

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 814 556**

51 Int. Cl.:

C07D 403/12	(2006.01) A61P 37/00	(2006.01)
C07D 413/14	(2006.01) A61P 25/28	(2006.01)
C07D 403/14	(2006.01) A61P 17/06	(2006.01)
C07D 409/12	(2006.01) A61P 29/00	(2006.01)
C07D 413/12	(2006.01) A61K 31/55	(2006.01)
C07D 417/12	(2006.01) A61K 31/5513	(2006.01)
C07D 487/04	(2006.01) A61K 31/553	(2006.01)
C07D 267/14	(2006.01) A61K 31/554	(2006.01)
C07D 498/04	(2006.01) C07D 223/08	(2006.01)
C07D 281/10	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.02.2014** **E 18152185 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.06.2020** **EP 3375780**

54 Título: **Amidas heterocíclicas como inhibidores de quinasas**

30 Prioridad:

15.02.2013 US 201361765664 P
15.03.2013 US 201361790044 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.03.2021

73 Titular/es:

**GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY
DEVELOPMENT LIMITED (100.0%)
980 Great West Road, Brentford
Middlesex TW8 9GS, GB**

72 Inventor/es:

**BANDYOPADHYAY, DEEPAK;
EIDAM, PATRICK M.;
GOUGH, PETER J.;
HARRIS, PHILIP ANTHONY;
JEONG, JAE U.;
KANG, JIANXING;
KING, BRYAN WAYNE;
LAKDAWALA SHAH, AMI;
MARQUIS, JR., ROBERT W.;
LEISTER, LARA KATHRYN;
RAHMAN, ATTIQ;
RAMANJULU, JOSHI M.;
SEHON, CLARK A.;
SINGHAUS, JR., ROBERT y
ZHANG, DAOHUA**

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 814 556 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Amidas heterocíclicas como inhibidores de quinasa

Campo de la invención

La presente invención se refiere a amidas heterocíclicas que inhiben quinasa RIP1 y a procedimientos de preparación y uso de las mismas.

Antecedentes de la invención

La proteína quinasa-1 de interacción con receptores (RIP1), originalmente denominada RIP, es una proteína serina/treonina quinasa de la familia TKL implicada en la señalización inmunitaria innata. La quinasa RIP1 es una proteína que contiene el dominio RHIM, con un dominio quinasa N-terminal y un dominio de muerte C-terminal ((2005) Trends Biochem. Sci. 30, 151-159). El dominio de muerte de RIP1 media en la interacción con otras proteínas que contienen dominio de muerte que incluyen Fas y TNFR-1 ((1995) Cell 81 513-523), TRAIL-R1 y TRAIL-R2 ((1997) Immunity 7, 821-830) y TRADD ((1996) Immunity 4, 387-396), mientras que el dominio RHIM es crucial para la unión a otras proteínas que contienen el dominio RHIM tales como TRIF ((2004) Nat Immunol. 5, 503-507), DAI ((2009) EMBO Rep. 10, 916-922) y RIP3 ((1999) J. Biol. Chem. 274, 16871-16875); (1999) Curr. Biol. 9, 539-542) y ejerce muchos de sus efectos mediante estas interacciones. RIP1 es un regulador fundamental de la señalización de células y participa en mediar tanto la pro-supervivencia como las rutas de muerte celular programada que se tratarán más adelante.

