapina (0.076 mmol, 1.0 equiv.) y ácido benciltriazol-carboxílico (0.017 g, 0.084 mmol, 1.1 equiv.) en dimetilformamida (1.0 ml), se

añadió diisopropilamina (0.025 g, 0.033 ml, 0.190 mmol, 2.5 equiv.) seguida de HATU (0.032 g, 0.084 mmol, 1.1 equiv.). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y se repartió entre EtOAc-CH₂Cl₂ (5:1, 60 ml) y NaHCO₃ (60 ml). Las fases orgánicas se lavaron con salmuera (50 ml), agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida. La MPLC (0→10 % de MeOH-CH₂Cl₂) proporcionó el *compuesto del título* en forma de un sólido blanco; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (1H, d, J 7.5 Hz, NH), 7.30-7.22 (7H, m, 7 x ArH), 7.11 (1H, d, J 9.0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 5.02 (1H, dt, J 11.0, 7.5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4.68 (1H, dd, J 10.0, 7.5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4.28 (1H, dd, J 11.0, 10.0 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4.14 (2H, s, CCH₂C₆H₅), 3.40 (3H, s, NCH₃), 1.63 (6H, s, C(CH₃)₂OH); m/z: 442 [M+H-H₂O]⁺.

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

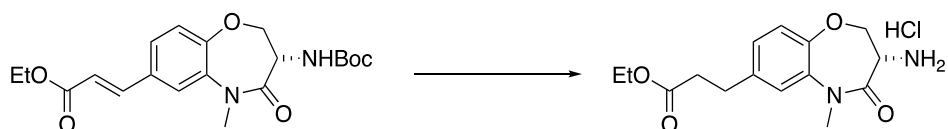
Ejemplo 3



Síntesis de (S,E)-3-(3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-7-il)acrilato de etilo: Se desgasificó una suspensión de

(S)-(7-bromo-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)carbamato *terc*-butílico (0.500 g, 1.35 mmol, 1.0 equiv.) en dimetilformamida (8 ml) burbujeando argón a través durante cinco minutos. Se añadieron acrilato de etilo (0.270 g, 0.29 ml, 2.70 mmol, 2.0 equiv.) y trietilamina (0.272 g, 0.37 ml, 2.0 equiv.), seguidos de

tetraquis(trifenilfosfina) (0.156 g, 0.14 mmol, 0.1 equiv.). La reacción se selló y se calentó en el microondas a 100 °C durante 1 hora y 120 °C durante 1 hora. La reacción se repartió entre EtOAc (100 ml) y agua (100 ml). Las fases orgánicas se lavaron con salmuera (70 ml), agua (100 ml) y salmuera (70 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida. La cromatografía en columna (10→40 % de EtOAc-hexano) proporcionó el compuesto del título (0.250 g, %) en forma de una espuma amarilla; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.62 (1H, d, J 16.0 Hz, ArCH=CHCO), 7.35 (1H, dd, J 8.0, 2.0 Hz, oxobenzoxazepinaH-8), 7.33 (1H, d, J 2.0 Hz, oxobenzoxazepinaH-6), 7.14 (1H, d, J 8.0 Hz, oxobenzoxazepinaH-9), 6.37 (1H, d, J 16.0 Hz, ArCH=CHCO), 5.49 (1H, d, J 7.0 Hz, NH), 4.65 (1H, dt, J 11.0, 7.0 Hz, oxobenzoxazepinaH-3), 4.57 (1H, dd, J 9.5, 7.0 Hz, 1H de oxobenzoxazepinaH-2), 4.27 (2H, c, J 7.0 Hz, OCH₂CH₃), 4.19 (1H, dd, J 11.0, 9.5 Hz, 1H de oxobenzoxazepinaH-2), 3.41 (3H, s, NCH₃), 1.39 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.34 (3H, t, J 7.0 Hz, OCH₂CH₃); m/z: 291 [M+H-CO₂-C₄H₈]⁺.



Síntesis de (S)-3-(3-amino-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-il)propanoato de etilo:

A una solución del éster α,β-insaturado (0.25 g, 0.64 mmol, 1.0 equiv.) en acetato de etilo (20 ml), se añadió paladio sobre carbono (0.23 g). La reacción se purgó con hidrógeno y se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 14 horas. La reacción se purgó con nitrógeno y se filtró a través de celite®, eluyendo con acetato de etilo (2 x 20 ml). El filtrado se concentró a presión reducida; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.04-6.82 (3H, m, oxobenzoxazepinaH-6, H-8, H-9),

5.50 (1H, d, J 7.5 Hz, NH), 4.61 (1H, dt, J 11.0, 7.5 Hz, oxobenzoxazepinaH-3), 4.52 (1H, dd, J 9.5, 7.5 Hz, 1H de oxobenzoxazepinaH-2), 4.14-4.07 (1H, m, 1H de oxobenzoxazepinaH-2), 4.12 (2H, c, J 7.0 Hz, OCH₂CH₃), 3.36 (3H, s, NCH₃), 2.91 (2H, t, J 7.5 Hz, 2H de ArCH₂CH₂CO), 2.59 (2H, t, J 7.5 Hz, 2H de ArCH₂CH₂CO), 1.37 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.23 (3H, t, J 7.0 Hz, OCH₂CH₃); *m/z*: 337 [M+H-C₄H₈]⁺, 293 [M+H-CO₂-C₄H₈]⁺. Se disolvió el material bruto en diclorometano (10 ml). Cloruro de hidrógeno (0.80 ml de una solución 4 M en dioxano, 3.21 mmol, 5.0 equiv.). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 14 horas antes de añadir más solución de cloruro de hidrógeno (0.8 ml, 5.0 equiv.). Después de agitar durante 2 horas más, la reacción se concentró a presión reducida y se secó al vacío, obteniéndose un sólido marrón. El material bruto se usó sin purificación adicional; *m/z*: 293 [M+H]⁺.



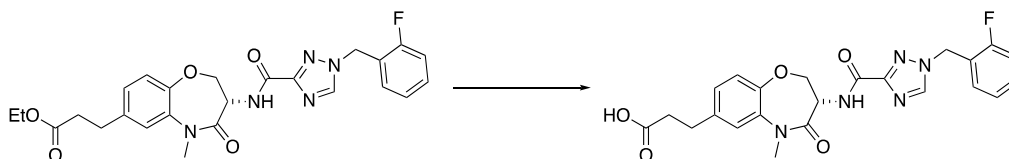
Síntesis de (S)-3-(3-(1-(2-fluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamido)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-il)propanoato de etilo:

Se añadió fluorobenciltriazol (0.116 g, 0.525 mmol, 1.1 equiv.) a una solución del (S)-3-(3-(1-(2-fluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamido)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-il)propanoato de etilo (0.140 g, 0.477 mmol, 1.0 equiv.) y diisopropiletilamina (0.154 g, 0.21 mmol, 2.5 equiv.) en dimetilformamida (5.0 equiv.). Se añadió HATU (0.199 g, 0.525 mmol, 1.1 equiv.), y la reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se repartió entre EtOAc (120 ml) y NaHCO₃-agua

(1:1, 120 ml). Las fases orgánicas se lavaron con salmuera (100 ml), agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. La cromatografía de columna (40→80 % de EtOAc-hexano) proporcionó el compuesto del título 0.138 mg) en forma de un sólido blanco; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.11 (1H, s, triazolH-5), 8.05 (1H, d, 7.0 Hz, NH), 7.38-7.30 (2H, m, 2H de $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 7.26-7.07 (6H, m, 2H de $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, oxobenzoxazapinaH-6, H-7, H-8, H-9), 5.42 (2H, s, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 5.08 (1H, dt, J 11.0, 7.5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4.75 (1H, dd, J 9.5, 7.5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4.24 (1H, dd, J 11.0, 9.5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 3.42 (3H, s, NCH_3); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 168.9, 160.6 (d, J 248.5 Hz), 158.3, 156.7, 150.1, 144.1 (d, J 2.0 Hz), 136.0, 131.1 (d, J 8.5 Hz), 130.9 (d, J 2.5 Hz), 127.6, 125.7, 124.9 (d, J Hz), 123.3, 123.1, 121.2 (d, J 14.0 Hz), 115.8 (d, J 21.5 Hz), 77.3, 49.2, 47.9 (d, J 4.0 Hz), 35.5; ^{19}F RMN (380 MHz, CDCl_3) δ -118.1; m/z : 518 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 496 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (observado $[\text{M}+\text{H}]^+$, 496.1991, $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{FN}_5\text{O}_5$ requiere $[\text{M}+\text{H}]^+$ 496.1973).

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

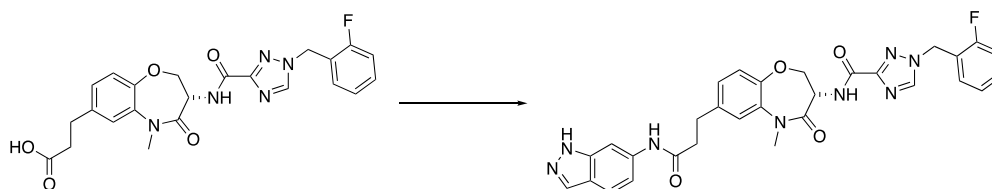
Ejemplo 4



Síntesis de ácido (S)-3-(3-(1-(2-fluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamido)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-il)propanoico: A una

solución de etiléster (0.103 g, 0.208 mmol, 1.0 equiv.) en tetrahidrofurano (3 ml), se añadió solución acuosa de hidróxido de litio (0.017 g, 0.416 mmol, 2.0 equiv. en 1 ml de agua). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas antes de repartirla entre EtOAc (80 ml) y NH₄Cl (80 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 60 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (80 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida. La cromatografía de columna (0→10 % de MeOH-CH₂Cl₂) proporcionó el compuesto del título 0.054 g, %) en forma de un sólido blanco; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.12 (1H, s, triazolH-5), 8.04 (1H, d, J 7.5 Hz, NH), 7.40-7.30 (2H, m, 2 x ArH), 7.16 (1H, dd, J 7.5, 1.0 Hz, 1 x ArH), 7.14-7.10 (2H, m, 2 x ArH), 7.07 (2H, m, 2 x ArH), 5.43 (2H, s, NCH₂C₆H₅F), 5.07 (1H, dt, J 11.0, 7.5 Hz, oxobenzoxazepinaH-3), 4.73 (1H, dd, J 9.5, 7.5 Hz, 1H de oxobenzoxazepinaH-2), 4.22 (1H, dd, J 11.0, 9.5 Hz, 1H de oxobenzoxazepinaH-2), 3.41 (3H, s, NCH₃), 2.96 (2H, t, J 7.5 Hz, 2H de ArCH₂CH₂CO), 2.70 (2H, t, J 7.5 Hz, 2H de ArCH₂CH₂CO); ¹⁹F RMN (CDCl₃) δ -118.1 (dd, J 16.5, 7.0 Hz); m/z: 468 [M+H]⁺ (observado [M+H]⁺, 468.1688, C₂₃H₂₂FN₅O₅ requiere [M+H]⁺ 468.1678).

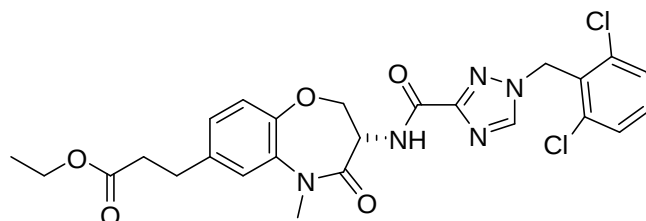
Ejemplo 5



Síntesis de (S)-N-(7-(3-((1H-indazol-6-il)amino)-3-oxopropil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1-(2-fluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida: Se enfrió una solución de ácido (S)-3-(3-(1-(2-fluorobenci)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamido)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-

tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-7-il)propanoico (0.049 g, 0.105 mmol, 1.0 equiv.) y 6-aminoindazol (0.017 g, 0.126 mmol, 1.2 equiv.) en dimetilformamida (10 ml) hasta 0 °C. Se añadió diisopropiletilamina (0.027 g, 0.036 ml, 0.210 mmol, 2.0 equiv.), seguida de HATU (0.048 g, 0.126 mmol, 1.2 equiv.) y la reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora y temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se repartió entre EtOAc (50 ml) y NaHCO₃ (50 ml). Las fases orgánicas se lavaron con salmuera (50 ml). La fase acuosa combinada se extrajo con EtOAc (20 ml). Las fases orgánicas combinados se lavaron con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida. La cromatografía de columna (0→10 % de MeOH-CH₂Cl₂) proporcionó el compuesto del título (0.xx g, %) en forma de un sólido blanco; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.12 (1H, s, triazolH-5), 8.00 (1H, d, J 7.5 Hz, NH), 7.94 (1H, d, J 0.5 Hz, indazolH-3), 7.90 (1H, s, NH), 7.83 (1H, m, indazolH-7), 7.57 (1H, d, J 9.0 Hz, indazolH-4), 7.37-7.30 (2H, m, 2H de C₆H₄F), 7.13 (1H, td, J 7.5, 1.0 Hz, 1H de C₆H₄F), 7.09-7.00 (5H, m, indazolH-5, 1H de C₆H₄F, oxobenzoxazepinaH-6, H-7, H-9), 5.40 (2H, s, NCH₂C₆H₄F), 5.02 (1H, td, J 11.5, 7.5 Hz, oxobenzoxazepinaH-3), 4.63 (1H, dd, J 9.5, 7.5 Hz, 1H de oxobenzoxazepinaH-2), 4.23 (1H, dd, J 11.5, 9.5 Hz, 1H de oxobenzoxazepinaH-2), 3.29 (3H, s, NCH₃), 3.03 (2H, t, J 7.0 Hz, ArCH₂CH₂CON), 2.68 (2H, m, ArCH₂CH₂CON); ¹³C RMN (CDCl₃) δ 170.6, 168.7, 160.7 (d, J 248.5 Hz), 158.8, 156.4, 148.4, 144.4, 140.6, 138.5, 136.3, 135.9, 134.3, 131.2 (d, J 8.5 Hz), 131.0 (d, J 3.0 Hz), 127.5, 124.9 (d, J 4.0 Hz), 123.4, 122.9, 121.1, 121.0, 120.3, 115.8 (d, J 20.5 Hz), 115.3, 101.1, 77.2, 49.1, 48.0 (d, J 4.0 Hz), 39.3, 35.3, 31.1; ¹⁹F RMN (CDCl₃) δ -118.0; *m/z*: 583 [M+H]⁺ (observado [M+H]⁺, 583.2205, C₃₀H₂₇FN₈O₄ requiere [M+H]⁺ 583.2212).

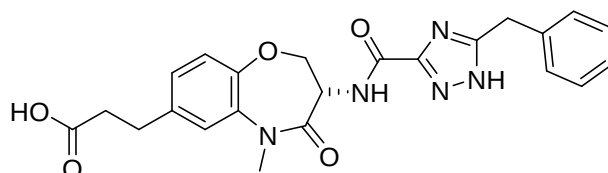
Ejemplo 6



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

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.02 (1H, d, J 7.0 Hz, NH), 7.96 (1H, s, triazolH-5), 7.42 (2H, m, 2 x ArH), 7.32 (1H, dd, J 9.0, 7.0 Hz, 1 x ArH), 7.10 (1H, m, 1 x ArH), 7.06 (2H, dd, J 6.0, 2.0 Hz, 2 x ArH), 5.70 (2H, s, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{Cl}_2$), 5.07 (1H, dt, J 11.0, 7.5 Hz, oxobenzoxazepinaH-3), 4.74 (1H, dd, J 9.5, 7.5 Hz, 1H de oxobenzoxazepinaH-2), 4.21 (1H, dd, J 11.0, 9.5 Hz, 1H de oxobenzoxazepinaH-2), 4.14 (2H, c, J 7.0 Hz, OCH_2CH_3), 3.41 (3H, s, NCH_3), 2.95 (2H, t, J 7.5 Hz, 2H de $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 2.63 (2H, t, J 7.5 Hz, 2H de $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 1.24 (3H, t, J 7.0 Hz, OCH_2CH_3); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 172.5, 168.9, 158.3, 156.5, 148.4, 143.9, 138.4, 136.9, 135.8, 131.4, 129.1, 128.9, 127.5, 123.2, 122.9, 77.2, 60.6, 49.4, 49.3, 35.7, 35.5, 30.3, 14.2; m/z : 548, 546 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (observado $[\text{M}+\text{H}]^+$, 546.1291, $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_5$ requiere $[\text{M}+\text{H}]^+$ 546.1306).

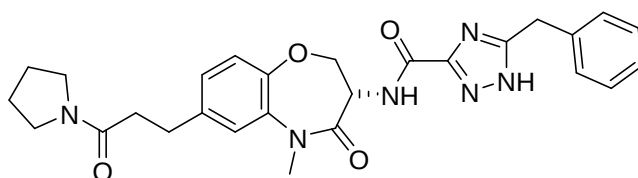
Ejemplo 7



ácido (S)-3-(3-(5-bencil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamido)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-il)propanoico: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.13 (1H, d, J 7.5 Hz, NH), 7.32-7.22 (5H, m, 5 x ArH), 7.08-7.06 (3H, m, 3 x ArH), 4.97 (1H, dt, J 11.0, 7.5 Hz, oxobenzoxazapinaH-

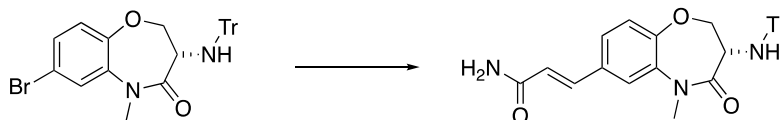
3), 4.62 (1H, dd, J 9.5, 7.5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4.24 (1H, dd, J 11.0, 9.5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4.13 (2H, s, CH₂C₆H₅), 3.38 (3H, s, NCH₃), 2.94 (2H, m, 2H de ArCH₂CH₂CO₂H), 2.70 (2H, m, 2H de ArCH₂CH₂CO₂H), ; ¹⁹F RMN (CDCl₃) δ -118.1; m/z: 450 [M+H]⁺ (observado [M+H]⁺, 450.1760, C₂₃H₂₃N₅O₅ requiere [M+H]⁺ 450.1772).

Ejemplo 8



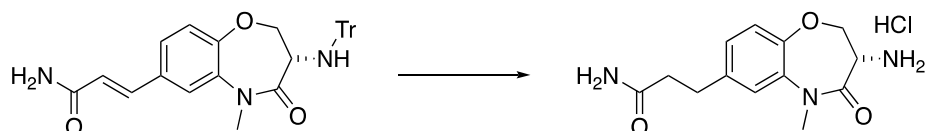
(S)-5-bencil-N-(5-metil-4-oxo-7-(3-oxo-3-(pirrolidin-1-il)propil)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (1H, d, J 7.5 Hz, NH), 7.29-7.21 (5H, m, 5 x ArH), 7.10-7.07 (3H, m, 3 x ArH), 5.05 (1H, dt, J 11.0, 7.5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4.66 (1H, dd, J 9.5, 7.5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4.22 (1H, dd, J 11.0, 9.5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4.15 (2H, s, CH₂Ph), 3.45 (2H, t, J 7.0 Hz, 2H de pirrolidina), 3.38 (3H, s, NCH₃), 3.35 (2H, m, 2H de pirrolidina), 2.97 (2H, t, J 7.5 Hz, 2H de ArCH₂CH₂CO), 2.57 (2H, t, J 7.5 Hz, 2H de ArCH₂CH₂CO), 1.92 (2H, m, 2H de pirrolidina), 1.83 (2H, m, 2H de pirrolidina); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 170.4, 168.9, 158.5, 148.2, 139.5, 135.9, 135.7, 128.9, 128.8, 127.6, 127.1, 123.5, 122.7, 77.1, 49.2, 46.6, 45.8, 36.6, 35.5, 33.2, 30.4, 26.0, 24.4; m/z: 503 [M+H]⁺ (observado [M+H]⁺, 503.2403, C₂₇H₃₀N₆O₄ requiere [M+H]⁺ 503.2401).

Ejemplo 9



Síntesis de (S,E)-3-(5-metil-4-oxo-3-(tritolamino)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-il)acrilamida:

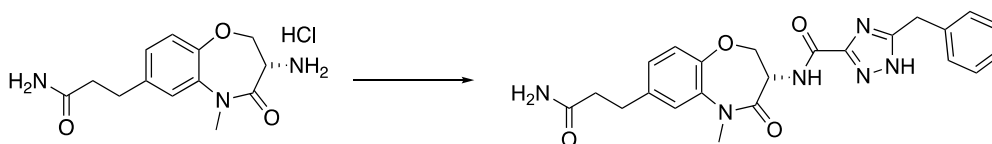
A una mezcla de la bromooxobenzoxazapina (0.300 g, 0.586 mmol, 1.0 equiv.) y acrilamida (0.062 g, 0.879 mmol, 1.5 equiv.), se añadió dimetilformamida (5 ml), y la mezcla se desgasificó burbujeando argón durante cinco minutos. Se añadió trietilamina (0.178 g, 0.24 ml, 1.758 mmol, 3.0 equiv.), seguida de X-PhosPd G2 (0.046 g, 0.059 mmol, 0.1 equiv.), y la reacción se selló y se calentó hasta 120 °C en el microondas durante 1 hora. La reacción se repartió entre EtOAc (100 ml) y NaHCO₃ (100 ml). Las fases orgánicas se lavaron con salmuera (80 ml), agua (100 ml) y salmuera (80 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida. La MPLC (0→10 % de MeOH-CH₂Cl₂) proporcionó el *compuesto del título* (0.267 g, 91 %) en forma de un sólido amarillo pálido; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.55 (1H, d, J 15.5 Hz, ArCH=CHCO), 7.39-7.36 (7H, m, 6H de C(C₆H₅)₃, oxobenzoxazapinaH-8), 7.25-7.13 (9H, m, 9H de C(C₆H₅)₃), 7.01 (1H, d, J 8.5 Hz, oxobenzoxazepinaH-9), 6.97 (1H, d, J 2.0 Hz, oxobenzoxazepinaH-6), 6.39 (1H, d, J 15.5 Hz, ArCH=CHCO), 5.95 (2H, s a, NH₂), 4.51 (1H, dd, J 9.5, 7.0 Hz, 1H de oxobenzoxazepinaH-2), 4.39 (1H, dd, J 11.5, 9.5 Hz, 1H de oxobenzoxazepinaH-2), 3.54 (1H, dt, J 11.5, 7.5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 3.31 (1H, d, J 8.5 Hz, NH), 2.94 (3H, s, NCH₃); m/z: 526 [M+Na]⁺, 243 [C(C₆H₅)₃]⁺.



Síntesis de (S)-3-(3-amino-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-

tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-il)propanamida: Se purgó una solución de la carboxamida α,β-insaturada (0.267 g, 0.532 mmol, 1.0 equiv.) en acetato de etilo-metanol (5:2.7 ml) con nitrógeno, y se añadió paladio sobre carbono

(0.100 g). La reacción se purgó con hidrógeno y se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 2 horas. La reacción se purgó con nitrógeno y se filtró a través de celite, eluyendo con EtOAc (30 ml). El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en dioxano (5 ml) y se añadió cloruro de hidrógeno (0.66 ml de una solución 4 M en dioxano, 2.659 mmol, 5.0 equiv.). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas y se formó un sólido blanco. La reacción se concentró a sequedad y se usó sin purificación; m/z : 265 $[M+H]^+$.

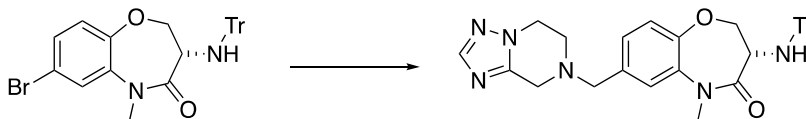


Síntesis de (S)-N-(7-(3-amino-3-oxopropil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-bencil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida:

A una mezcla del clorhidrato de aminooxobenzoxazapina (0.134 mmol, 1.0 equiv.) y el ácido benciltriazol-carboxílico (0.033 g, 0.161 mmol, 1.2 equiv.) en dimetilformamida (1.0 ml), se añadió diisopropiletilamina (0.043 g, 0.058 ml, 0.335 mmol, 2.5 equiv.), seguida de HATU (0.102 g, 0.268 mmol, 2.0 equiv.). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y se repartió entre EtOAc-CH₂Cl₂ (5:1, 60 ml) y agua (60 ml). Las fases orgánicas se lavaron con salmuera (50 ml), agua (60 ml) y salmuera (50 ml). Las fases orgánicas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida. La MPLC (0→10 % MeOH-CH₂Cl₂) proporcionó el *compuesto del título* en forma de un sólido blanco; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (1H, d, J 7.5 Hz, NH), 7.36-7.28 (5H, m, 5 x ArH), 7.11-7.06 (3H, m, 3 x ArH), 5.44 (2H, s a, CONH₂), 5.02 (1H, dt, J 11.0, 7.5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4.68 (1H, dd, J 9.5, 7.5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4.24 (1H, dd, J 11.0, 9.5 Hz, 1H de

oxobenzoxazapinaH-2), 4.17 (2H, s, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 3.41 (3H, s, NCH_3), 2.99 (2H, t, J 7.5 Hz, 2H de $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 2.54 (2H, t, J 7.5 Hz, 2H de $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{CO}$); m/z : 449 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

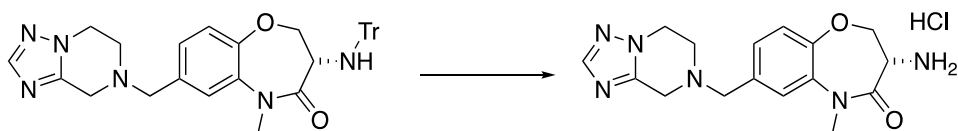
Ejemplo 10



Formación de (S)-7-((5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-7(8H)-il)metil)-5-metil-3-(tritolamino)-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]oxazepin-4(5H)-ona: Se añadieron dioxano (4 ml) y agua (2 ml) a una mezcla de la bromobenzoxazapina (0.270 g, 0.527 mmol, 1.0 equiv.), 7-((trifluoro- λ^4 -boranil)metil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina, sal de potasio (0.180 g, 0.738 mmol, 1.4 equiv.) y carbonato de cesio (0.515 g, 1.581 mmol, 3.0 equiv.). La reacción se desgasificó mediante burbujeo de argón durante diez minutos. Se añadió X-PhosPd G2 (0.021 g, 0.026 mmol, 0.05 equiv.), y la reacción se selló y se calentó en el microondas a 140 °C durante 45 minutos. La reacción se repartió entre EtOAc (80 ml) y NaHCO_3 (80 ml). Las fases orgánicas se lavaron con salmuera (80 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. La MPLC (0→10 % de MeOH [2M NH_3]- CH_2Cl_2) proporcionó el compuesto del título (0.255 g, %) en forma de un aceite amarillo; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.88 (1H, s, triazolH-3), 7.38-7.35 (6H, m, 6H de $\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$), 7.21-7.11 (9H, m, 9H de $\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$), 7.02 (1H, dd, J 8.0, 2.0 Hz, oxobenzoxazapinaH-8), 6.97 (1H, d, J 8.0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 6.87 (1H, d, J 2.0 Hz, oxobenzoxazapinaH-6), 4.50 (1H, dd, J 10.0, 7.5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4.36 (1H, dd, J 11.5, 10.0 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4.16 (2H, t, J 5.5 Hz, 2H de $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.82 (2H, s, ArCH_2N o NCH_2CN), 3.69 (2H, s,

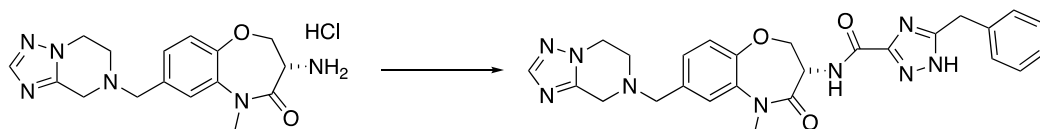
ArCH₂N o NCH₂CN), 3.51 (1H, dd, J 11.5, 7.5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 2.91 (2H, t, J 5.5 Hz, 2H de ArCH₂CH₂N), 2.88 (3H, s, NCH₃); *m/z*: 593 [M+Na]⁺, 243 [C(C₆H₅)₃]⁺.

5



Desprotección del grupo tritilo: A una solución de la *terc*-butiloxicarbonilpiperidina (0.255 g, 0.447 mmol, 1.0 equiv.) en diclorometano (4.0 ml), se añadió cloruro de hidrógeno (0.56 ml de una solución 4 M en dioxano, 2.237 mmol, 5.0 equiv.). Se formó un precipitado de color blanco. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La reacción se concentró a sequedad y se usó sin purificación; *m/z*: 329 [M+H]⁺.

15



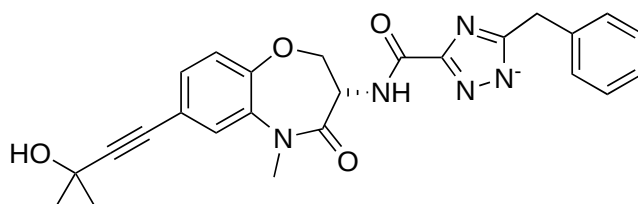
Formación de (S)-5-bencil-N-(7-((5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-7(8H)-il)metil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida: A una solución del clorhidrato de aminooxobenzoxazapina (0.377 mmol, 1.0 equiv.) y ácido benciltriazol carboxílico (0.077 g, 0.377 mmol, 1.0 equiv.) en dimetilformamida (4.0 ml), se añadió diisopropiletilamina (0.122 g, 0.16 ml, 0.943 mmol, 2.5 equiv.). La reacción se enfrió hasta 0 °C y se añadió HATU (0.143 g, 0.377 mmol, 1.0 equiv.). La reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas y a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se repartió entre EtOAc-CH₂Cl₂ (9:1, 60 ml) y NaHCO₃-agua (1:1, 60 ml). Las fases orgánicas se lavaron con salmuera (60 ml). La fase acuosa combinada se volvió a extraer con EtOAc (30 ml). Las fases

25

30

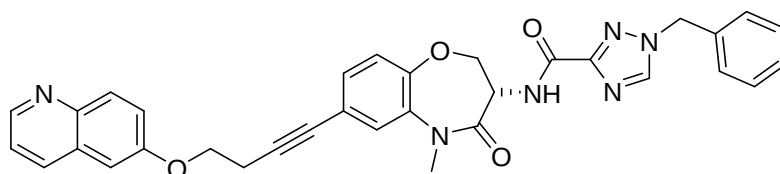
orgánicas combinados se lavaron con agua (90 ml) y salmuera (90 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. La MPLC (0→8 % de $\text{MeOH-CH}_2\text{Cl}_2$) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido blanco; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.90 (1H, m a, NH), 7.75 (1H, s, triazolH-3), 7.29-7.21 (7H, m, 7 x ArH), 7.16 (1H, d, J 8.0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 5.10 (1H, oxobenzoxazapinaH-3), 4.74 (1H, dd, J 9.5, 7.5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4.28 (1H, t, 10.0 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4.21 (2H, t, J 5.5 Hz, 2H de $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 4.15 (2H, s, $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 3.84, 3.78 (2H, 2d sistema AB, J 15.5 Hz, ArCH_2N o NCH_2C), 3.77, 3.73 (2H, 2d sistema AB, J 13.5 Hz, ArCH_2N o NCH_2C), 3.40 (3H, s, NCH_3), 3.02 (2H, t, J 5.5 Hz, 2H de $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); m/z : 514 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (observado $[\text{M}+\text{H}]^+$, 514.2324, $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_9\text{O}_3$ requiere $[\text{M}+\text{H}]^+$ 514.2310).

A continuación, se describen realizaciones de compuestos ilustrativos adicionales.



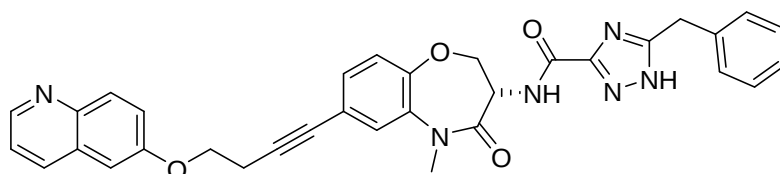
(S)- 5-bencil-3-((7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-il-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)carbamoil)-1,2,4-triazol-1-ida

^1H RMN (400 MHz, D_6DMSO) δ 7.83 (1H, d, J 8.0 Hz, NH), 7.45 (1H, d, J 2.0 Hz, oxobenzoxazapinaH-6), 7.25 (1H, dd, J 8.0, 2.0 Hz, oxobenzoxazapinaH-8), 7.20-7.15 (5H, m, oxobenzoxazapinaH-9, 4H de C_6H_5), 7.09-7.04 (1H, m, 1H de C_6H_5), 5.47 (1H, s a, OH), 4.81-4.74 (1H, m, oxobenzoxazapinaH-3), 4.39-4.36 (2H, m, 2H de oxobenzoxazapinaH-2), 3.84 (2H, s, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 3.28 (3H, s, NCH_3), 1.44 (6H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$); m/z : 442 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



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

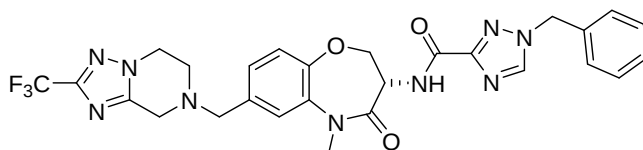
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.76 (1H, dd, J 4.0, 1.5 Hz, quinolinaH-2), 8.03 (2H, m, NH, quinolinaH-4), 8.01 (1H, d, J 9.5 Hz, quinolinaH-8), 7.99 (1H, s, triazolH-5), 7.40 (1H, dd, J 9.0, 3.0 Hz, quinolinaH-7), 7.37-7.7.33 (4H, m, 4H de C_6H_5 , oxobenzoxazapinaH-6, H-8), 7.28-7.24 (3H, m, 3H de C_6H_5 , oxobenzoxazapinaH-6, H-8), 7.12 (1H, d, J 2.5 Hz, quinolinaH-5), 7.10 (1H, d, J 8.0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 5.36 (2H, s, $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 5.06 (1H, dt, J 11.0, 7.5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4.75 (1H, dd, J 10.0, 7.5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4.30 (2H, t, J 7.0 Hz, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 4.24 (1H, dd, J 11.0, 10.0 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 3.39 (3H, s, NCH_3), 2.98 (2H, t, J 7.0 Hz, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); m/z : 573 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (observado $[\text{M}+\text{H}]^+$, 573.2244, $\text{C}_{33}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_4$ requiere $[\text{M}+\text{H}]^+$ 573.2245).



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

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.73 (1H, dd, J 4.0, 1.5 Hz, quinolinaH-2), 8.05 (2H, m, NH, quinolinaH-4), 8.00 (1H, d, J 9.5 Hz, quinolinaH-8), 7.40 (1H, dd, J 9.5, 3.0 Hz, quinolinaH-7), 7.34 (1H, m, quinolinaH-3), 7.25 (1H, dd, J 8.0, 2.0 Hz, oxobenzoxazapinaH-8), 7.25-7.20 (6H, m, C_6H_5 , oxobenzoxazapinaH-7), 7.11 (1H, d, J 3.0 Hz, quinolinaH-5),

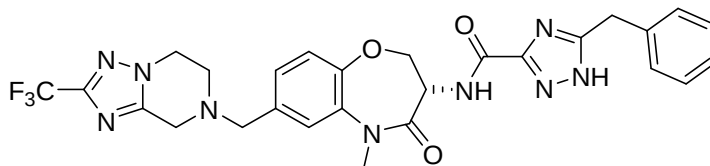
7.09 (1H, d, J 8.0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 5.02 (1H, dt, J 11.0, 7.5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4.67 (1H, dd, J 9.5, 7.5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4.29 (2H, t, J 7.0 Hz, CCH₂CH₂O), 4.26 (1H, dd, J 11.0, 10.0 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4.14 (2H, s, CH₂C₆H₅), 3.37 (3H, s, NCH₃), 2.98 (2H, t, J 7.0 Hz, CCH₂CH₂O); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 168.7, 156.6, 149.7, 148.0, 144.3, 136.0, 134.9, 131.0, 130.8, 129.2, 128.8 (2C), 128.6, 127.1, 126.5, 123.1, 122.4, 121.4, 121.0, 106.3, 86.6, 80.7, 77.2, 66.2, 49.1, 35.4, 33.4, 20.4, ; m/z: 573 [M+H]⁺ (observado [M+H]⁺, 573.2262, C₃₃H₂₈N₆O₄ requiere [M+H]⁺ 573.2245).