La función de RIP1 en la señalización de células se ha evaluado en diversas condiciones [que incluyen TLR3 ((2004) Nat Immunol. 5, 503-507), TLR4 ((2005) J. Biol. Chem. 280, 36560-36566), TRAIL ((2012) J. Virol. Publicación electrónica, antes de imprimir), FAS ((2004) J. Biol. Chem. 279, 7925-7933)], pero se entiende mejor en el contexto de medición de señales aguas abajo del receptor de muerte TNFR1 ((2003) Cell 114, 181-190). La interacción de TNFR por TNF conduce a su oligomerización, y el reclutamiento de múltiples proteínas, que incluyen RIP1 poliubiquitinada ligada a K63 lineal ((2006) Mol. Cell 22, 245-257), TRAF2/5 ((2010) J. Mol. Biol. 396, 528-539), TRADD ((2008) Nat. Immunol. 9, 1037-1046) y cIAP ((2008) Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 105, 11778-11783), a la cola citoplasmática del receptor. Este complejo que es dependiente de RIP1 como proteína de andamiaje (es decir, independiente de quinasa), llamada complejo I, proporciona una plataforma para la señalización pro-supervivencia mediante la activación de las rutas de quinasas NFκB y MAP ((2010) Sci. Signal. 115, re4). Alternativamente, la unión de TNF a su receptor en condiciones que promueven la desubiquitinación de RIP1 (por proteínas tales como A20 y CYLD o inhibición de los cIAP) resulta en la internalización del receptor y la formación del complejo II o DISC (complejo de señalización inductor de muerte) ((2011) Cell Death Dis. 2, e230). La formación de DISC, que contiene RIP1, TRADD, FADD y caspasa 8, produce la activación de caspasa 8 y la aparición de muerte celular apoptótica programada también en un modo independiente de quinasa RIP1 ((2012) FEBS J 278, 877-887). La apoptosis es ampliamente una forma quiescente de muerte celular y está implicada en procesos rutinarios tales como desarrollo y homeostasis celular.

En condiciones en las que se forma DISC y se expresa RIP3, pero se inhibe la apoptosis (tal como la delección de FADD/caspasa 8, inhibición de caspasas o infección vírica), existe una tercera posibilidad dependiente de quinasa RIP1. RIP3 puede ahora entrar en este complejo, fosforilarse por RIP1 e iniciar una muerte celular necrótica programada independiente de caspasas mediante la activación de MLKL y PGAM5 ((2012) Cell 148, 213-227); ((2012) Cell 148, 228-243); ((2012) Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 109, 5322-5327). A diferencia de la apoptosis, la necrosis programada (no debe confundirse con la necrosis pasiva que no es programada) produce la liberación de patrones moleculares asociados a peligro (DAMP) de la célula. Estos DAMP pueden proporcionar una "señal de peligro" para rodear células y tejidos, provocando respuestas proinflamatorias que incluyen activación de inflammasomas, producción de citocinas y reclutamiento celular ((2008) Nat. Rev. Immunol 8, 279-289).

La desregulación de la muerte celular programada mediada por quinasa RIP1 se ha ligado a diversas enfermedades inflamatorias, como se demuestra por el uso del ratón de RIP3 inactivado (en el que la necrosis programada mediada por RIP1 se bloquea completamente) y por necrostatina-1 (una herramienta inhibidora de la actividad de quinasa RIP1 con escasa biodisponibilidad oral). Se ha mostrado que el ratón de RIP3 inactivado es protector en enfermedad inflamatoria del intestino (incluyendo colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn) ((2011) Nature 477, 330-334), psoriasis ((2011) Immunity 35, 572-582), necrosis de fotorreceptores inducida por desprendimiento de retina ((2010) PNAS 107, 21695-21700), retinitis pigmentaria ((2012) Proc. Natl. Acad. Sci., 109:36, 14598-14603), pancreatitis aguda inducida por ceruleína ((2009) Cell 137, 1100-1111) y septicemia/síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) ((2011) Immunity 35, 908-918). Se ha mostrado que la necrostatina-1 es eficaz en aliviar la lesión cerebral isquémica ((2005) Nat. Chem. Biol. 1, 112-119), lesión por isquemia/reperfusión retiniana ((2010) J. Neurosci. Res. 88, 1569-1576), enfermedad de Huntington ((2011) Cell Death Dis. 2 e115), lesión por reperfusión-isquemia renal ((2012) Kidney Int. 81, 751-761), lesión renal inducida por cisplatino ((2012) Ren. Fail. 34, 373-377) y lesión cerebral traumática ((2012) Neurochem. Res. 37, 1849-1858). Otras enfermedades o trastornos regulados al menos en parte por la apoptosis dependiente de RIP1, necrosis o producción de citocinas incluyen tumores malignos hematológicos y de órganos sólidos ((2013) Genes Dev. 27: 1640-1649), infecciones bacterianas e infecciones virales ((2014) Cell Host & Microbe 15, 23-35) (incluyendo, pero no se limitan a, tuberculosis y gripe ((2013) Cell 153, 1-14)) y enfermedades de