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

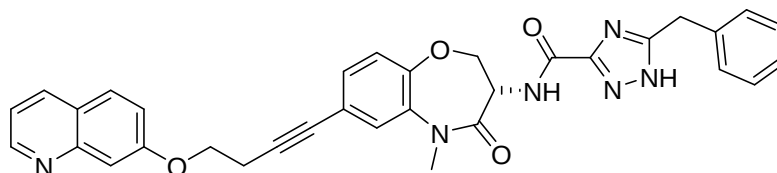
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (1H, d, J 7.5 Hz, NH), 8.00 (1H, s, triazolH-5), 7.38-7.33 (3H, m, 3H de C₆H₅), 7.27-7.24 (2H, m, 2H de C₆H₅), 7.19 (2H, m, oxobenzoxazapinaH-6, H-8), 7.15 (1H, d, J 8.0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 5.35 (2H, s, NCH₂C₆H₅), 5.09 (1H, dt, J 11.0, 7.5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4.73 (1H, dd, J 9.5, 7.5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4.26-4.21 (3H, m, 1H de oxobenzoxazapinaH-2, 2H de NCH₂CH₂N), 3.87 (2H, s, 2H de ArCH₂NCH₂C), 3.75 (2H, s, 2H de ArCH₂NCH₂C), 3.40 (3H, s, NCH₃), 3.01 (2H, td, J 5.0, 1.5 Hz, 2H de NCH₂CH₂N); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 168.8, 158.4, 156.6, 153.5 (c, J 39.5 Hz), 152.2, 149.6, 143.9, 136.4, 134.5, 133.7, 129.2, 129.0, 128.2, 127.8, 123.4, 123.3, 119.2 (c, J 270.5 Hz), 77.2, 60.6, 54.3, 50.7, 49.2, 48.4, 47.1, 35.6; ¹⁹F RMN (380

MHz, CDCl₃) δ -65.4 m/z : 582 [M+H]⁺ (observado [M+H]⁺, 582.2188, C₂₇H₂₆F₃N₉O₃ requiere [M+H]⁺ 582.2183).



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

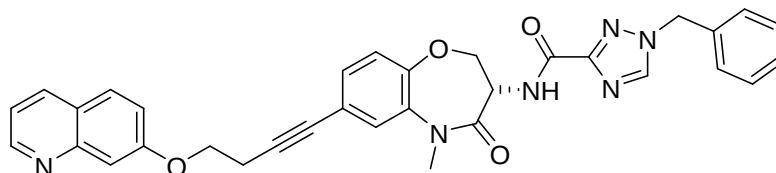
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (1H, d, J 7.5 Hz, NH), 7.27-7.21 (6H, m, C₆H₅, oxobenzoxazapinaH-8), 7.21 (1H, dd, J 7.5, 2.0 Hz, oxobenzoxazapinaH-8), 7.15 (1H, d, J 8.0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 5.07 (1H, dt, J 11.0, 7.5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4.69 (1H, dd, J 9.5, 7.5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4.29-4.23 (3H, m, 1H de oxobenzoxazapinaH-2, 2H de NCH₂CH₂N), 4.12 (2H, s, CH₂C₆H₅), 3.86 (2H, s, 2H de ArCH₂NCH₂C), 3.76 (2H, s, 2H de ArCH₂NCH₂C), 3.39 (3H, s, NCH₃), 3.03 (2H, t, J 5.5 Hz, 2H de NCH₂CH₂N); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 168.8, 158.7, 153.4 (c, J 39.5 Hz), 152.2, 149.6, 136.3, 135.7, 134.6, 128.8, 128.7, 127.9, 127.1, 123.4, 123.2, 123.1, 119.2 (c, J 269.5 Hz), 77.1, 60.7, 50.4, 49.4, 48.6, 47.1, 35.6, 33.0; ¹⁹F RMN (380 MHz, CDCl₃) δ -65.3 m/z : 582 [M+H]⁺ (observado [M+H]⁺, 582.2167, C₂₇H₂₆F₃N₉O₃ requiere [M+H]⁺ 582.2183).



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

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.75 (1H, dd, J 4.5, 2.0 Hz, quinolinaH-2), 8.09-8.06 (2H, m, NH, quinolinaH-4), 7.70

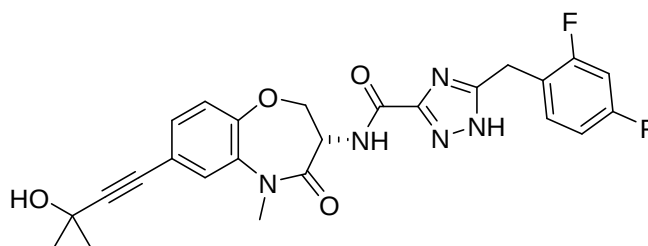
(1H, d, J 9.0 Hz, quinolinaH-5), 7.50 (1H, d, J 2.5 Hz, quinolinaH-8), 7.27-7.17 (9H, m, quinolinaH-3, H-6, oxobenzoxazapinaH-6, H-8, C₆H₅), 7.07 (1H, d, J 8.5 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 5.00 (1H, dt, J 11.0, 7.5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4.66 (1H, dd, J 9.5, 7.5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4.31 (2H, td, J 7.0, 2.5 Hz, OCH₂CH₂C), 4.24 (1H, dd, J 11.0, 9.5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4.13 (2H, s, CH₂C₆H₅), 3.36 (3H, s, NCH₃), 2.97 (2H, t, J 7.0 Hz, OCH₂CH₂C); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 168.7, 159.6, 158.6, 150.3, 149.6, 149.5, 136.0 (2C), 135.9, 131.0, 128.9, 128.8, 128.7, 127.0, 126.5, 123.7, 123.0, 121.0, 120.1, 119.1, 107.9, 86.8, 80.6, 77.2, 66.1, 49.2, 35.5, 33.2, 20.3; m/z: 573 [M+H]⁺ (observado [M+H]⁺, 573.2269, C₃₃H₂₈N₆O₄ requiere [M+H]⁺ 573.2245).



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

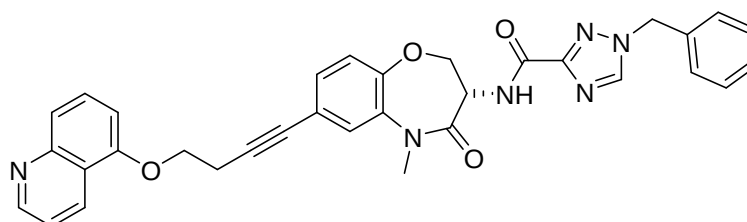
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.20 (1H, dd, J 4.5, 2.0 Hz, quinolinaH-2), 8.06 (1H, dd, J 8.0, 1.5 Hz, quinolinaH-4), 8.03 (1H, d, J 7.0 Hz, NH), 7.99 (1H, s, triazolH-5), 7.70 (1H, d, J 9.0 Hz, quinolinaH-5), 7.45 (1H, d, J 2.5 Hz, quinolinaH-8), 7.37-7.33 (3H, m, 3H de C₆H₅, oxobenzoxazapinaH-6), 7.27-7.22 (6H, m, quinolinaH-6, H-3, oxobenzoxazapinaH-8, 3H de C₆H₅, oxobenzoxazapinaH-6), 7.09 (1H, dd, J 8.0, 0.5 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 5.35 (2H, s, NCH₂C₆H₅), 5.06 (1H, dt, J 11.0, 7.5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4.75 (1H, dd, J 9.5, 7.5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4.33 (2H, t, J 7.0 Hz, OCH₂CH₂C), 4.23 (1H, dd, J 9.5, 7.5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 3.39 (3H, s, NCH₃),

2.98 (2H, t, J 7.0 Hz, OCH₂CH₂C); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 168.8, 159.4, 158.4, 156.6, 150.6, 149.8, 149.7, 143.9, 135.9, 135.7, 133.7, 130.9, 129.2, 128.9, 128.2, 126.5, 123.7, 123.1, 121.0, 119.9, 119.1, 108.2, 86.6, 80.7, 77.1, 66.1, 54.3, 49.1, 38.6, 35.5, 20.3; m/z: 573 [M+H]⁺ (observado [M+H]⁺, 573.2249, C₃₃H₂₈N₆O₄ requiere [M+H]⁺ 573.2245).



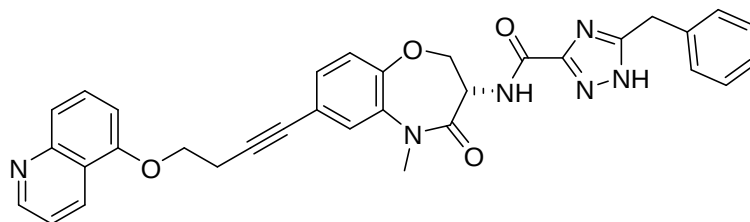
(S)-5-(2,4-difluorobencil)-N-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-il)-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (1H, d, J 7.5 Hz, NH), 7.27-7.20 (3H, m, oxobenzoxazapinaH-6, H-8, 1H de C₆H₃F₂), 7.10 (1H, d, J 9.0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 6.82-6.74 (2H, m, 2H de C₆H₃F₂), 4.99 (1H, dt, J 11.0, 7.5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4.66 (1H, dd, J 10.0, 7.5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4.27 (1H, dd, J 11.0, 10.0 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4.12 (2H, s, CH₂C₆H₃F₂), 3.39 (3H, s, NCH₃), 1.61 (6H, s, C(CH₃)₂OH); ¹⁹F RMN (380 MHz, CDCl₃) δ -111.2; -113.2; m/z: 478 [M+H-H₂O]⁺ (observado [M+H]⁺, 496.1795, C₂₅H₂₃F₂N₅O₄ requiere [M+H]⁺ 496.1791).



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

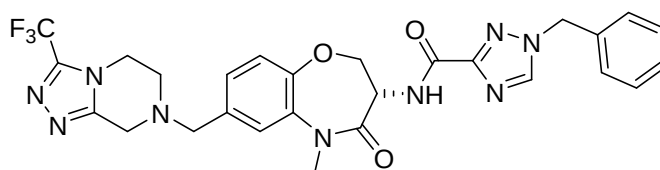
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.89 (1H, dd, J 4.0, 2.0 Hz, quinolinaH-2), 8.63 (1H, ddd, J 8.5, 2.0, 1.0 Hz, quinolinaH-4), 8.02 (1H, d, J 7.5 Hz, NH), 7.99 (1H, s, triazolH-5), 7.70 (1H, d, J 8.5 Hz, quinolinaH-8), 7.59 (1H, dd, J 8.5, 7.5 Hz, quinolinaH-7), 7.38-7.33 (4H, m, quinolinaH-3, 3H de C₆H₅, oxobenzoxazapinaH-6), 7.26-7.22 (4H, m, oxobenzoxazapinaH-8, 3H de C₆H₅, oxobenzoxazapinaH-6), 7.09 (1H, d, J 8.0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 6.89 (1H, dd, J 7.5, 0.5 Hz, quinolinaH-6), 5.35 (2H, s, NCH₂C₆H₅), 5.06 (1H, dt, J 11.0, 7.5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4.73 (1H, dd, J 10.0, 7.5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4.35 (2H, t, J 7.0 Hz, OCH₂CH₂C), 4.24 (1H, dd, J 11.0, 10.0 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 3.37 (3H, s, NCH₃), 3.03 (2H, t, J 7.0 Hz, OCH₂CH₂C); m/z: 573 [M+H]⁺ (observado [M+H]⁺, 573.2251, C₃₃H₂₈N₆O₄ requiere [M+H]⁺ 573.2245).



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

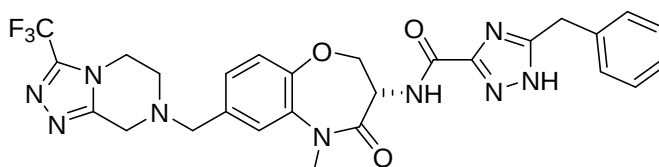
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.85 (1H, dd, J 4.0, 2.0 Hz, quinolinaH-2), 8.64 (1H, ddd, J 8.5, 2.0, 1.0 Hz, quinolinaH-4), 8.07 (1H, d, J 7.5 Hz, NH), 7.69 (1H, d, J 8.5 Hz, quinolinaH-8), 7.59 (1H, dd, J 8.5, 7.5 Hz, quinolinaH-3), 7.26-7.17 (7H, m, C₆H₅, oxobenzoxazapinaH-6, H-8), 7.08 (1H, d, J 8.0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 6.90 (1H, dd, J 8.0, 0.5 Hz, quinolinaH-6), 5.02 (1H, dt, J

11.0, 7.5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4.66 (1H, dd, J 9.5, 7.5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4.36 (2H, t, J 7.0 Hz, OCH₂CH₂C), 4.25 (1H, dd, J 11.0, 10.0 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4.13 (2H, s, CH₂C₆H₅), 3.36 (3H, s, NCH₃), 3.04 (2H, t, J 7.0 Hz, OCH₂CH₂C); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 168.7, 158.5, 153.9, 150.6, 149.7, 148.9, 136.0, 131.0, 130.9, 129.4, 128.8, 128.7, 127.0, 126.5, 123.1, 121.8, 121.0, 120.9, 120.3, 105.4, 86.7, 80.7, 77.2, 49.1, 35.5, 33.2, 20.5; m/z: 573 [M+H]⁺ (observado [M+H]⁺, 573.2266, C₃₃H₂₈N₆O₄ requiere [M+H]⁺ 573.2245).



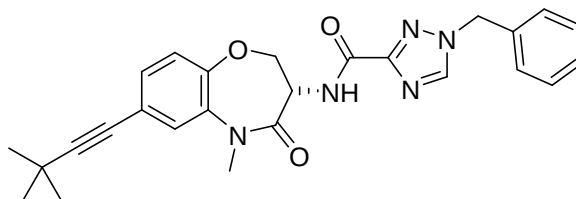
(S)-1-bencil-N-(5-metil-4-oxo-7-((3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (1H, d, J 7.5 Hz, NH), 8.02 (1H, s, triazolH-5), 7.39-7.35 (3H, m, 3 x ArH), 7.29-7.7.26 (2H, m, 2 x ArH), 7.20 (2H, m, 2 x ArH), 7.17 (1H, d, J 8.0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 5.38 (2H, s, NCH₂C₆H₅), 5.12 (1H, dt, J 11.0, 7.5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4.76 (1H, dd, J 9.5, 7.5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4.26 (1H, dd, J 11.0, 10.0 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4.15 (2H, t, J 5.5 Hz, 2H de NCH₂CH₂N), 3.98, 3.93 (2H, 2d sistema AB, J 15.5 Hz, 2H de ArCH₂NCH₂), 3.76 (2H, s, 2H de ArCH₂NCH₂), 3.42 (3H, s, NCH₃), 2.96 (2H, dt, J 4.0, 5.5 Hz, 2H de NCH₂CH₂N); ¹⁹F RMN (380 MHz, CDCl₃) δ -63.2; m/z: 582 [M+H]⁺ (observado [M+H]⁺, 582.2173, C₂₇H₂₆F₃N₉O₃ requiere [M+H]⁺ 582.2183).



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

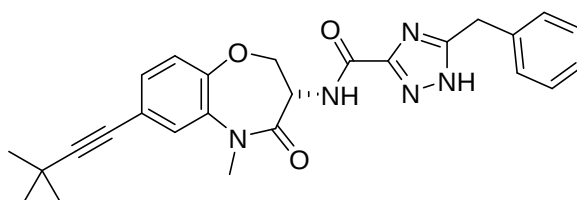
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.01 (1H, d, J 7.0 Hz, NH), 7.27-7.19 (7H, m, C_6H_5 , oxobenzoxazapinaH-6, H-8), 7.16 (1H, d, J 8.0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 5.09 (1H, dt, J 10.5, 7.5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4.70 (1H, dd, J 10.0, 7.5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4.28 (1H, dd, J 10.5, 10.0 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4.14 (4H, m, 2H de $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2H de $\text{ArCH}_2\text{NCH}_2$ o $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 3.93 (2H, s, 2H de $\text{ArCH}_2\text{NCH}_2$ o $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 3.78, 3.74 (2H, 2d sistema AB, J 13.5 Hz, 2H de $\text{ArCH}_2\text{NCH}_2$), 3.40 (3H, s, NCH_3), 2.97 (2H, t, J 5.5 Hz, 2H de $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 168.8, 158.6, 152.0, 149.6, 143.4 (c, J 40.0 Hz), 136.4, 135.8, 134.3, 128.8, 128.7, 127.9, 127.1, 126.9, 123.4, 123.2, 118.3 (c, J 270.5 Hz), 77.2, 60.8, 49.5, 49.4, 43.6, 35.6, 33.1; ^{19}F RMN (380 MHz, CDCl_3) δ -63.2; m/z : 582 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (observado $[\text{M}+\text{H}]^+$, 582.2208, $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_9\text{O}_3$ requiere $[\text{M}+\text{H}]^+$ 582.2183).



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

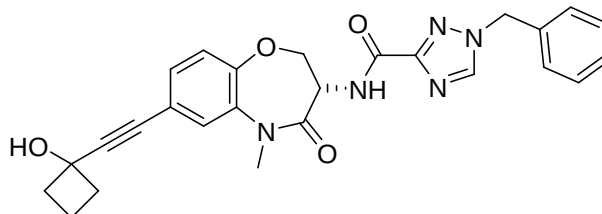
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.04 (1H, d, J 7.0 Hz, NH), 8.01 (1H, s, triazolH-5), 7.40-7.36 (3H, m, 3H de C_6H_5), 7.29-7.23 (4H, m, 2H de C_6H_5 , oxobenzoxazapinaH-6, H-8), 7.09

(1H, d, J 9.0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 5.38 (2H, s, NCH₂C₆H₅), 5.06 (1H, dt, J 11.0, 7.5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4.76 (1H, dd, J 10.0, 7.5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4.24 (1H, dd, J 11.0, 10.0 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 3.40 (3H, s, NCH₃), 1.32 (9H, s, C(CH₃)₃); *m/z*: 458 [M+H]⁺ (observado [M+H]⁺, 458.2205, C₂₆H₂₇N₅O₃ requiere [M+H]⁺ 458.2187).



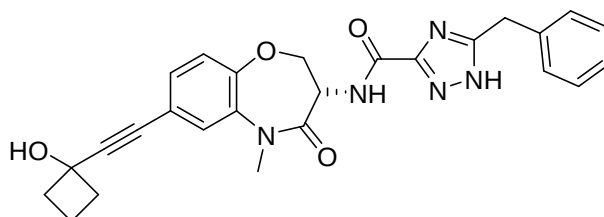
(S)-5-bencil-N-(7-(3,3-dimetilbut-1-il-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (1H, d, J 7.5 Hz, NH), 7.26-7.21 (7H, m, C₆H₅, oxobenzoxazapinaH-6, H-8), 7.07 (1H, d, J 9.0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 5.02 (1H, dt, J 11.0, 7.5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4.66 (1H, dd, J 11.0, 10.0 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4.26 (1H, dd, J Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4.15 (2H, s, CH₂C₆H₅), 3.40 (3H, s, NCH₃), 1.32 (9H, s, C(CH₃)₃); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 168.7, 158.5, 149.2, 135.9, 135.8, 130.9, 128.8, 128.7, 127.0, 126.4, 122.8, 121.8, 99.4, 77.6, 77.2, 49.1, 35.5, 33.2, 30.9, 27.9; *m/z*: 458 [M+H]⁺ (observado [M+H]⁺, 458.2200, C₂₆H₂₇N₅O₃ requiere [M+H]⁺ 458.2187).



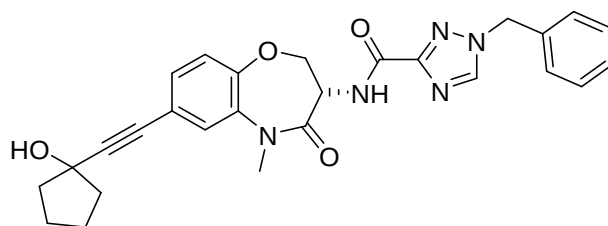
(S)-1-bencil-N-(7-((1-hidroxiciclobutil)etnil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (1H, d, J 7.5 Hz, NH), 7.99 (1H, s, triazolH-5), 7.38-7.34 (3H, m, 3H de C₆H₅), 7.29-7.25 (4H, m, 2H de C₆H₅, oxobenzoxazapinaH-6, H-8), 7.11 (1H, d, J 9.0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 5.36 (2H, s, NCH₂C₆H₅), 5.06 (1H, dt, J 11.0, 7.5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4.75 (1H, dd, J 9.5, 7.5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4.25 (1H, dd, J 11.0, 9.5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 3.40 (3H, s, NCH₃), 2.55-2.49 (2H, m, 2H de cBuH-2, H-4), 2.33 (2H, m, 2H de cBuH-2, H-4), 1.87 (2H, m, cBuH-3); *m/z*: 472 [M+H]⁺, 454 [M+H-H₂O]⁺ (observado [M+H]⁺, 472.1994, C₂₆H₂₅N₅O₄ requiere [M+H]⁺ 472.1979).



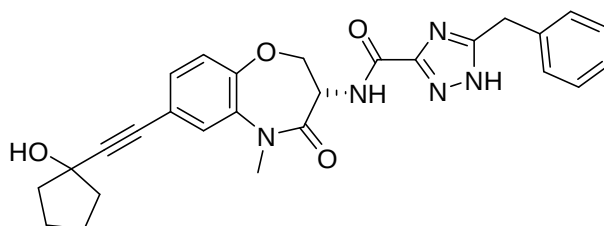
(S)-5-bencil-N-(7-((1-hidroxiciclobutil)etinil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.10 (1H, d, J 7.5 Hz, NH), 7.29-7.20 (7H, m, C₆H₅, 2H de oxobenzoxazapinaH-6, H-8, H-9), 7.10 (1H, dd, J 7.5, 1.0 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-6, H-8, H-9), 5.01 (1H, dt, J 11.0, 7.5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4.66 (1H, dd, J 9.5, 7.5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4.28 (1H, dd, J 11.0, 9.5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4.15, 4.11 (2H, 2d sistema AB, J 16.0 Hz, CH₂C₆H₅), 3.39 (3H, s, NCH₃), 2.57-2.50 (2H, m, 2H de cBuH-2, H-4), 2.35 (2H, m, 2H de cBuH-2, H-4), 1.92-1.84 (2H, m, cBuH-3); ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 168.7, 158.7, 149.9, 136.0, 135.8, 131.0, 128.8, 128.7, 127.0, 126.5, 123.0, 120.4, 93.4, 81.9, 76.9, 68.2, 49.1, 38.5, 35.5, 33.0, 13.0; *m/z*: 454 [M+H-H₂O]⁺ (observado [M+H]⁺, 472.1999, C₂₆H₂₅N₅O₄ requiere [M+H]⁺ 472.1979).



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

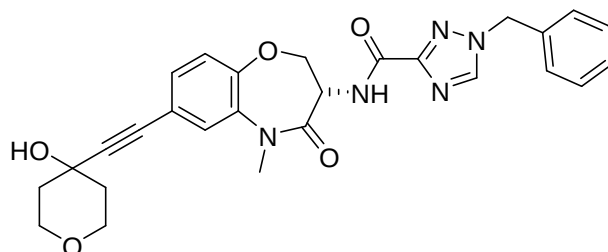
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.02 (1H, d, J 7.0 Hz, NH), 7.99 (1H, s, triazolH-5), 7.38-7.34 (3H, m, 3H de C_6H_5), 7.28-7.26 (4H, m, 2H de C_6H_5 , oxobenzoxazapinaH-6, H-8), 7.10 (1H, d, J 9.0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 5.36 (2H, s, $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 5.06 (1H, dt, J 11.0, 7.5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4.75 (1H, dd, J 9.5, 7.5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4.24 (1H, dd, J 11.0, 9.5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 3.40 (3H, s, NCH_3), 2.08-1.99 (4H, m, cPentanoH-2, H-5), 1.90-1.84 (2H, m, 2H de cPentanoH-3, H-4), 1.83-1.76 (2H, m, 2H de cPentanoH-3, H-4); m/z : 486 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 468 $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ (observado $[\text{M}+\text{H}]^+$, 486.2122, $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_4$ requiere $[\text{M}+\text{H}]^+$ 486.2136).



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

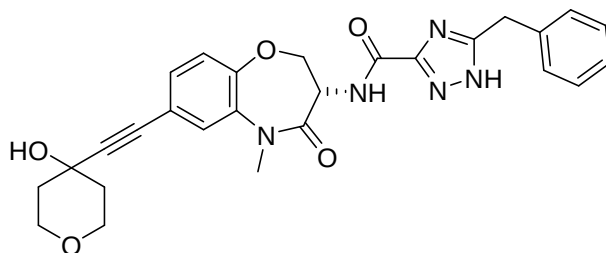
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.06 (1H, d, J 7.5 Hz, NH), 7.31-7.23 (7H, m, C_6H_5 , oxobenzoxazapinaH-6, H-7), 7.10 (1H, d, J 9.0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 5.01 (1H, dt, J 11.0, 7.5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4.68 (1H, dd, J 9.5, 7.5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4.26 (1H, dd, J 11.0, 9.5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4.14 (2H, s, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 3.39 (3H,

s, NCH₃), 2.08-1.97 (4H, m, cPentanoH-2, H-5), 1.90-1.85 (2H, m, 2H de cPentanoH-3, H-4), 1.82-1.76 (2H, m, 2H de cPentanoH-3, H-4); *m/z*: 468 [M+H-H₂O]⁺ (observado [M+H]⁺, 486.2154, C₂₇H₂₇N₅O₄ requiere [M+H]⁺ 486.2136).



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

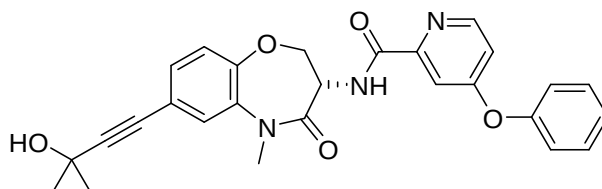
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (1H, d, J 7.0 Hz, NH), 8.02 (1H, s, triazolH-5), 7.39-7.35 (3H, m, 3H de C₆H₅), 7.31-7.27 (4H, m, 2H de C₆H₅, oxobenzoxazapinaH-6, H-8), 7.14 (1H, dd, J 8.0, 1.0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 5.37 (2H, s, NCH₂C₆H₅), 5.08 (1H, dt, J 11.5, 7.5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4.76 (1H, dd, J 9.5, 7.5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4.27 (1H, dd, J 11.0, 10.0 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 3.95 (2H, dt, J 12.0, 4.5 Hz, 2H de piranH-2, H-6), 3.72 (2H, ddd, J 12.0, 9.0, 3.0 Hz, 2H de piranH-2, H-6), 3.42 (3H, s, NCH₃), 2.07-2.02 (2H, m, 2H de piranH-3, H-5), 1.89 (2H, ddd, J 13.0, 9.0, 4.0 Hz, 2H de piranH-3, H-5); *m/z*: 502 [M+H]⁺, 484 [M+H-H₂O]⁺ (observado [M+H]⁺, 502.2105, C₂₇H₂₇N₅O₅ requiere [M+H]⁺ 502.2085).



(S)-5-bencil-N-(7-((4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)etnil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-

tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida

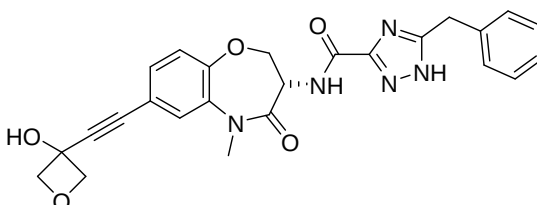
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (1H, d, J 6.5 Hz, NH), 7.28-7.19 (7H, m, C₆H₅, oxobenzoxazapinaH-6, H-8), 7.09 (1H, d, J 8.0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 5.00 (1H, dt, J 11.5, 7.5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4.64 (1H, dd, J 9.0, 7.5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4.27 (1H, t, J 10.5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4.12 (2H, s, CH₂C₆H₅), 3.93 (2H, dt, J 12.0, 4.5 Hz, 2H de piranH-2, H-6), 3.70 (2H, ddd, J 11.5, 9.0, 2.5 Hz, 2H de piranH-2, H-6), 3.37 (3H, s, NCH₃), 2.03 (2H, m, 2H de piranH-3, H-5), 1.88 (2H, ddd, J 13.0, 9.0, 4.0 Hz, 2H de piranH-3, H-5); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 168.6, 158.7, 150.1, 136.1, 135.7, 131.1, 128.9, 128.8, 127.1, 126.6, 123.2, 120.0, 92.3, 83.4, 77.3, 66.1, 64.8, 49.1, 39.9, 35.6, 33.1; *m/z*: 484 [M+H-H₂O]⁺ (observado [M+H]⁺, 502.2080, C₂₇H₂₇N₅O₅ requiere [M+H]⁺ 502.2085).



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

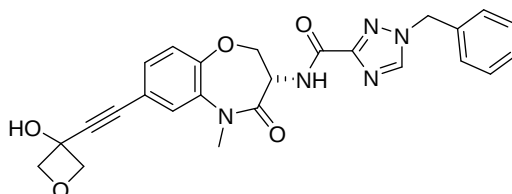
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.85 (1H, d, J 7.5 Hz, NH), 8.42 (1H, d, J 5.5 Hz, piH-6), 7.60 (1H, d, J 2.5 Hz, piH-3), 7.40 (2H, m, 2H de C₆H₅), 7.27-7.22 (3H, m, oxobenzoxazapinaH-6, H-8, 1H de C₆H₅), 7.10 (1H, d, J 9.0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 7.05 (2H, m, 2H de C₆H₅), 6.93 (1H, dd, J 5.5, 2.5 Hz, piH-5), 5.01 (1H, dt, J 11.0, 7.5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4.70 (1H, dd, J 9.5, 7.5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4.28 (1H, dd, J 11.0, 9.5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 3.41 (3H, s, NCH₃), 1.61 (6H, s, C(CH₃)₂OH); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 169.0, 166.1,

163.6, 153.7, 151.3, 150.1, 150.0, 136.2, 130.8, 130.3,
126.4, 125.6, 123.0, 120.7, 120.3, 114.4, 110.6, 94.4,
80.7, 77.2, 65.6, 49.3, 35.4, 31.4; m/z : 472 $[M+H]^+$
(observado $[M+H]^+$, 472.1891, $C_{27}H_{25}N_3O_5$ requiere $[M+H]^+$
472.1867).



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

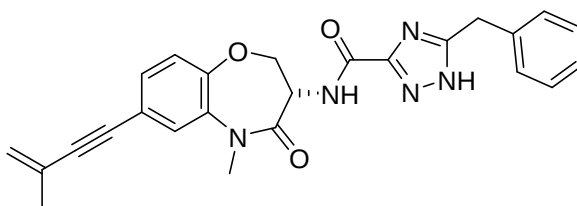
^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.06 (1H, d, J 7.5 Hz, NH), 7.33-7.26 (7H, m, C_6H_5 , oxobenzoxazapinaH-6, H-8), 7.14 (1H, d, J 9.0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 5.03 (1H, dt, J 11.0, 7.5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4.93 (2H, d, J 7.0 Hz, 2H de oxetanoH-2, H-4), 4.80 (2H, d, J 7.0 Hz, 2H de oxetanoH-2, H-4), 4.70 (1H, dd, J 10.0, 7.5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4.30 (1H, dd, J 11.0, 9.5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4.16 (2H, s, $CH_2C_6H_5$), 3.41 (3H, s, NCH_3), 2.98 (1H, s a, OH); m/z : 474 $[M+H]^+$ (observado $[M+H]^+$, 474.1789, $C_{25}H_{23}N_5O_5$ requiere $[M+H]^+$ 474.1772).



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

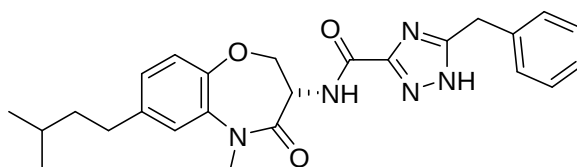
^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.03 (1H, d, J 7.0 Hz, NH), 8.01 (1H, s, triazolH-5), 7.37 (3H, m, 3H de C_6H_5), 7.28-7.25 (4H, m, 2H de C_6H_5 , oxobenzoxazapinaH-6, H-8), 7.12 (1H, d, J 8.5 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 5.35 (2H, s, $NCH_2C_6H_5$), 5.04

(1H, dt, J 11.5, 7.5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4.89 (2H, dd, J 7.0, 1.0 Hz, 2H de oxetanoH-2, H-4), 4.78 (2H, ddd, J 6.5, 2.0, 1.0 Hz, 2H de oxobenzoxazapinaH-2, H-4), 4.72 (1H, dd, J 10.0, 7.5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4.26 (1H, dd, J 11.5, 9.5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 3.53 (1H, s, OH), 3.38 (3H, s, NCH₃); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 168.7, 158.4, 156.5, 150.4, 144.0, 136.1, 133.7, 130.9, 129.2, 129.0, 128.2, 126.6, 123.4, 119.5, 88.9, 84.5, 77.1, 67.3, 54.4, 53.4, 49.1, 35.5; m/z: 474 [M+H]⁺.



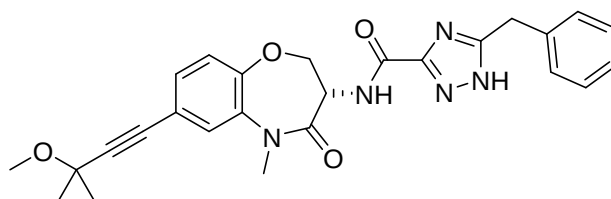
(S)-5-bencil-N-(5-metil-7-(3-metilbut-3-en-1-il-1-il)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.09 (1, d, J 7.5 Hz, NH), 7.27 (2H, t, J 7.0 Hz, 2H de C₆H₅), 7.20-7.15 (5H, m, 3H de C₆H₅, oxobenzoxazapinaH-6, H-8), 7.09 (1H, d, J 9.0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 5.41 (1H, c, J 1.0 Hz, 1H de =CH₂), 5.32 (1H, m, 1H de =CH₂), 5.01 (1H, dt, J 11.0, 7.5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4.63 (1H, dd, J 9.5, 7.5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4.26 (1H, dd, J 11.0, 10.0 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4.12 (2H, s, CH₂C₆H₅), 3.38 (3H, s, NCH₃), 1.98 (3H, t, J Hz, C(CH₃)=CH₂); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 168.7, 158.7, 154.6, 149.8, 136.0, 135.9, 130.9, 128.8, 128.7, 127.0, 126.4 (2C), 123.1, 122.6, 121.0, 91.3, 86.7, 77.2, 49.2, 35.5, 33.0, 23.3; m/z: 464 [M+Na]⁺, 442 [M+H]⁺ (observado [M+H]⁺, 442.1869, C₂₅H₂₃N₅O₃ requiere [M+H]⁺ 442.1874).



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

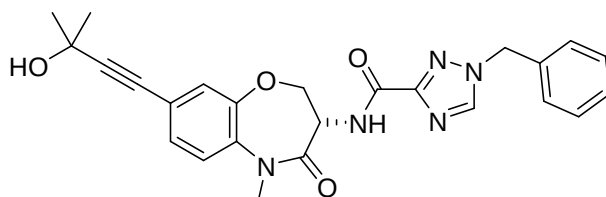
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.09 (1H, d, J 7.5 Hz, NH), 7.29-7.19 (5H, m, C_6H_5), 7.06 (1H, d, J 8.0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 7.03 (1H, d, J 2.0 Hz, oxobenzoxazapinaH-6), 7.00 (1H, m, oxobenzoxazapinaH-8), 5.04 (1H, dt, J 11.0, 7.5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4.66 (1H, dd, J 9.5, 7.5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4.22 (1H, dd, J 11.0, 10.0 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4.14 (2H, s, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 3.39 (3H, s, NCH_3), 2.60 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.60 (1H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.52-1.46 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.94 (6H, d, J 6.5 Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); m/z : 448 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (observado $[\text{M}+\text{H}]^+$, 448.2335, $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_3$ requiere $[\text{M}+\text{H}]^+$ 448.2343).