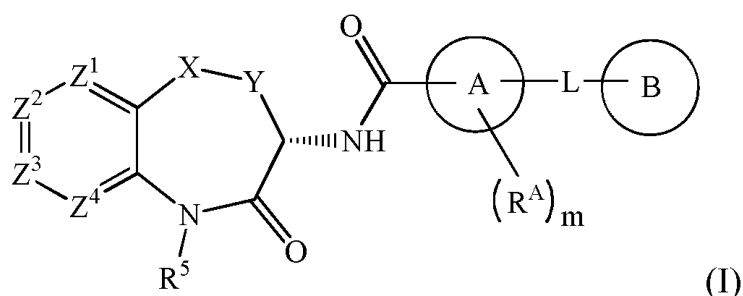
almacenamiento lisosómico (particularmente, enfermedad de Gaucher, Nature Medicine Advance Online Publication, 19 de enero de 2014, doi:10.1038/nm.3449).

El documento WO2007/075772 A2 desvela inhibidores de RIP1 quinasa útiles en el tratamiento de afecciones que incluyen asma y enfermedad de Crohn. El documento WO2004/098589 A1 desvela antagonistas del receptor de bradiquinina B1 útiles en el tratamiento de varias enfermedades incluyendo enfermedad inflamatoria del intestino y asma.

Un potente inhibidor de molécula pequeña selectivo de actividad de quinasa RIP1 bloquearía la necrosis celular dependiente de RIP1 y así proporcionaría un beneficio terapéutico en enfermedades o eventos asociados a DAMP, muerte celular y/o inflamación.

Sumario de la invención

Se desvelan compuestos de acuerdo con la Fórmula (I):



en la que:

X es O, S, SO, SO₂, NH, CO, CH₂, CF₂, CH(CH₃), CH(OH) o N(CH₃);

Y es CH₂ o CH₂CH₂;

Z¹ es N, CH o CR¹;

Z² es CH o CR²;

Z³ es N, CH o CR³;

Z⁴ es CH o CR⁴;

R¹ es flúor o metilo;

uno de R² y R³ es halógeno, ciano, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₄), hidroxilo, B(OH)₂, -COOH, haloalquil (C₁-C₄)C(OH)₂-, alcoxi (C₁-C₄)alcoxi (C₁-C₄), alquil (C₁-C₄)SO₂NHC(O)-, alquil (C₁-C₄)C(O)NH-, (alquil (C₁-C₄))(alquil (C₁-C₄))NC(O)-, alquil (C₁-C₄)OC(O)-, alquil (C₁-C₄)C(O)N-alquil (C₁-C₄)-, alquil (C₁-C₄)NHC(O)-, alcoxi (C₁-C₄)alquil (C₂-C₄)NHC(O)-, alcoxi (C₁-C₄)alquil (C₂-C₄)C(O)NH-, alcoxi (C₁-C₄)alquil (C₂-C₄)NHC(O)NH-, alquil (C₁-C₄)SO₂-alquil (C₂-C₄)NHC(O)-, alquil (C₁-C₄)NHC(O)NH-, alquil (C₁-C₄)OC(O)NH-, hidroxialquil (C₁-C₄)OC(O)NH-, heterocicloalquil de 5-6 miembros-C(O)-, heterocicloalquil de 5-6 miembros-alquil (C₁-C₄)-NHC(O)-, heterocicloalquil de 5-6 miembros-alcoxi (C₁-C₄)-, cicloalquilo de 3-6 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros o heteroaril de 5-6 miembros- C(O)NH,

en la que dicho cicloalquilo de 3-6 miembros, heterocicloalquilo de 5-6 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄) y -alquil (C₁-C₄)-CN;

y el otro de R² y R³ es halógeno o alquilo (C₁-C₆);

R⁴ es fluoro, cloro o metilo;

R⁵ es H o metilo;

A es fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros o heterocicloalquilo de 5-6 miembros, en el que el resto carbonilo y L están sustituidos 1,3 en el anillo A;

m es 0 o m es 1 y R^A es alquilo (C₁-C₄); y

L es O, S, NH, N(CH₃), CH₂, CH₂CH₂, CH(CH₃), CHF, CF₂, CH₂O, CH₂N(CH₃), CH₂NH o CH(OH);

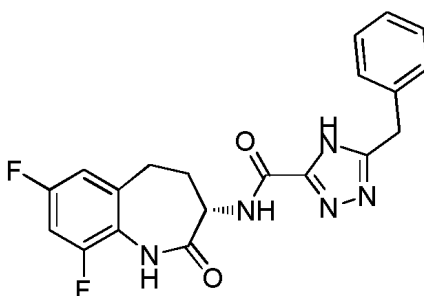
B es un cicloalquilo (C₃-C₆) opcionalmente sustituido, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros o heterocicloalquilo de 5-6 miembros;

en el que dicho cicloalquilo (C₃-C₆), fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros o heterocicloalquilo de 5-6 miembros está sin sustituir o está sustituido con uno o dos sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), haloalcoxi (C₁-C₄), nitro y alquil (C₁-C₄)C(O)-;

o el resto -L-B es alquilo (C₃-C₆), alcoxi (C₃-C₆), haloalcoxi (C₃-C₆), alqueno (C₃-C₆) o alquenoilo (C₃-C₆);

o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, del mismo.

En un primer aspecto la invención proporciona un compuesto que es:



o un tautómero del mismo o una sal del mismo.

Los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I), o sales, particularmente sales farmacéuticamente aceptables, de los mismos, son inhibidores de quinasa RIP1.

- 5 Por consiguiente, la presente divulgación también se dirige a un procedimiento para inhibir quinasa RIP1, procedimiento que comprende poner en contacto una célula con un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, del mismo.

La divulgación se refiere adicionalmente a un procedimiento para tratar una enfermedad o trastorno mediado por quinasa RIP1 que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, del mismo, a un paciente (un ser humano u otro mamífero, particularmente un ser humano) en necesidad del mismo. Tales enfermedades o trastornos mediados por quinasa RIP1 incluyen enfermedad inflamatoria del intestino (incluyendo enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), psoriasis, desprendimiento de retina, retinitis pigmentaria, artritis (incluyendo artritis reumatoide, espondiloartritis, gota y AIJAS), rechazo de trasplante, lesión por isquemia-reperfusión de órganos sólidos, esclerosis múltiple y síndrome periódico asociado al receptor de factor de necrosis tumoral.

La presente invención se dirige además a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Particularmente, la presente invención se dirige a una composición farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por quinasa RIP1, en el que la composición comprende un compuesto de la invención y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

20 **Breve descripción de los dibujos**

La Figura 1A muestra la pérdida de temperatura con el tiempo en ratones después de la pre-dosificación oral con el compuesto del Ejemplo de Referencia 12 o vehículo, seguido de administración i.v. simultánea de TNF y zVAD de ratón.

25 La Figura 1B muestra la pérdida de temperatura en ratones 2,5 horas después de la pre-dosificación oral con el compuesto del Ejemplo de Referencia 12 o vehículo, seguido de administración i.v. simultánea de TNF y zVAD de ratón.

La Figura 2A muestra la pérdida de temperatura con el tiempo en ratones después de la pre-dosificación oral con el compuesto del Ejemplo de Referencia 12 o vehículo seguido de administración i.v. de TNF de ratón.

30 La Figura 2B muestra la pérdida de temperatura en ratones 6 horas después de la pre-dosificación oral con el compuesto del Ejemplo de Referencia 12 o vehículo, seguido de administración i.v. de TNF de ratón.

La Figura 3A muestra los niveles celulares de ATP en células de fibrosarcoma L929 de ratón pre-tratadas con el compuesto del Ejemplo de Referencia 77, seguido de tratamiento con TNF α + QvD.

La Figura 3B muestra los niveles celulares de ATP en células de fibrosarcoma U937 de leucemia monocítica humana pre-tratadas con el compuesto del Ejemplo de Referencia 77, seguido de tratamiento con TNF α + QvD.

35 La Figura 4A muestra la pérdida de temperatura con el tiempo en ratones después de la pre-dosificación oral con el compuesto del Ejemplo de Referencia 161 o vehículo, seguido de administración i.v. simultánea de TNF y zVAD de ratón.