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

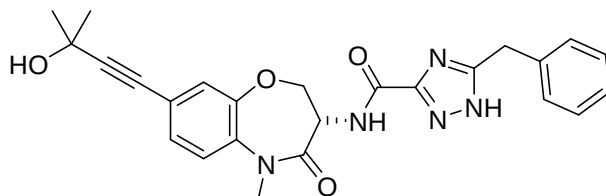
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.09 (1H, d, J 7.5 Hz, NH), 7.28-7.25 (2H, m, 2H de C_6H_5), 7.19 (5H, m, 3H de C_6H_5 , oxobenzoxazapinaH-6, H-8), 7.09 (1H, d, J 8.0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 5.01 (1H, dt, J 11.0, 7.5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4.63 (1H, dd, J 9.0, 8.0 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4.26 (1H, dd, J 10.5, 9.5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4.12 (2H, s, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 3.43 (3H, s,

NCH₃ o OCH₃), 3.39 (3H, s, NCH₃ o OCH₃), 1.54 (6H, s, C(CH₃)₂OCH₃); *m/z*: 474 [M+H]⁺, 442 [M+H-CH₃OH]⁺ (observado [M+H]⁺, 474.2138, C₂₆H₂₇N₅O₄ requiere [M+H]⁺ 474.2136).



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

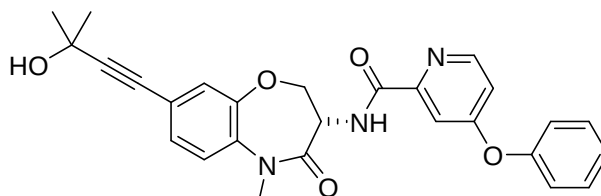
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.01 (1H, d, J 7.5 Hz, NH), 8.00 (1H, s, triazolH-5), 7.39-7.34 (3H, m, 3H de C₆H₅), 7.27-7.23 (4H, m, 2H de C₆H₅, oxobenzoxazapinaH-8, H-9), 7.12 (1H, d, J 8.0 Hz, oxobenzoxazapinaH-6), 5.36 (2H, s, NCH₂C₆H₅), 5.05 (1H, dt, J 11.0, 7.5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4.73 (1H, dd, J 9.5, 7.5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4.23 (1H, dd, J 11.0, 10.0 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 3.39 (3H, s, NCH₃), 1.61 (6H, s, C(CH₃)₂OH); *m/z*: 460 [M+H]⁺, 442 [M+H-H₂O]⁺ (observado [M+H]⁺, 460.1968, C₂₅H₂₅N₅O₄ requiere [M+H]⁺ 460.1979).



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

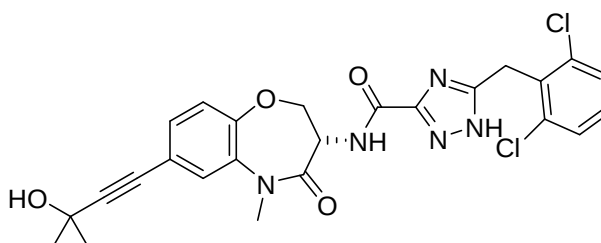
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (1H, d, J 7.5 Hz, NH), 7.26-7.18 (7H, m, C₆H₅, oxobenzoxazapinaH-7, H-9), 7.11 (1H, d, J 8.0 Hz, oxobenzoxazapinaH-6), 5.00 (1H, dt, J 11.0, 7.5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4.62 (1H, dd, J 9.5, 7.5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4.24 (1H, dd, J 11.5, 9.5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4.14, 4.10 (2H, 2d, J 16.0 Hz,

CH₂C₆H₅), 3.37 (3H, s, NCH₃), 1.61 (6H, s, C(CH₃)₂OH); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 168.7, 158.7, 149.5, 136.1, 135.9, 129.0, 128.8, 128.7, 127.0, 126.0, 123.1, 122.2, 95.1, 80.6, 76.9, 65.5, 49.2, 35.4, 33.0, 31.4 (2C); *m/z*: 442 [M+H-H₂O]⁺ (observado [M+H]⁺, 460.1972, C₂₅H₂₅N₅O₄ requiere [M+H]⁺ 460.1979).



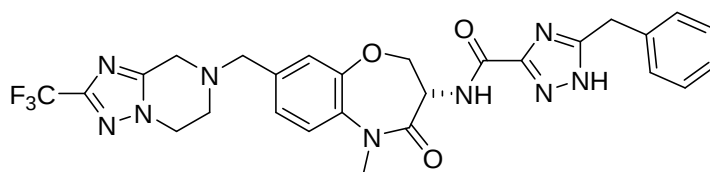
(S)-N-(8-(3-hidroxi-3-metilbut-1-il-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.83 (1H, d, J 7.5 Hz, NH), 8.42 (1H, d, J 5.5 Hz, piridinaH-3), 7.60 (1H, d, J 2.5 Hz, piridinaH-6), 7.42-7.38 (2H, m, 2H de C₆H₅), 7.28-7.22 (3H, m, 1H de C₆H₅, oxobenzoxazapinaH-7, H-9), 7.13 (1H, d, J 8.0 Hz, oxobenzoxazapinaH-6), 7.07-7.04 (2H, m, 2H de C₆H₅), 6.93 (1H, dd, J 5.5, 2.5 Hz, piridinaH-4), 5.01 (1H, dt, J 11.0, 7.5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4.68 (1H, dd, J 9.5, 7.5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4.27 (1H, dd, J 11.0, 9.5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 3.40 (3H, s, NCH₃), 1.61 (6H, s, C(CH₃)₂OH); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 169.0, 166.1, 163.6, 153.7, 151.3, 150.1, 149.6, 136.4, 130.3, 128.9, 126.0, 125.7, 123.0, 122.0, 120.7, 114.4, 110.6, 94.9, 80.6, 77.2, 65.6, 49.4, 35.3, 31.4; *m/z*: 472 [M+H]⁺ (observado [M+H]⁺, 472.1873, C₂₇H₂₅N₃O₅ requiere [M+H]⁺ 472.1867).



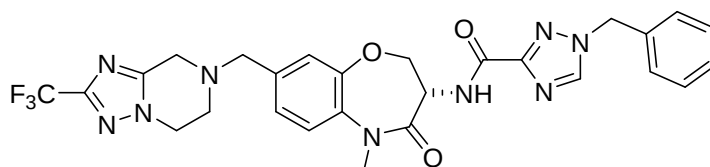
(S)-5-(2,6-diclorobencil)-N-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-il-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

5 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.05 (1H, d, J 7.5 Hz, NH), 7.33-7.29 (3H, m, 3H de $\text{C}_6\text{H}_3\text{Cl}_2$, oxobenzoxazapinaH-6), 7.226-7.24 (1H, m, 1H de $\text{C}_6\text{H}_3\text{Cl}_2$, oxobenzoxazapinaH-6), 7.18-7.15 (1H, m, oxobenzoxazapinaH-8)), 7.10 (1H, d, J 8.5 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 5.00 (1H, dt, J 11.5, 7.5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4.67 (1H, dd, J 10.0, 7.5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4.48 (2H, s, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{Cl}_2$), 4.27 (1H, dd, J 11.0, 10.0 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 3.39 (3H, s, NCH_3), 1.61 (6H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$); m/z : 532, 530, 528 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 514, 512, 510 $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ (observado $[\text{M}+\text{H}]^+$, 528.1201, $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_4$ requiere $[\text{M}+\text{H}]^+$ 528.1200).



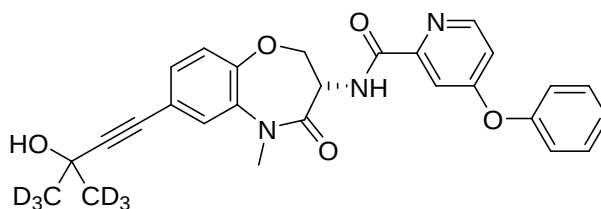
20 **(S)-5-bencil-N-(5-metil-4-oxo-8-((2-(trifluorometil)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-7(8H)-il)metil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida**

25 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.04 (1H, d, J 7.5 Hz, NH), 7.30-7.17 (8H, m, C_6H_5 , oxobenzoxazapinaH-6, H-7, H-9), 5.08 (1H, dt, J 11.0, 7.5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4.70 (1H, dd, J 10.0, 7.5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4.30-4.25 (3H, m, 1H de oxobenzoxazapinaH-2, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 4.14 (2H, s, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 3.88, 3.83 (2H, 2d sistema AB, J 16.0 Hz, 2H de $\text{ArCH}_2\text{NCH}_2$), 3.76 (2H, s, $\text{ArCH}_2\text{NCH}_2$), 3.40 (3H, s, NCH_3), 3.09-3.02 (2H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); ^{19}F RMN (380 MHz, CDCl_3) δ -65.3; m/z : 604 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 582 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



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

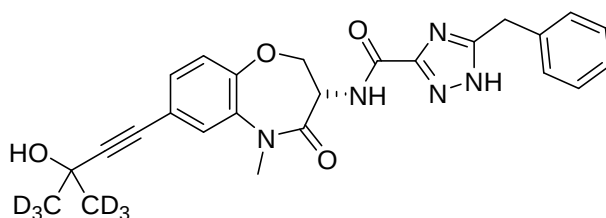
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.05 (1H, d, J 7.0 Hz, NH), 8.00 (1H, s, triazolH-5), 7.39-7.35 (3H, m, 3H de C_6H_5 , oxobenzoxazapinaH-6, H-7, H-9), 7.28-7.25 (2H, m, 2H de C_6H_5 , oxobenzoxazapinaH-6, H-7, H-9), 7.23-7.17 (3H, m, 3H de C_6H_5 , oxobenzoxazapinaH-6, H-7, H-9), 5.37 (2H, s, $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 5.11 (1H, dt, J 11.0, 7.5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4.76 (1H, dd, J 9.5, 7.5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4.28-4.23 (3H, m, 1H de oxobenzoxazapinaH-2, 2H de $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.90, 3.86 (2H, 2d sistema AB, J 16.0 Hz, 2H de $\text{ArCH}_2\text{NCH}_2$), 3.79, 3.75 (2H, 2d sistema AB, J 13.5 Hz, 2H de $\text{ArCH}_2\text{NCH}_2$), 3.42 (3H, s, NCH_3), 3.10-3.02 (2H, m, 2H de $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); ^{19}F RMN (380 MHz, CDCl_3) δ -65.4; m/z : 604 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 582 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



(S)-N-(7-(3-hidroxi-3-(metil-d3)but-1-il-1-il-4,4,4-d3)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida

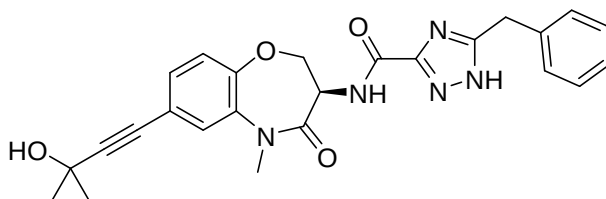
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.85 (1H, d, J 7.5 Hz, NH), 8.43 (1H, d, J 5.5 Hz, piH-3), 7.60 (1H, d, J 2.5 Hz, piH-4), 7.42-7.38 (2H, m, 2H de C_6H_5), 7.27-7.22 (3H, m, 3H de C_6H_5 , oxobenzoxazapinaH-6, H-8), 7.11 (1H, d, J 9.0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 7.10-7.05 (2H, m, 2H de C_6H_5 ,

oxobenzoxazapinaH-6, H-8), 6.93 (1H, dd, J 5.5, 2.5 Hz, piH-6), 5.01 (1H, dt, J 11.5, 7.5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4.70 (1H, dd, J 10.0, 7.5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4.28 (1H, dd, J 11.5, 10.0 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 3.41 (3H, s, NCH₃); *m/z*: 478 [M+H]⁺, 460 [M+H-H₂O]⁺ (observado [M+H]⁺, 478.2255, C₂₇H₁₉D₆N₃O₄ requiere [M+H]⁺ 478.2244).



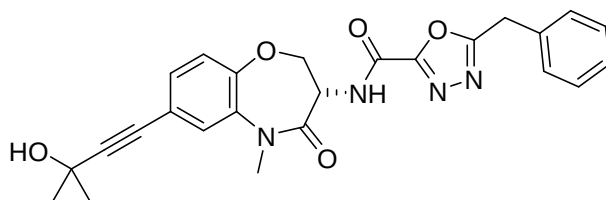
(S)-5-bencil-N-(7-(3-hidroxi-3-(metil-*d*3)but-1-il-1-il-4,4,4-*d*3)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.09 (1H, d, J 7.5 Hz, NH), 7.28-7.21 (7H, m, C₆H₅, oxobenzoxazapinaH-6, H-8), 7.10 (1H, d, J 9.0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 5.01 (1H, dt, J 11.0, 7.5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4.66 (1H, dd, J 9.5, 7.5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4.27 (1H, dd, J 11.0, 9.5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4.14 (2H, s, CH₂C₆H₅), 3.39 (3H, s, NCH₃); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 168.6, 158.5, 149.9, 136.0, 135.8, 131.0, 128.8 (2C), 127.1 (2C), 126.5, 123.1, 120.5, 94.6, 80.6, 77.2, 65.3, 49.1, 35.5, 33.2, 30.5 (m); *m/z*: 466 [M+H]⁺, 448 [M+H-H₂O]⁺ (observado [M+H]⁺, 466.2356, C₂₅H₁₉D₆N₅O₄ requiere [M+H]⁺ 466.2356).



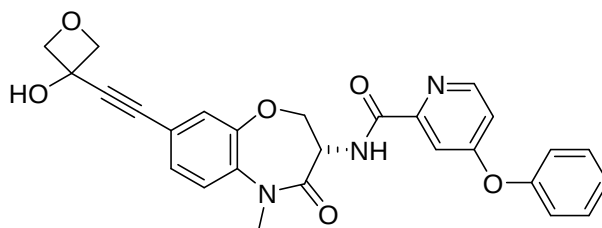
(R)-5-bencil-N-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-il-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

$[\alpha]_{589}^{20.2} +135.9$ (CHCl_3 , c 0.54); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.08 (1H, d, J 7.5 Hz, NH), 7.30-7.23 (7H, m, C_6H_5 , oxobenzoxazapinaH-6, H-8), 7.11 (1H, d, J 9.0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 5.02 (1H, dt, J 11.0, 7.5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4.68 (1H, dd, J 9.5, 7.5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4.28 (1H, dd, J 11.0, 9.5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4.15 (2H, s, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 3.40 (3H, s, NCH_3), 1.63 (6H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$); m/z : 460 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 442 $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ (observado $[\text{M}+\text{H}]^+$, 460.1985, $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_4$ requiere $[\text{M}+\text{H}]^+$ 460.1979).



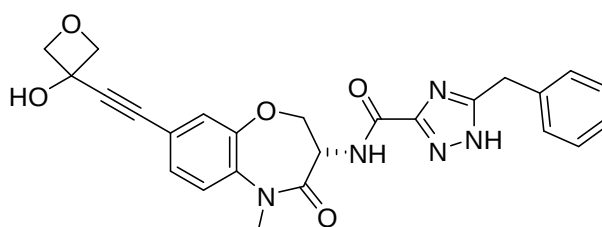
(S)-5-bencil-N-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-il-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.99 (1H, d, J 6.5 Hz, NH), 7.36-7.29 (7H, m, C_6H_5 , oxobenzoxazapinaH-6, H-8), 7.13 (1H, d, J 9.0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 4.97 (1H, ddd, J 11.0, 7.5, 7.0 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4.72 (1H, dd, J 9.5, 7.5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4.27 (1H, m, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4.26 (2H, s, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 3.43 (3H, s, NCH_3), 1.63 (6H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$); m/z : 484 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 443 $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ (observado $[\text{M}+\text{H}]^+$, 443.1727, $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_5$ requiere $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ 443.1714).



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

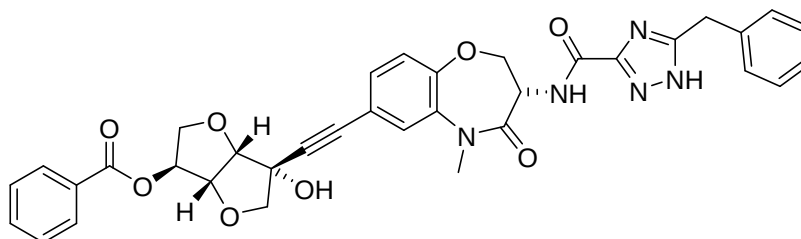
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.84 (1H, d, J 7.5 Hz, NH), 8.43 (1H, d, J 5.5 Hz, pyH-6), 7.60 (1H, d, J 2.5 Hz, pyH-3), 7.42-7.39 (2H, m, 2H de C_6H_5), 7.31 (1H, dd, J 8.0, 2.0 Hz, oxobenzoxazapinaH-7), 7.27-7.22 (2H, m, 1H de C_6H_5 , oxobenzoxazapinaH-9), 7.17 (1H, d, J 8.0 Hz, oxobenzoxazapinaH-6), 7.07-7.05 (2H, m, 2H de C_6H_5), 6.93 (1H, dd, J 5.5, 2.5 Hz, piH-5), 5.02 (1H, dt, J 11.0, 7.5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4.93 (2H, d, J 7.0 Hz, 2H de oxetanoH-2, H-4), 4.79 (2H, d, J 7.0 Hz, 2H de oxetanoH-2, H-4), 4.69 (1H, dd, J 9.5, 7.5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4.29 (1H, dd, J 11.0, 9.5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 3.42 (3H, s, NCH_3); m/z : 486 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (observado $[\text{M}+\text{H}]^+$, 486.1674, $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_6$ requiere $[\text{M}+\text{H}]^+$ 486.1660).



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

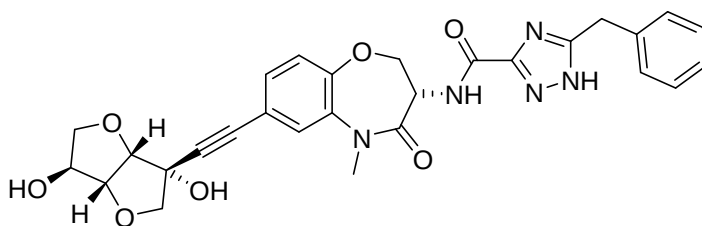
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.07 (1H, d, J 7.5 Hz, NH), 7.97 (1H, s, OH), 7.32-7.22 (6H, m, C_6H_5 , oxobenzoxazapinaH-7), 7.20 (1H, d, J 2.0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 7.14 (1H, d, J 8.5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-6), 4.99 (1H, dt, J 11.0, 7.5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4.92 (2H, d, J 7.0 Hz, 2H de

oxetanoH-2, H-4), 4.79 (2H, d, J 6.5 Hz, 2H de oxetanoH-2, H-4), 4.64 (1H, dd, J 9.5, 7.5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4.25 (1H, dd, J 11.0, 9.5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4.14 (2H, s, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 3.40 (3H, s, NCH_3); m/z : 474
 5 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 456 $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ (observado $[\text{M}+\text{H}]^+$, 474.1784, $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_5$ requiere $[\text{M}+\text{H}]^+$ 474.1772).