La Figura 4B muestra la pérdida de temperatura en ratones 6 horas después de la pre-dosificación oral con el compuesto del Ejemplo de Referencia 161 o vehículo, seguido de administración i.v. simultánea de TNF y zVAD de ratón.

40 La Figura 5A muestra la pérdida de temperatura con el tiempo en ratones después de la pre-dosificación oral con el compuesto del Ejemplo de Referencia 161 o vehículo, seguido de administración i.v. de TNF de ratón.

La Figura 5B muestra la pérdida de temperatura en ratones 6 horas después de la pre-dosificación oral con el compuesto del Ejemplo de Referencia 161 o vehículo, seguido de administración i.v. de TNF de ratón.

45 La Figura 6A muestra los niveles celulares de ATP en células de fibrosarcoma L929 de ratón pre-tratadas con el compuesto del Ejemplo de Referencia 161, seguido de tratamiento con TNF α + QvD.

La Figura 6B muestra una curva de CI₅₀ de ATP en células de fibrosarcoma U937 de leucemia monocítica humana pre-tratadas con el compuesto del Ejemplo de Referencia 161, seguido de tratamiento con TNF α + QvD. Los datos se normalizaron a Nec-1 10 mM que se fijó al 100 % de supervivencia.

50 La Figura 7 es un patrón de difracción de rayos X de polvo (PXRD) de una forma cristalina de (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 anhidra (base libre).

Descripción detallada de la invención

La divulgación también se dirige a un compuesto de Fórmula (I) en la que:

- 5 X es O, S, SO, SO₂, NH, CO, CH₂, CF₂, CH(CH₃), CH(OH) o N(CH₃);
 Y es CH₂ o CH₂CH₂;
 Z¹ es N, CH o CR¹;
 Z² es CH o CR²;
 Z³ es N, CH o CR³;
 Z⁴ es CH o CR⁴;
 10 R¹ es fluoro o metilo;
 uno de R₂ y R³ es halógeno, ciano, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₆), hidroxilo, B(OH)₂, -COOH, haloalquil (C₁-C₄)C(OH)₂-, alcoxi (C₁-C₄)alcoxi (C₁-C₄), alquil (C₁-C₄)SO₂-, alquil (C₁-C₄)SO₂NHC(O)-, alquil (C₁-C₄)C(O)NH-, (alquil (C₁-C₄))(alquil (C₁-C₄))NC(O)-, alquil (C₁-C₄)OC(O)-, alquil (C₁-C₄)C(O)N-alquil (C₁-C₄)-, alquil (C₁-C₄)NHC(O)-, alcoxi (C₁-C₄)alquil (C₂-C₄)NHC(O)-, alcoxi (C₁-C₄)alquil (C₂-C₄)C(O)NH-, alcoxi (C₁-C₄)alquil (C₂-C₄)NHC(O)NH-, alquil (C₁-C₄)SO₂alquil (C₂-C₄)NHC(O)-, alquil (C₁-C₄)NHC(O)NH-, alquil (C₁-C₄)OC(O)NH-, hidroxialquil (C₁-C₄)OC(O)NH-, heterocicloalquil de 5-6 miembros-C(O)-, heterocicloalquil de 5-6 miembros-alquil (C₁-C₄)-NHC(O)-, heterocicloalquil de 5-6 miembros-alcoxi (C₁-C₄)-, heteroarilo de 5-6 miembros, o heteroaril de 5-6 miembros-C(O)NH, en el que dicho heterocicloalquil de 5-6 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄) y -alquil (C₁-C₄)-CN; y el otro de R² y R³ es halógeno o alquilo (C₁-C₆); R⁴ es fluoro, cloro o metilo; R⁵ es H o metilo;
 25 A es fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros o heterocicloalquil de 5-6 miembros, en el que el resto carbonilo y L están 1,3 sustituidos en el anillo A; m es 0 o m es 1 y R^A es alquilo (C₁-C₄); y L es O, S, NH, N(CH₃), CH₂, CH₂CH₂, CH(CH₃), CHF, CF₂, CH₂O, CH₂N(CH₃), CH₂NH o CH(OH); B es un cicloalquil (C₃-C₆) opcionalmente sustituido, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros o heterocicloalquil de 5-6 miembros;
 30 en el que dicho cicloalquil (C₃-C₆), fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros o heterocicloalquil de 5-6 miembros está sin sustituir o está sustituido con uno o dos sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, alquilo (C₁-C₄), haloalquil (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), haloalcoxi (C₁-C₄), nitro y alquil (C₁-C₄)C(O)-; o el resto -L-B es alquilo (C₃-C₆), alcoxi (C₃-C₆), haloalcoxi (C₃-C₆), alqueno (C₃-C₆) o alquenoilo (C₃-C₆);
 35 o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, del mismo.