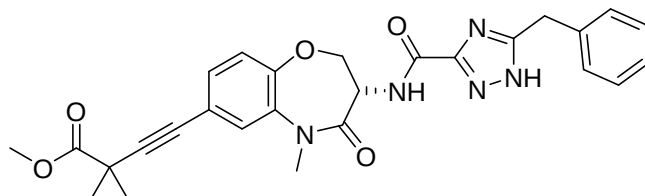
Benzoato de (3S,3aR,6R,6aS)-6-(((S)-3-(5-bencil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamido)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-il)etinil)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ilo

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.07 (1H, d, J 7.5 Hz, NH), 8.03 (2H, m, 2H de COC_6H_5), 7.59 (1H, tt, J 7.5, 1.0 Hz, 1H de COC_6H_5), 7.45 (2H, t, J 7.5 Hz, 2H de COC_6H_5), 7.32-7.23 (7H, m, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, oxobenzoxazapinaH-6, H-8), 7.12 (1H, d, J 8.5 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 5.23 (1H, d, J 3.0 Hz, isosorbatoH-6), 5.02 (1H, dt, J 11.0, 7.5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4.87, 4.83 (2H, 2d sistema AB, J 4.5 Hz, isosorbatoH-3a, H-6a), 4.69 (1H, dd, J 9.5, 7.5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4.28 (1H, dd, J 11.0, 10.0 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4.25-4.20 (2H, m, isosorbatoH-5), 4.15 (2H, s, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 4.04, 3.95 (2H, 2d sistema AB, J 9.5 Hz, isosorbatoH-2), 3.40 (3H, s, NCH_3); m/z : 650
 20 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (observado $[\text{M}+\text{H}]^+$, 650.2283, $\text{C}_{35}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_8$ requiere $[\text{M}+\text{H}]^+$ 650.2245).



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

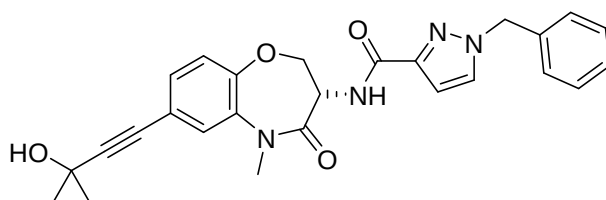
¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7.51 (1H, d, J 2.0 Hz, oxobenzoxazapinaH-6), 7.36 (1H, dd, J 8.0, 2.0 Hz, oxobenzoxazapinaH-8), 7.33-7.23 (5H, m, C₆H₅), 7.19 (1H, d, J 8.0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 5.01 (1H, dd, J 11.5, 7.5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4.65, 4.54 (2H, 2d sistema AB, J 4.5 Hz, isosorbatoH-3a, H-6a), 4.60 (1H, dd, J 10.0, 7.5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4.41 (1H, dd, J 11.5, 10.0 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4.24 (1H, d, J 2.5 Hz, isosorbatoH-6), 4.15 (2H, s, CH₂C₆H₅), 3.99-3.91 (2H, m, 2H de isosorbatoH-5), 3.93, 3.71 (2H, 2d sistema AB, J 8.5 Hz, isosorbatoH-2), 3.40 (3H, s, NCH₃); ¹³C RMN (100 MHz, CD₃OD) δ 169.1, 150.3, 136.5, 130.7, 128.4, 128.3, 126.8, 126.6, 122.7, 119.9, 110.0, 89.5, 88.6, 87.1, 83.7, 78.1, 77.8, 77.5, 74.4, 49.1, 34.4, 33.2; *m/z*: 546 [M+H]⁺ (observado [M+H]⁺, 546.2007, C₂₈H₂₇N₅O₇ requiere [M+H]⁺ 546.1983).



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

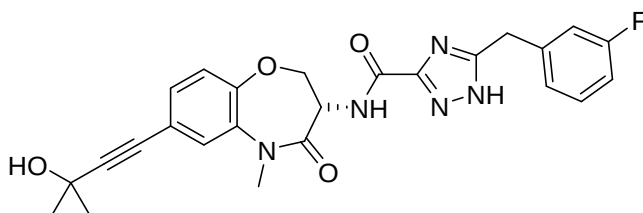
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (1H, d, J 7.5 Hz, NH), 7.31-7.23 (7H, m, C₆H₅, oxobenzoxazapinaH-6, H-8), 7.10 (1H, d,

J 9.0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 5.02 (1H, dt, J 11.0, 7.5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4.68 (1H, dd, J 10.0, 7.5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4.26 (1H, dd, J 11.0, 10.0 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4.16 (2H, s, CH₂C₆H₅), 3.78 (3H, s, OCH₃), 3.41 (3H, s, NCH₃), 1.58 (6H, s, C(CH₃)₂); *m/z*: 502 [M+H]⁺ (observado [M+H]⁺, 502.2107, C₂₇H₂₇N₅O₄ requiere [M+H]⁺ 502.2085).



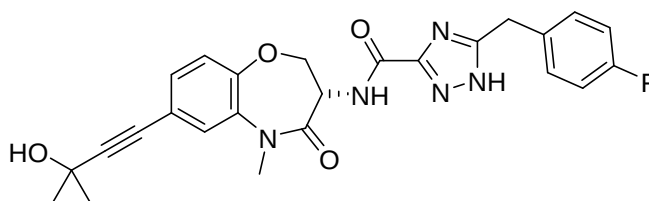
(S)-1-bencil-N-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-il-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.79 (1H, d, J 7.0 Hz, NH), 7.38-7.32 (4H, m, 4H o C₆H₅, pirazolH-4 o H-5, oxobenzoxazapinaH-6, H-8), 7.28-7.21 (4H, m, 4H de C₆H₅, pirazolH-4 o H-5, oxobenzoxazapinaH-6 o H-8), 7.12 (1H, d, J 9.0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 6.74 (1H, d, J 2.5 Hz, pirazolH-4 o H-5), 5.31 (2H, s, NCH₂C₆H₅), 5.05 (1H, dt, J 11.0, 7.0 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4.73 (1H, dd, J 9.5, 7.5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4.28 (1H, dd, J 11.0, 9.5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 3.42 (3H, s, NCH₃), 1.62 (6H, s, C(CH₃)₂OH); *m/z*: 459 [M+H]⁺, 441 [M+H-H₂O]⁺ (observado [M+H]⁺, 459.2040, C₂₆H₂₆N₄O₄ requiere [M+H]⁺ 459.2027).



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

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.10 (1H, d, J 7.0 Hz, NH), 7.28 (2H, m, oxobenzoxazapinaH-6, H-8), 7.21 (1H, m, 1H de C₆H₄F), 7.10 (1H, d, J 9.0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 7.01 (1H, d a, J 8.0 Hz, 1H de C₆H₄F), 6.96 (1H, d a, J 9.5 Hz, 1H de C₆H₄F), 6.90 (1H, td, J 8.5, 2.5 Hz, 1H de C₆H₄F), 5.00 (1H, dt, J 11.0, 7.5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4.66 (1H, dd, J 10.0, 7.5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4.29 (1H, dd, J 11.0, 10.0 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4.15 (2H, s, CH₂C₆H₄F), 3.40 (3H, s, NCH₃), 1.62 (6H, s, C(CH₃)₂OH); ¹³C RMN (100 MHz, CD₃OD) δ 168.5, 164.0, 161.6, 149.9, 138.5, 135.9, 131.0, 130.2 (d, J 8.5 Hz), 128.8, 126.5, 124.5 (d, J 2.5 Hz), 123.0, 120.5, 115.8 (d, J 22.0 Hz), 113.9 (d, J 21.5 Hz), 94.6, 80.6, 76.9, 65.6, 49.2, 35.5, 32.9, 31.4; ¹⁹F RMN (380 MHz, CDCl₃) δ -112.6; m/z: 460 [M+H-H₂O]⁺ (observado [M+H]⁺, 478.1901, C₂₅H₂₄FN₅O₄ requiere [M+H]⁺ 478.1885).

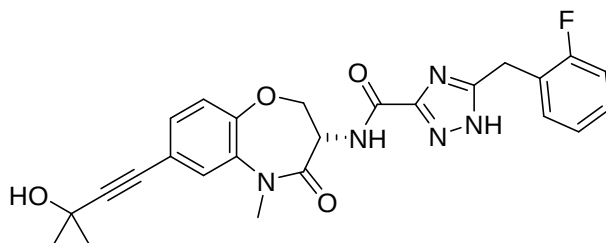


(S)-5-(4-fluorobencil)-N-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-il-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.11 (1H, d, J 7.5 Hz, NH), 7.27-7.25 (2H, m, oxobenzoxazapinaH-6, H-8), 7.17 (2H, dd, J 8.5, 5.5 Hz, 2H de C₆H₄F), 7.09 (1H, d, J 9.0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 6.90 (2H, t, J 8.5 Hz, 2H de C₆H₄F), 4.99 (1H, dt, J 11.5, 7.5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4.64 (1H, dd, J 10.0, 7.5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4.29 (1H, dd, J 11.5, 10.0 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4.09

(2H, s, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 3.39 (3H, s, NCH_3), 1.62 (6H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$); ^{19}F RMN (380 MHz, CDCl_3) δ -115.6; m/z : 478 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 460 $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ (observado $[\text{M}+\text{H}]^+$, 478.1902, $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{FN}_5\text{O}_4$ requiere $[\text{M}+\text{H}]^+$ 478.1885).

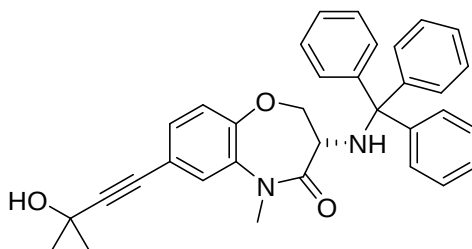
5



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

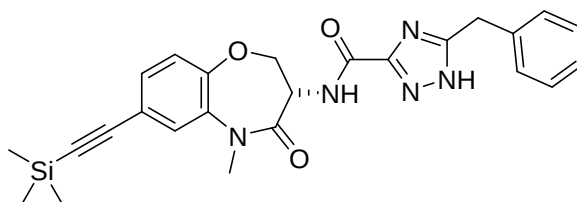
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.08 (1H, d, J 7.5 Hz, NH), 7.26-7.16 (3H, m, oxobenzoxazapinaH-6, H-8, 1H de $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 7.09 (1H, d, J 9.0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 7.01 (1H, td, J 7.5, 1.0 Hz, 1H de $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 7.00-6.96 (1H, m, 1H de $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 5.00 (1H, dt, J 11.0, 7.5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4.65 (1H, dd, J 9.5, 7.5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4.27 (1H, dd, J 11.0, 9.5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4.17 (2H, s, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 3.38 (3H, s, NCH_3), 1.62 (6H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 168.7, 160.7 (d, J 246.3 Hz), 158.5, 149.9, 136.0, 131.0 (d, J 4.0 Hz), 131.0, 129.1, 129.0 (d, J 8.5 Hz), 126.5, 126.3, 124.4 (d, J 4.0 Hz), 123.1, 120.4, 115.4 (d, J 12.0 Hz), 94.6, 80.6, 76.9, 65.6, 49.1, 35.5, 31.4, 26.3; ^{19}F RMN (380 MHz, CDCl_3) δ -117.5; m/z : 460 $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ (observado $[\text{M}+\text{H}]^+$, 478.1895, $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{FN}_5\text{O}_4$ requiere $[\text{M}+\text{H}]^+$ 478.1885).

30



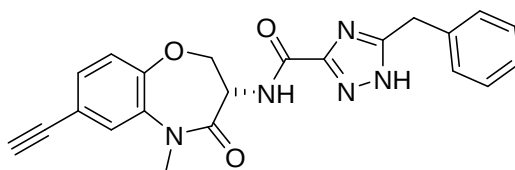
(S)-7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-il-1-il)-5-metil-3-(tritolamino)-2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-ona

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40-7.38 (6H, m, 3 x 2H de C₆H₅), 7.24-7.20 (6H, m, 3 x 2H de C₆H₅), 7.18-7.12 (4H, m, 3 x 1H de C₆H₅, 1H de oxobenzoxazapinaH-6, H-8, H-9), 6.97-6.95 (2H, m, 2H de oxobenzoxazapinaH-6, H-8, H-9), 4.48 (1H, dd, J 9.5, 7.5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4.37 (1H, dd, J 11.5, 9.5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 3.55 (1H, dt, J 11.5, 7.5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 3.28 (1H, d, J 8.5 Hz, NH), 2.88 (3H, s, NCH₃), 1.63 (6H, s, C(CH₃)₂OH); *m/z*: 561 [M-H+HCO₂H]⁻.



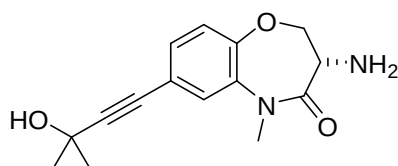
(S)-5-bencil-N-(5-metil-4-oxo-7-((trimetilsilil)etnil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.09 (1H, d, J 7.5 Hz, NH), 7.33-7.31 (2H, m, oxobenzoxazapinaH-8, H-9), 7.25-7.20 (5H, m, C₆H₅), 7.09 (1H, d, J 9.0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 5.01 (1H, dt, J 11.0, 7.5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4.66 (1H, dd, J 9.5, 7.5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4.27 (1H, dd, J 11.0, 10.0 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4.15 (2H, s, CH₂C₆H₅), 3.40 (3H, s, NCH₃), 0.26 (9H, s, Si(CH₃)₃); *m/z*: 474 [M+H]⁺ (observado [M+H]⁺, 474.1981, C₂₅H₂₇N₅O₃Si requiere [M+H]⁺ 474.1956).



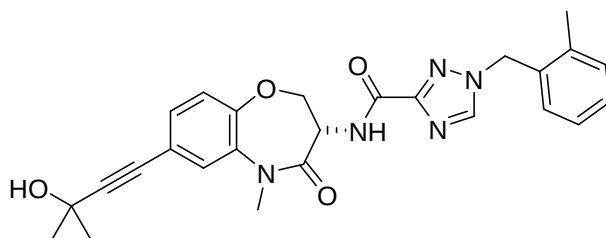
(S)-5-bencil-N-(7-etinil-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (1H, d, J Hz, NH), 7.36 (1H, dd, J Hz, oxobenzoxazapinaH-8), 7.35-7.26 (6H, m, C₆H₅, oxobenzoxazapinaH-6), 7.14 (1H, d, J 8.5 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 5.04 (1H, dt, J 11.0, 7.5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4.71 (1H, dd, J 9.5, 7.5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4.29 (1H, dd, J 11.0, 9.5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4.17 (2H, s, CH₂C₆H₅), 3.42 (3H, s, NCH₃), 3.12 (1H, s, HCC); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 168.6, 150.4, 136.1, 131.5, 128.9 (2C), 127.3, 127.0, 123.3, 119.8, 82.0, 78.1, 77.2, 49.1, 35.5, 33.5; *m/z*: 402 [M+H]⁺ (observado [M+H]⁺, 402.1561, C₂₂H₁₉N₅O₃ requiere [M+H]⁺ 402.1576).



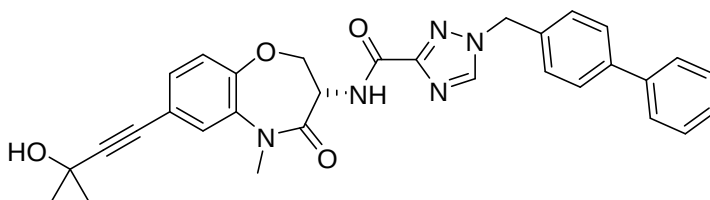
(S)-3-amino-7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-il-1-il)-5-metil-2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-ona

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.24 (1H, d, J 2.0 Hz, oxobenzoxazapinaH-6), 7.22 (1H, dd, J 8.0, 2.0 Hz, oxobenzoxazapinaH-8), 7.06 (1H, d, J 8.0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 4.41 (1H, dd, J 10.0, 7.5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4.12 (1H, dd, J 11.5, 10.0 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 3.72 (1H, dd, J 11.5, 7.5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3); *m/z*: 275 [M+H]⁺ (observado [M+H]⁺, 275.1390, C₁₅H₁₈N₂O₃ requiere [M+H]⁺ 275.1404).