Las definiciones alternativas para los diversos grupos y grupos de sustituyentes de Fórmula (I) proporcionados en toda la memoria descriptiva pretenden describir particularmente cada especie de compuestos desvelados en el presente documento, individualmente, además de grupos de una o más especies de compuestos. El ámbito de la presente invención incluye cualquier combinación de estas definiciones de grupos y grupos de sustituyentes. Los compuestos de la invención son solo aquellos que se contemplan por ser "químicamente estables" como será apreciado por aquellos expertos en la materia.

Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" representa un grupo hidrocarburo saturado, lineal o ramificado que tiene el número especificado de átomos de carbono. El término "alquilo (C₁-C₄)" se refiere a un resto alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono. Los alquilos ejemplares incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *s*-butilo y *t*-butilo.

Cuando un término sustituyente tal como "alquilo" se usa en combinación con otro término sustituyente, por ejemplo, como en "hidroxialquil (C₁-C₄)" o "arilalquil (C₁-C₄)", el término sustituyente enlazador (por ejemplo, alquil) pretende englobar un resto divalente, en el que el punto de unión es mediante ese sustituyente enlazador. Los ejemplos de grupos "arilalquil (C₁-C₄)" incluyen, pero no se limitan a, bencilo (fenilmetilo), 1-metilbencilo (1-feniletilo) y fenetilo (2-feniletilo). Los ejemplos de grupos "hidroxialquil (C₁-C₄)" incluyen, pero no se limitan a, hidroximetilo, hidroxietilo e hidroxisopropilo.

El término "haloalquil (C₁-C₄)" representa un grupo que tiene uno o más átomos de halógeno, que pueden ser iguales o diferentes, en uno o más átomos de carbono de un resto alquil que contiene de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos "haloalquil (C₁-C₄)" incluyen, pero no se limitan a, -CF₃ (trifluorometilo), -CCl₃ (triclorometilo), 1,1-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo y hexafluoroisopropilo.

"Alqueno" se refiere a un grupo hidrocarburo lineal o ramificado que tiene al menos 1 y hasta 3 dobles enlaces carbono-carbono. Algunos ejemplos incluyen etenilo y propenilo.

"Alcoxi" se refiere a un grupo "alquil-oxi-" que contiene un resto alquil unido mediante un átomo enlazador de oxígeno.

Por ejemplo, el término "alcoxi (C₁-C₄)" representa un resto de hidrocarburo saturado, lineal o ramificado que tiene al menos 1 y hasta 4 átomos de carbono unidos mediante un átomo enlazador de oxígeno. Los grupos "alcoxi (C₁-C₄)" ejemplares incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, *s*-butoxi y *t*-butoxi.

5 El término "haloalcoxi (C₁-C₄)" se refiere a un grupo "haloalquil-oxi-" que contiene un resto "haloalquilo (C₁-C₄)" unido mediante un átomo enlazador de oxígeno, "haloalquilo (C₁-C₄)" que se refiere a un resto que tiene uno o más átomos de halógeno, que pueden ser iguales o diferentes, en uno o más átomos de carbono de un resto alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono. Los grupos "haloalcoxi (C₁-C₄)" ejemplares incluyen, pero no se limitan a, -OCHF₂ (difluorometoxi), -OCF₃ (trifluorometoxi), -OCH₂CF₃ (trifluoroetoxi) y -OCH(CF₃)₂ (hexafluoroisopropoxi).