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

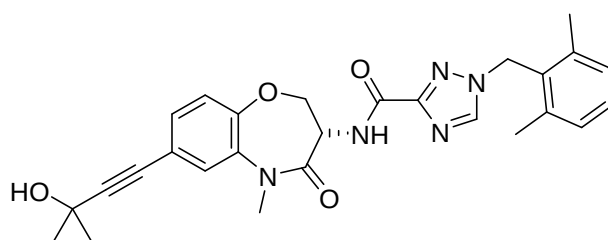
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.03 (1H, d, J 7.0 Hz, NH), 7.83 (1H, s, triazolH-5), 7.32-7.21 (5H, m, 5H de C_6H_4 , oxobenzoxazapinaH-6), 7.16 (1H, dd, J 9.0, 2.0 Hz, oxobenzoxazapinaH-8), 7.12 (1H, d, J 9.0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 5.37 (2H, s, $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 5.07 (1H, dt, J 11.0, 7.5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4.76 (1H, dd, J 9.5, 7.5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4.26 (1H, dd, J 11.0, 9.5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 3.41 (3H, s, NCH_3), 2.27 (3H, s, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 1.62 (6H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 168.8, 158.4, 156.5, 149.9, 143.8, 136.8, 136.0, 131.4, 131.1, 130.9, 129.7, 129.4, 126.8, 126.5, 123.2, 120.4, 94.5, 80.6, 77.1, 65.5, 52.6, 49.1, 35.5, 31.4, 19.0; m/z : 474 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 456 $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$



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

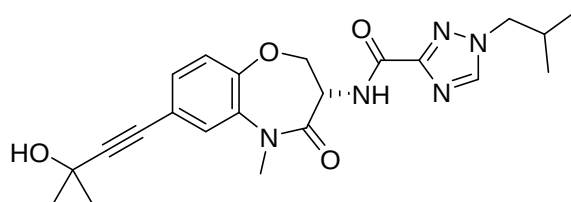
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.07 (1H, s, triazolH-5), 8.06 (1H, d, J 7.0 Hz, NH), 7.60-7.55 (4H, m, 4H de $\text{C}_6\text{H}_4\text{C}_6\text{H}_5$), 7.45-7.42 (2H, m, 2H de $\text{C}_6\text{H}_4\text{C}_6\text{H}_5$), 7.38-7.34 (3H, m, 3H de $\text{C}_6\text{H}_4\text{C}_6\text{H}_5$), 7.28-7.26 (2H, m, oxobenzoxazapinaH-6, H-8), 7.11

(1H, d, J 9.0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 5.41 (2H, s, NCH₂C₆H₄Ph), 5.07 (1H, dt, J 11.0, 7.5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4.76 (1H, dd, J 9.5, 7.5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4.27 (1H, dd, J 11.0, 10.0 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 3.41 (3H, s, NCH₃), 1.62 (6H, s, C(CH₃)₂OH); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 169.1, 158.7, 157.0, 150.3, 144.3, 142.3, 140.4, 136.3, 132.9, 131.2, 129.2, 129.0, 128.2, 128.0, 127.4, 126.8, 123.5, 120.7, 94.9, 80.9, 77.5, 65.9, 54.4, 49.4, 35.8, 31.7; m/z: 536 [M+H]⁺, 518 [M+H-H₂O]⁺



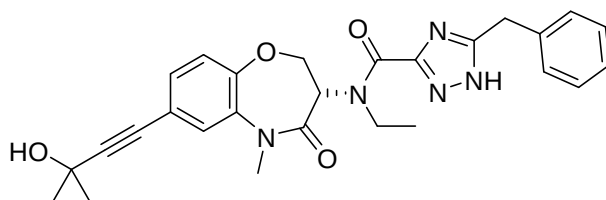
(S)-1-(2,6-dimetilbencil)-N-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-il-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (1H, d, J 7.0 Hz, NH), 7.59 (1H, s, triazolH-5), 7.28-7.21 (3H, m, 3H de oxobenzoxazapinaH-6, H-8, H-9, C₆H₃(CH₃)₂), 7.13-7.10 (3H, m, 3H de oxobenzoxazapinaH-6, H-8, H-9, C₆H₃(CH₃)₂), 5.41 (2H, s, NCH₂C₆H₃(CH₃)₂), 5.06 (1H, dt, J 11.0, 7.5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4.76 (1H, dd, J 9.5, 7.5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4.26 (1H, dd, J 11.0, 9.5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 3.41 (3H, s, NCH₃), 2.30 (6H, s, C₆H₃(CH₃)₂), 1.62 (6H, s, C(CH₃)₂OH); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 168.8, 158.5, 156.5, 149.9, 143.1, 138.1, 136.0, 130.9, 129.6, 129.0 (2C), 126.5, 123.2, 120.4, 94.5, 80.6, 77.1, 65.5, 49.1, 49.0, 35.5, 31.4, 19.6; m/z: 488 [M+H]⁺, 470 [M+H-H₂O]⁺ (observado [M+H]⁺, 488.2292, C₂₇H₂₉N₅O₄ requiere [M+H]⁺ 488.2292).



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

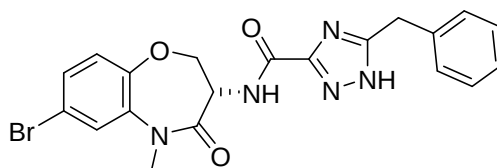
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.04 (1H, s, triazolH-5), 8.03 (1H, d, J 7.0 Hz, NH), 7.29-7.26 (2H, m, oxobenzoxazapinaH-6, H-8), 7.12 (1H, d, J 9.0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 5.06 (1H, ddd, J 11.0, 7.5, 7.0 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4.75 (1H, dd, J 9.5, 7.5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4.26 (1H, dd, J 11.0, 10.0 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 3.98 (2H, d, J 7.0 Hz, $\text{NCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.41 (3H, s, NCH_3), 2.30-2.23 (1H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.62 (6H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$), 0.91 (6H, dd, J 6.5, 1.0 Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 168.9, 158.5, 156.5, 149.9, 144.3, 136.0, 130.9, 126.5, 123.2, 120.4, 94.5, 80.6, 77.1, 65.5, 57.6, 49.1, 35.5, 31.4, 29.0, 19.7; m/z : 426 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 408 $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ (observado $[\text{M}+\text{H}]^+$, 426.2126, $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_4$ requiere $[\text{M}+\text{H}]^+$ 426.2136).



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

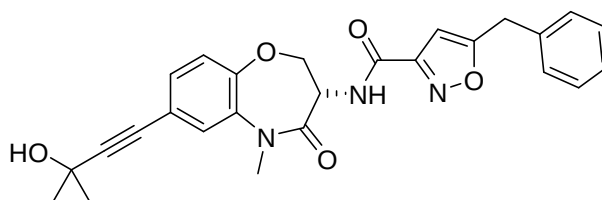
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.30-7.18 (5H, m, 5H de C_6H_5 , oxobenzoxazapinaH-6, H-8, H-9), 7.13-7.06 (3H, m, 3H de C_6H_5 , oxobenzoxazapinaH-6, H-8, H-9), 6.85-6.77 (0.66H, m, oxobenzoxazapinaH-3principal), 5.34-5.27 (0.33H, m, oxobenzoxazapinaH-3menor), 4.94 (0.33H, dd, J 12.0, 10.5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3menor), 4.84 (0.66H, dd, J

12.0, 9.5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3principal), 4.55 (0.66H, dd, J 9.5, 7.5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2principal), 4.50 (0.33H, m, 1H de oxobenzoxazapinaH-2menor), 4.11 (0.66H, s, CH₂C₆H₅menor), 4.05 (1.32H, c, J 7.0 Hz, NCH₂CH₃principal), 3.91, 3.84 (1.32H, 2d sistema AB, J 15.5 Hz, CH₂C₆H₅principal), 3.50 (0.66H, c, J 7.0 Hz, NCH₂CH₃menor), 3.28 (1H, s, NCH₃menor), 3.25 (2H, s, NCH₃principal), 1.61 (2H, s, C(CH₃)₂OHmenor), 1.57 (4H, s, C(CH₃)₂OHprincipal), 1.20 (3H, t, J 7.0 Hz, NCH₂CH₃); m/z: 488 [M+H]⁺, 470 [M+H-H₂O]⁺ (observado [M+H]⁺, 488.2291, C₂₇H₂₉N₅O₄ requiere [M+H]⁺ 488.2292).



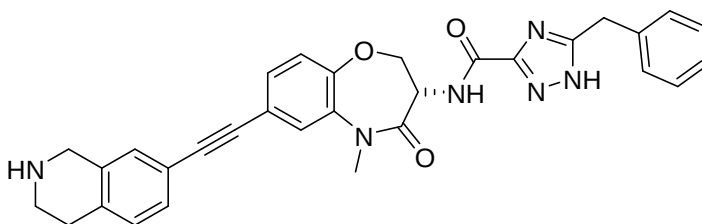
(S)-5-bencil-N-(7-bromo-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.10 (1H, d, J Hz, NH), 7.33 (1H, m, oxobenzoxazapinaH-6), 7.31 (1H, dd, J 8.0, 2.5 Hz, oxobenzoxazapinaH-8), 7.15 (5H, s a, C₆H₅), 7.02 (1H, dd, J 8.0, 1.0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 4.10 (2H, s, CH₂C₆H₅), 3.36 (3H, s, NCH₃); ¹³C (100 MHz, 100 MHz) δ 168.7, 158.9, 149.1, 137.4, 135.8, 130.6, 128.8, 128.7, 127.1, 126.4, 118.1, 77.2, 49.2, 35.5, 32.9; m/z: 458, 456 [M+H]⁺ (observado [M+H]⁺, 458.0651, C₂₀H₁₈BrN₅O₃ requiere [M+H]⁺ 458.0645).



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

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.72 (1H, d, J 7.0 Hz, NH), 7.36-7.21 (7H, m, C₆H₅, oxobenzoxazapinaH-6, H-8), 7.11 (1H, d, J 9.0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 6.30 (1H, s a, isoxazolH-5), 4.99 (1H, dt, J 11.0, 7.0 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4.70 (1H, dd, J 9.5, 7.5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4.26 (1H, dd, J 11.0, 10.0 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4.10 (2H, s, CH₂C₆H₅), 3.41 (3H, s, NCH₃), 1.62 (6H, s, C(CH₃)₂OH); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 174.1, 168.4, 158.5, 157.9, 149.9, 136.0, 135.2, 130.9, 128.9, 128.7, 127.4, 126.5, 123.1, 120.4, 101.6, 94.6, 80.6, 76.9, 65.6, 49.2, 35.5, 33.2, 31.4,; m/z: 460 [M+H]⁺, 442 [M+H-H₂O]⁺ (observado [M+H]⁺, 460.1884, C₂₆H₂₅N₃O₅ requiere [M+H]⁺ 460.1867).

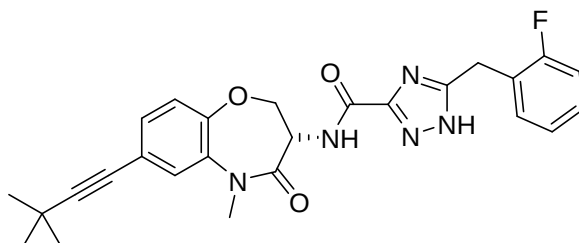


(S)-5-bencil-N-(5-metil-4-oxo-7-((1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)etinil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7.71 (1H, dd, J 5.5, 3.0 Hz, 1 x ArH), 7.20 (1H, dd, J 5.5, 3.0 Hz, 1 x ArH), 7.59 (1H, d, J 2.0 Hz, 1 x ArH), 7.44 (1H, td, J 8.5, 2.0 Hz, 1 x ArH), 7.41 (1H, s a, 1 x ArH), 7.33-7.23 (6H, m, 6 x ArH), 5.03 (1H, dd, J 11.5, 7.5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4.60 (1H, dd, J 9.5, 7.5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4.45 (1H, dd, J 11.5, 9.5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4.35 (2H, s, isoquinolinH-1), 4.16 (2H, s CH₂C₆H₅), 3.50 (2H, t, J

6.5 Hz, isoquinolinH-3 o H-4), 3.42 (3H, s, NCH₃), 3.13 (2H, dd, J 7.0, 6.0 Hz, isoquinolinH-3 o H-4); *m/z*: 533 [M+H]⁺ (observado [M+H]⁺, 533.2296, C₃₁H₂₈N₆O₃ requiere [M+H]⁺ 533.2296).

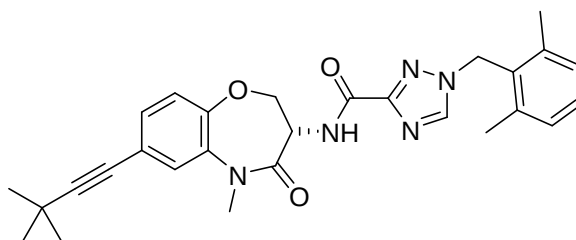
5



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

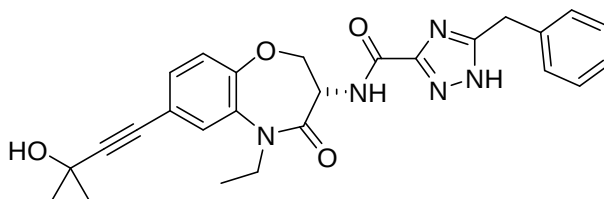
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (1H, d, J 7.0 Hz, NH), 7.26-7.19 (4H, m, oxobenzoxazapinaH-6, H-7, 2H de C₆H₄F), 7.08 (1H, d, J 9.0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 7.06-7.02 (1H, m, 1H de C₆H₄F), 7.03-6.99 (1H, m, 1H de C₆H₄F), 5.01 (1H, dt, J 11.0, 7.5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4.66 (1H, dd, J 10.0, 7.5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4.25 (1H, dd, J 11.0, 10.0 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4.19 (2H, s, CH₂C₆H₄F), 3.40 (3H, s, NCH₃), 1.32 (9H, s, C(CH₃)₃); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 168.8, 160.7 (d, J 245.5 Hz), 158.5, 149.2, 135.8, 131.0 (d, J 4.0 Hz), 130.9, 128.9 (d, J 8.5 Hz), 126.4, 124.3 (d, J 4.0 Hz), 123.1 (d, J 15.0 Hz), 122.8, 121.8, 115.3 (d, J 21.5 Hz), 99.4, 77.6, 77.0, 49.2, 35.5, 30.9, 27.9, 26.3; *m/z*: 476 [M+H]⁺ (observado [M+H]⁺, 476.2100, C₂₅H₂₆FN₅O₃ requiere [M+H]⁺ 476.2092).

30



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

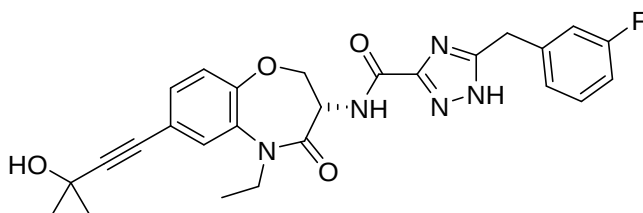
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.02 (1H, d, J 7.5 Hz, NH), 7.59 (1H, s, triazolH-5), 7.26-7.22 (3H, m, oxobenzoxazapinaH-6, H-8, $\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)_2\text{H-4}$), 7.12 (2H, d, J 7.5 Hz, $\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)_2\text{H-3}$, H-5), 7.09 (1H, d, J 9.0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 5.42 (2H, s, $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)_2$), 5.06 (1H, dt, J 11.0, 7.5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4.76 (1H, dd, J 9.5, 7.5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4.24 (1H, dd, J 11.0, 10.0 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 3.42 (3H, s, NCH_3), 2.31 (6H, s, $\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)_2$), 1.32 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); m/z : 486 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (observado $[\text{M}+\text{H}]^+$, 486.2506, $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_3$ requiere $[\text{M}+\text{H}]^+$ 486.2500).



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

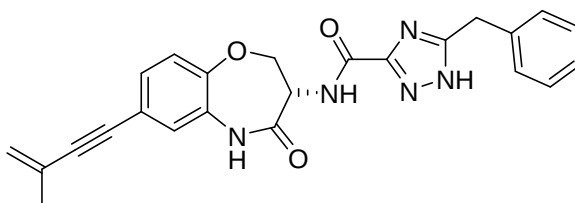
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.08 (1H, d, J 7.5 Hz, NH), 7.33-7.26 (7H, m, C_6H_5 , oxobenzoxazapinaH-6, H-8), 7.12 (1H, d, J 9.0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 4.99 (1H, dt, J 11.0, 7.5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4.66 (1H, dd, J 9.5, 7.5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4.26 (1H, dd, J 11.0, 10.0 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4.21-4.11 (1H, m, 1H de NCH_2CH_3), 4.16 (2H, s, $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 3.66 (1H, hept., J 7.0 Hz, 1H de NCH_2CH_3), 1.63 (6H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$), 1.19 (3H, t, J 7.0

Hz, NCH_2CH_3); m/z : 456 $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ (observado $[\text{M}+\text{H}]^+$, 474.2143, $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_4$ requiere $[\text{M}+\text{H}]^+$ 474.2136).



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

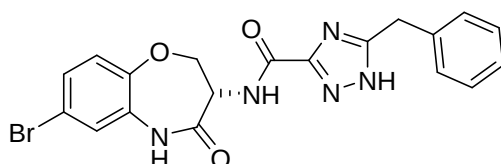
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.09 (1H, d, J 7.5 Hz, NH), 7.30-7.28 (2H, m, oxobenzoxazapinaH-6, H-8), 7.26-7.21 (1H, m, 1H de $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 7.12 (1H, d, J 8.5 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 7.03 (1H, d a, J 7.5 Hz, 1H de $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 6.98 (1H, d a, J 9.5 Hz, 1H de $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 6.92 (1H, td, J 8.5, 2.5 Hz, 1H de $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 4.97 (1H, dt, J 11.0, 7.5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4.65 (1H, dd, J 9.5, 7.5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4.27 (1H, dd, J 11.0, 10.5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4.22-4.10 (1H, m, 1H de NCH_2CH_3), 4.14 (2H, s, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 3.66 (1H, hept., J 7.0 Hz, 1H de NCH_2CH_3), 1.63 (6H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$), 1.19 (3H, t, J 7.0 Hz, NCH_2CH_3); ^{19}F RMN (380 MHz, CDCl_3) δ -112.6; m/z : 474 $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ (observado $[\text{M}+\text{H}]^+$, 492.2047, $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{FN}_5\text{O}_4$ requiere $[\text{M}+\text{H}]^+$ 492.2042).



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

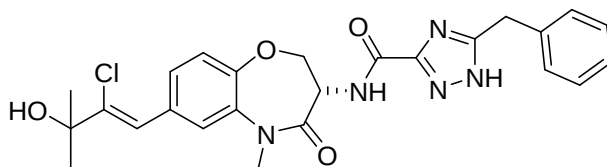
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.01 (1H, d, J 7.0 Hz, 1 x NH), 7.54 (1H, s, 1 x NH), 7.35-7.24 (6H, m, C_5H_5 , oxobenzoxazapinaH-8), 7.10 (1H, d, J 8.5 Hz,

oxobenzoxazapinaH-9), 7.09 (1H, m, oxobenzoxazapinaH-6), 5.40 (1H, s a, 1H de C=CH₂), 5.32 (1H, s a, 1H de C=CH₂), 5.08 (1H, m, oxobenzoxazapinaH-3), 4.76 (1H, dd, J 10.0, 6.0 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4.33 (1H, t, J 10.5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4.18 (2H, s, CH₂C₆H₅), 1.98 (3H, s, CCH₃); *m/z*: 428 [M+H]⁺ (observado [M+H]⁺, 428.1709, C₂₄H₂₁N₅O₃ requiere [M+H]⁺ 428.1717).



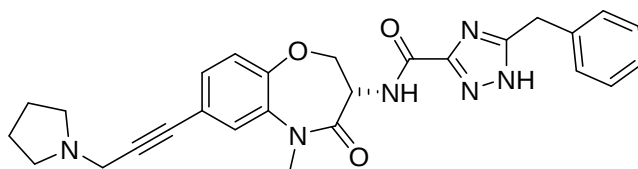
(S)-5-bencil-N-(7-bromo-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-yl)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7.32-7.21 (7H, m, C₆H₅, oxobenzoxazapinaH-6, H-8), 7.06 (1H, d, J 8.0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 5.00 (1H, dd, J 10.5, 6.5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4.61 (1H, dd, J 10.5, 6.5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4.40 (1H, t, J 9.5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4.15 (2H, s, CH₂C₆H₅); *m/z*: 444, 442 [M+H]⁺ (observado [M+H]⁺, 444.0492, C₁₉H₁₆BrN₅O₃ requiere [M+H]⁺ 444.0489).



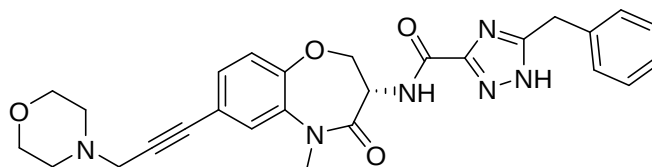
(S,Z)-5-bencil-N-(7-(2-cloro-3-hidroxi-3-metilbut-1-en-1-yl)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-yl)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.09 (1H, d, J 7.5 Hz, NH), 7.41-7.39 (2H, m, oxobenzoxazapinaH-6, H-8), 7.29-7.22 (5H, m, C₆H₅), 7.15 (1H, d, J 9.0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 6.31 (1H, s, CH=CCL), 5.05 (1H, dt, J 11.5, 7.5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4.67 (1H, dd, J 9.5, 7.5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-

2), 4.28 (1H, dd, J 11.0, 10.0 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4.14 (2H, s, CH₂C₆H₅), 3.43 (3H, s, NCH₃), 1.57 (6H, s, C(CH₃)₂OH); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 168.7, 158.9, 158.4, 154.3, 150.2, 136.5, 135.9, 135.7, 135.7, 130.1, 128.9, 128.8, 127.2, 125.8, 122.8, 121.8, 77.2, 71.2, 49.1, 35.6, 33.2, 29.4; m/z: 480, 478 [M+H-H₂O]⁺; m/z: 496, 494 [M-H]⁻ (observado [M+H]⁺, 496.1743, C₂₅H₂₆ClN₅O₄ requiere [M+H]⁺ 496.1746).



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

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (1H, d, J 7.5 Hz, NH), 7.28-7.20 (7H, m, oxobenzoxazapinaH-6, H-8, C₆H₅), 7.09 (1H, d, J 9.0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 5.02 (1H, dt, J 11.0, 7.5 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4.66 (1H, dd, J 9.5, 7.5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4.26 (1H, dd, J 11.0, 10.0 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4.14 (2H, s, CH₂C₆H₅), 3.62 (2H, s, CCH₂N), 3.38 (3H, s, NCH₃), 2.73-2.70 (4H, m, 4H de pirrolidina), 1.86-1.82 (4H, m, 4H de pirrolidina); m/z: 485 [M+H]⁺ (observado [M+H]⁺, 485.2322, C₂₇H₂₈N₆O₃ requiere [M+H]⁺ 485.2296).



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

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (1H, d, J 7.0 Hz, NH), 7.29-7.7.27 (2H, m, oxobenzoxazapinaH-6, H-8), 7.25-7.18 (5H, m,

C₆H₅), 7.10 (1H, d, J 9.0 Hz, oxobenzoxazapinaH-9), 5.02 (1H, dt, J 11.0, 7.0 Hz, oxobenzoxazapinaH-3), 4.65 (1H, dd, J 9.5, 7.5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4.27 (1H, t, J 10.5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinaH-2), 4.13 (2H, s, CH₂C₆H₅), 3.78, 3.76 (4H, 2d sistema AB, J 4.5 Hz, 4H de morfolina), 3.50 (2H, s, CCH₂N), 3.39 (3H, s, NCH₃), 2.65, 2.63 (4H, 2d sistema AB, J 4.5 Hz, 4H de morfolina); *m/z*: 501 [M+H]⁺ (observado [M+H]⁺, 501.2245, C₂₇H₂₈N₆O₄ requiere [M+H]⁺ 501.2245).

10

Ejemplo 11

En este ejemplo, se evaluaron los compuestos de la divulgación usando un ensayo bioquímico mediante la tecnología ADP-Glo™.

15

Se descongelaron los reactivos ADP-Glo™ (Promega, Madison, WI, EE. UU.) a temperatura ambiente. Se preparó el reactivo de detección de quinasa mezclando tampón de detección de quinasa con el sustrato de detección de quinasa liofilizado.

20

Se preparó un volumen madre de 500 ml de tampón de quinasa de reacción x5 mezclando 1000 µl de MgCl₂ 1 M, 500 µl de Tris-HCl 1 M pH 7.4, 0.5 mg/ml (25 mg) de BSA y 3475 µl de H₂O destilada. Se preparó un volumen madre de trabajo x2 de 3 ml de tampón de quinasa de reacción que contenía una concentración final de DTT 100 µM y MnCl₂

25

4 mM.

30

Se descongelaron los componentes de la enzima RIPK1 (Rigel Pharmaceuticals, South San Francisco, CA, EE. UU.) en hielo. Se preparó RIPK1 diluida en tampón de reacción de quinasa x1 (diluido a partir de tampón x2) a 31 ng/pocillo. Se preparó una solución de ensayo de ATP madre de trabajo 166 µM en tampón de reacción de quinasa x1 (diluido a partir de tampón x2).

Los compuestos se diluyeron en serie en DMSO a partir de 250 μM en diluciones de factor de dilución de 4, y luego se diluyeron 1:5 en tampón de reacción x2 en una placa de 96 pocillos. Se añadió 1.0 μl de compuesto diluido a una placa de 384 pocillos por duplicado. Se añadieron 2 μl de RIPK1 activa diluida a una placa de 384 pocillos (no añadir a la columna 1), añadiendo tampón de reacción x2 a la columna 1. Se combinó AKT (Anaspec, Fremont, CA, EE. UU.) a 150 nM con solución madre de trabajo de ATP a igual volumen y se añadieron 2 μl /pocillo a la placa de 384 pocillos. El volumen de reacción final fue de 5.0 μl .

La placa se centrifugó rápidamente y la reacción se incubó a 30 °C durante 30 minutos. La adición de 5 μl de ADP-Glo™ terminó la reacción. La placa se centrifugó rápidamente y la reacción se incubó a temperatura ambiente durante 40 minutos. A continuación, se añadió el reactivo de detección de quinasa y se incubó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se determinó la unidad de luz relativa (ULR) de la reacción de la quinasa mediante luminiscencia (luminiscencia 0.1 s) usando un luminómetro Wallac Victor2 (PerkinElmer, Waltham, MA, EE. UU.). Los valores de CI_{50} obtenidos de este ejemplo se proporcionan en la Tabla 1.

Tabla 1	
Compuesto	RIPK1 ADP-Glo quinasa (CI_{50})
I-1	0.019
I-2	0.0157
I-3	0.0402
I-4	0.0568
I-5	0.0197
I-6	0.0724
I-7	0.021
I-8	0.0529

5

10

15

20

25

30

Tabla 1	
Compuesto	RIPK1 ADP-Glo quinasa (CI₅₀)
I - 9	0.1892
I - 10	0.0429
I - 11	0.0571
I - 12	0.052
I - 13	0.0539
I - 14	0.073
I - 15	0.1359
I - 16	1.633
I - 17	0.4906
I - 18	0.1645
I - 19	0.1455
I - 20	0.1528
I - 21	0.077
I - 22	0.048
I - 23	0.0352
I - 24	0.0592
I - 25	0.051
I - 26	0.0656
I - 27	0.1583
I - 28	0.0375
I - 29	0.0124
I - 30	0.0402
I - 31	0.0334
I - 32	0.0219
I - 33	0.0145
I - 34	0.0492
I - 35	0.0223
I - 36	0.0338
I - 37	0.0565
I - 38	0.068

5

10

15

20

25

30

Tabla 1	
Compuesto	RIPK1 ADP-Glo quinasa (CI₅₀)
I-39	0.0364
I-40	0.0887
I-41	0.08
I-42	0.0477
I-43	0.0854
I-44	0.034
I-45	0.0825
I-46	0.0437
I-47	0.0683
I-48	0.0624
I-49	0.0604
I-50	0.0234
I-51	0.0317
I-52	0.0249
I-53	0.034
I-54	0.0269
I-55	0.0337
I-57	0.0215
I-58	0.011
I-59	0.0579
I-60	0.0644
I-61	0.0654
I-62	0.0355
I-63	0.0303
I-64	0.019
I-65	0.0639
I-66	0.0794
I-67	0.0415
I-68	0.0222
I-69	0.0286

5

10

15

20

25

30

Tabla 1	
Compuesto	RIPK1 ADP-Glo quinasa (CI₅₀)
I-70	1.155
I-71	0.0217
I-73	0.0429
I-74	0.0518
I-75	0.0546
I-76	0.0449
I-77	0.0327
I-78	0.0334
I-79	0.0347
I-80	0.0206
I-81	0.019
I-82	0.0255
I-83	0.0664
I-84	0.0441
I-85	0.0423
I-86	0.6161
I-87	0.0187
I-88	0.0738
I-89	0.0527
I-90	0.3649
I-91	0.3879
I-92	0.9325
I-93	0.0641
I-94	0.0333
I-95	0.0271
I-96	0.0317
I-97	0.0858

Ejemplo 12

En este ejemplo, se expusieron las células U937 y L929 a compuestos de la presente divulgación, y se realizó un

ensayo de necroptosis celular para evaluar la actividad de los compuestos frente a RIP1 humana y RIP1 murina.

Las células U937 y L929 se obtuvieron de la colección americana de cultivos tipo (Manassa, VA, EE. UU.). Ambas células se mantuvieron en fase de crecimiento logarítmico en medio RPMI 1640 completo (Sigma, ST Louis, MO, EE. UU.) complementado con suero bovino fetal al 10 % (Sigma, ST Louis, MO, EE. UU.) a 37 °C con CO₂ al 5 %. Para el ensayo de necroptosis, se sembraron las células L929 en placa durante 18 h en medio de 100 µl/pocillo a 10K células/pocillo en placas Costar negras de fondo transparente de 96 pocillos (Fisher Scientific, Hampton, NH, EE. UU.); las células U937 se sembraron en placa el día del ensayo en medio de 50 µl/pocillo que contenía zVAD-fmk 60 µM (Lonza, Basilea, Suiza) a 50K células/pocillo. Se extrajo el medio de las células L929 de las placas de 96 pocillos y se reemplazó por 50 µl/pocillo de medio nuevo que contenía 40 µM de zVAD-fmk. Se diluyó cada compuesto de la presente divulgación evaluado en este ejemplo en serie en DMSO a partir de 2.5 mM en diluciones de factor de dilución de 4, y luego se diluyó 1:125 en medio completo. A continuación, se añadieron 50 µl/pocillo x2 del compuesto a las células de las placas. Las células se preincubaron con el compuesto durante 1 hora a 37 °C con CO₂ al 5 % y antes de la adición de 10 µl/pocillo de 11x TNFa (Peprotech, Rocky Hill, NJ, EE. UU.), dando una concentración final de 2 ng/ml de TNFa. La cantidad relativa de células de necroptosis se determinó mediante luminiscencia usando un luminómetro Wallac Victor2 (PerkinElmer, Waltham, MA, EE. UU.) y un ensayo de reactivo de viabilidad celular luminiscente CellTiter-Glo® (Promega, Madison, WI, EE. UU.) añadido de acuerdo con las instrucciones del fabricante tras 18 horas de estimulación con TNFa a 37 °C con CO₂ al

5 %. Los resultados de este ejemplo se resumen en la Tabla 2. Este ejemplo establece que las realizaciones de los compuestos desvelados en la presente tienen una actividad inesperadamente potente contra RIP1 humana y RIP1 murina, lo que permite su evaluación en modelos de enfermedad de ratón *in vivo*. Estos resultados son útiles para determinar dosis seguras y eficaces para seres humanos.

Tabla 2		
Compuesto	Recuperación de CTG de L929, L929, TNFa+zVAD (CI₅₀)	Recuperación de CTG de TNF U937 Zvad, U937, TNFa+zVAD (CI₅₀)
I-1	2.356	0.0027
I-2		0.0319
I-3	0.4278	0.0049
I-4		0.0293
I-5	0.0188	0.0005
I-6	97.54	0.0438
I-7	1.959	0.0009
I-8	0.0092	0.0014
I-9		0.3623
I-10	11.23	0.0079
I-11	14.1	0.0081
I-12	41.95	0.0053
I-13		0.0138
I-14	5.878	0.0114
I-15	2.2	0.0048
I-16	5.669	0.0517
I-17	0.3683	0.0024
I-18	0.2797	0.0013
I-19	1.302	0.0027
I-20	53.37	0.0136

5

10

15

20

25

30

Tabla 2		
Compuesto	Recuperación de CTG de L929, L929, TNFa+zVAD (CI₅₀)	Recuperación de CTG de TNF U937 Zvad, U937, TNFa+zVAD (CI₅₀)
I-21	1.306	0.0025
I-22	3.383	0.0048
I-23	14.5	0.0067
I-24	4.608	0.0036
I-25	0.4895	0.0027
I-26	0.6131	0.0044
I-27		0.0697
I-28	0.6735	0.0054
I-29	0.0088	0.0023
I-30	0.0723	0.0036
I-31		0.0337
I-32	17.74	0.0027
I-33	1.227	0.0015
I-34	9.592	0.0222
I-35	0.0178	0.0031
I-36	0.0014	0.0022
I-37	0.0002	0.001
I-38	0.0005	0.0036
I-39	0.0004	0.0027
I-40	0.0003	0.0023
I-41	0.0016	0.0052
I-42	0.0012	0.0033
I-43	0.0009	0.0038
I-44	0.0002	0.0011
I-45	0.0003	0.0014
I-46	0.0004	0.0012
I-47	0.0015	0.0046

5

10

15

20

25

30

Tabla 2		
Compuesto	Recuperación de CTG de L929, L929, TNFa+zVAD (CI₅₀)	Recuperación de CTG de TNF U937 Zvad, U937, TNFa+zVAD (CI₅₀)
I-48	0.0005	0.0016
I-49	0.0012	0.005
I-50	0.0003	0.0011
I-51	0.0005	0.0017
I-52	0.0003	0.0009
I-53	0.0005	0.0018
I-54	0.0003	0.0009
I-55	0.0006	0.002
I-57	0.0009	0.003
I-58	0.0002	0.0008
I-59	0.0007	0.0019
I-60	0.0024	0.0048
I-61	0.0013	0.0034
I-62	0.0007	0.002
I-63	0.0003	0.001
I-64	0.0001	0.0005
I-65	0.0415	0.042
I-66	0.0949	0.1886
I-67	0.0085	0.0152
I-68	0.0003	0.0007
I-69	0.0009	0.0022
I-70	0.0195	0.1876
I-71	0.0002	0.0009
I-73	0.0027	0.0117
I-74	0.0002	0.0014
I-75	0.0014	0.0083
I-76	0.0024	0.0181

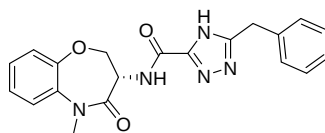
Tabla 2		
Compuesto	Recuperación de CTG de L929, L929, TNFa+zVAD (CI₅₀)	Recuperación de CTG de TNF U937 Zvad, U937, TNFa+zVAD (CI₅₀)
I-77	0.0003	0.0028
I-78	0.0009	0.0025
I-79	0.0008	0.0051
I-80	0.0007	0.0027
I-81	0.0012	0.0042
I-82	0.0003	0.0019
I-83	0.0001	0.001
I-84	0.0122	0.0563
I-85	0.0006	0.0033
I-86	0.0006	0.0041
I-87	0.0292	0.1385
I-88	0.00009757	0.0007
I-89	0.0007	0.0045
I-90	0.0046	0.0091
I-91	0.0037	0.0198
I-92	0.4305	4.835
I-93	0.9207	3.238
I-94	0.0046	0.022
I-95	0.0005	0.0014
I-96	0.0008	0.0031
I-97	0.0009	0.0017

Ejemplo 13

En este ejemplo, se usó un ensayo de modelo de ratón de hipotermia aguda para evaluar la capacidad de los compuestos desvelados en la presente para inhibir la hipotermia inducida por TNF-alfa.

Se agrupan aleatoriamente ratones hembra C57BL/6 y se pesan el Día 1. El día del estudio (Día 0), se administra a los ratones vehículo o artículo de prueba mediante sonda oral. Quince minutos después de la administración oral de los agentes de prueba, se administra a cada ratón una inyección intraperitoneal (IP) de solución que contiene factor de necrosis tumoral alfa recombinante humano (TNF- α , 25.0 μ g) y zVAD-FMK (200 μ g). Se mide la temperatura corporal a las 0 horas (antes de las inyecciones IP) y cada hora mediante un dispositivo de medición de temperatura con sonda rectal. Tres (3) horas después de las inyecciones IP de TNF- α y zVAD-FMK, los ratones se sacrifican mediante asfixia con CO₂ y se extrae sangre mediante punción cardíaca. Se recogen suero y plasma para determinar los niveles de citocinas y compuestos, respectivamente. Se incluyen grupos separados de ratones (ratones satélite) para la determinación de los niveles de compuestos en plasma en el momento de la administración de TNF α /zVAD-FMK.

Se usó (S)-5-bencil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (W0 2014/125444), que tiene una estructura como se ilustra a continuación, como un compuesto comparativo y se examinó usando un protocolo similar al descrito por el documento W0 2014/125444. Este compuesto comparativo mostró un 93 % de inhibición a una dosis de 30 mg/kg de acuerdo con el documento W0 2014/125444; sin embargo, en manos de los inventores, el compuesto inhibió solo el 70 % a 30 mg/kg. En comparación, el compuesto I-30 de la presente divulgación logró una inhibición superior al 85 % a una dosis de solo 5 mg/kg usando el protocolo de ensayo similar descrito anteriormente.



Compuesto comparativo

5 En vista de las muchas realizaciones posibles a las
que se pueden aplicar los principios de la presente
divulgación, se ha de reconocer que las realizaciones
ilustradas son solo ejemplos preferidos y no deben tomarse
como limitantes. Más bien, el alcance de la presente
10 divulgación se define mediante las siguientes
reivindicaciones. Por tanto, los inventores reivindican
como su invención todo lo que entra dentro del alcance y el
espíritu de estas reivindicaciones.

15 Se hace constar que con relación a esta fecha, el
mejor método conocido por la solicitante para llevar a la
práctica la citada invención, es el que resulta claro de la
presente descripción de la invención.

20

25

30