10 Un grupo carbocíclico es un grupo cíclico en el que todos los miembros de anillo son átomos de carbono, que pueden estar saturados, parcialmente insaturados (no aromáticos) o completamente insaturados (aromáticos). El término "carbocíclico" incluye grupos cicloalquilo y arilo.

15 "Cicloalquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo cíclico saturado no aromático que contiene el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, el término "cicloalquilo (C₃-C₆)" se refiere a un anillo de hidrocarburo cíclico no aromático que tiene de tres a seis átomos de carbono de anillo. Los grupos "cicloalquilo (C₃-C₆)" ejemplares incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Los términos "cicloalquiloxi" o "cicloalcoxi" se refieren a un grupo que contiene un resto cicloalquilo, definido anteriormente en el presente documento, unido mediante un átomo enlazador de oxígeno. Algunos grupos "cicloalquiloxi (C₃-C₆)" ejemplares incluyen ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi y ciclohexiloxi.

20 "Ariolo" se refiere a un grupo o resto que comprende un radical de hidrocarburo aromático, monocíclico o bicíclico que contiene de 6 a 10 átomos de anillo de carbono y que tiene al menos un anillo aromático. Algunos ejemplos de grupos "arilo" son fenilo, naftilo, indenilo y dihidroindenilo (indanilo). Generalmente, en los compuestos de la presente divulgación, arilo es fenilo.

25 Un grupo heterocíclico es un grupo cíclico que tiene, como miembros de anillo, átomos de al menos dos elementos diferentes, grupo cíclico que puede estar saturado, parcialmente insaturado (no aromático) o completamente insaturado (aromático). Los términos "heterocíclico" o "heterocíclico" incluyen grupos heterocicloalquilo y heteroarilo. Debe entenderse que los términos heterocíclico, heterocíclico, heteroarilo y heterocicloalquilo pretenden englobar grupos estables en los que un heteroátomo de nitrógeno del anillo se oxida opcionalmente (por ejemplo, grupos heteroarilo que contienen un N-óxido, tales como oxo-piridilo (piridil-N-óxido) y oxo-oxadiazolilo (oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazolilo) o en los que un heteroátomo de azufre del anillo se oxida opcionalmente (por ejemplo, grupos heterocicloalquilo que contienen sulfonas o restos sulfóxido, tales como tetrahidrotienil-1-óxido (sulfóxido de tetrahidrotienilo, sulfóxido de tetrahidrotiofenilo) y tetra hidrotienil-1,1-dióxido (tetrahidrotienil sulfona)).

35 "Heterocicloalquilo" se refiere a un grupo no aromático, monocíclico o bicíclico que contiene 3-10 átomos de anillo, estando saturado o teniendo uno o más grados de insaturación, y que contiene una o más (generalmente una o dos) sustituciones de heteroátomos independientemente seleccionadas de oxígeno, azufre y nitrógeno. Ejemplos de grupos "heterocicloalquilo" incluyen, pero no se limitan a, aziridinilo, tiiranilo, oxiranilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, oxazolinilo, tiazolinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotienilo, 1,3-dioxolanilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-oxatolanilo, 1,3-oxatiano, 1,3-ditianilo, 1,4-oxatolanilo, 1,4-oxatiano, 1,4-ditianilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, hexahidro-1*H*-1,4-diazepinilo, azabicyclo[3.2.1]octilo, azabicyclo[3.3.1]nonilo, azabicyclo[4.3.0]nonilo, oxabicyclo[2.2.1]heptilo, 1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiranilo y 1,5,9-triazaciclododecilo.

Algunos ejemplos de grupos "heterocicloalquilo de 4-miembros" incluyen oxetanilo, tietanilo y azetidino.

45 La expresión "heterocicloalquilo de 5-6 miembros" representa un grupo monocíclico no aromático que está saturado o parcialmente insaturado, que contiene 5 o 6 átomos de anillo, que incluye uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno. Los ejemplos ilustrativos de grupos heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros incluyen, pero no se limitan a, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, morfolinilo y tiomorfolinilo.

50 "Heteroarilo" representa un grupo o resto que comprende un radical monocíclico o bicíclico aromático que contiene 5 a 10 átomos de anillo, que incluye 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Este término también engloba grupos arilo heterocíclicos bicíclicos que contienen tanto un resto de anillo de arilo condensado con un resto de anillo de heterocicloalquilo como un resto de anillo de heteroarilo condensado con un resto de anillo de cicloalquilo.

55 Los ejemplos ilustrativos de heteroarilos incluyen, pero no se limitan a, furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, piridinilo (piridilo), oxo-piridilo (piridil-N-óxido), piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, triazinilo, benzofuranilo, isobenzofurilo, 2,3-dihidrobenzofurilo, 1,3-benzodioxolilo, dihidrobenzodioxinilo, benzotienilo, indolizino, indolilo, isoindolilo, dihidroindolilo, bencimidazolilo, dihidrobencimidazolilo, benzoxazolilo, dihidrobenzoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, dihidrobenzoisotiazolilo,

indazolilo, imidazopiridinilo, pirazolopiridinilo, benzotriazolilo, triazolopiridinilo, purinilo, quinolinilo, tetrahydroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, 1,5-naftiridinilo, 1,6-naftiridinilo, 1,7-naftiridinilo, 1,8-naftiridinilo y pteridinilo.

Como se usa en el presente documento, "heteroarilo de 5-6 miembros" representa un grupo monocíclico aromático que contiene 5 o 6 átomos de anillo, que incluye al menos un átomo de carbono y 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Los grupos heteroarilo de 5 miembros seleccionados contienen un heteroátomo de anillo de nitrógeno, oxígeno o azufre, y opcionalmente contienen 1, 2 o 3 átomos de anillo de nitrógeno adicionales. Los grupos heteroarilo de 6 miembros seleccionados contienen 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo de nitrógeno. Algunos ejemplos de grupos heteroarilo de 5 miembros incluyen furilo (furanilo), tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo y oxo-oxadiazolilo. Los grupos heteroarilo de 6 miembros seleccionados incluyen piridinilo, oxo-piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo y triazinilo.

Los grupos heteroarilo bicíclicos incluyen grupos heteroarilo 6,5 condensados (heteroarilo de 9 miembros) y heteroarilo 6,6 condensado (heteroarilo de 10 miembros). Algunos ejemplos de grupos heteroarilo 6,5 condensados (heteroarilo de 9 miembros) incluyen benzotienilo, benzofuranilo, indolilo, indolinilo, isoindolilo, isoindolinilo, indazolilo, indolizínilo, isobenzofurilo, 2,3-dihidrobenzofurilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiadiazolilo, benzotriazolilo, 1,3-benzoxatiol-2-on-ilo (2-oxo-1,3-benzoxatiolilo), purinilo e imidazopiridinilo.

Los ejemplos de grupos heteroarilo 6,6 condensados (heteroarilo de 10 miembros) incluyen quinolilo, isoquinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo (1,5-naftiridinilo, 1,6-naftiridinilo, 1,7-naftiridinilo, 1,8-naftiridinilo), quinazolinilo, quinoxalinilo, 4H-quinolizínilo, tetrahydroquinolinilo, cinolinilo y pteridinilo.

A menos que se especifique de otro modo, todos los sistemas de anillo bicíclico pueden unirse en cualquier posición adecuada en cualquier anillo.

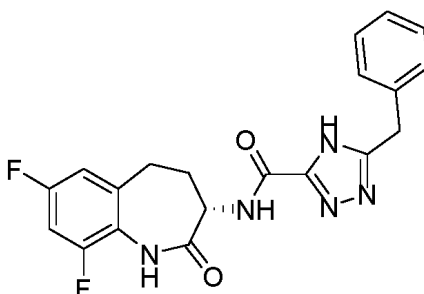
Los términos "halógeno" y "halo" representan sustituyentes cloro, fluoro, bromo o yodo. "Oxo" representa un resto de oxígeno de doble enlace; por ejemplo, si se une directamente a un átomo de carbono forma un resto carbonilo (C = O). "Hidroxi" o "hidroxilo" pretende significar el radical -OH. Como se usa en el presente documento, el término "ciano" se refiere al grupo -CN.

Como se usa en el presente documento, la frase "opcionalmente sustituido" indica que un grupo (tal como un grupo alquilo, cicloalquilo, alcoxi, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo) o anillo o resto (tal como un anillo o resto carbocíclico o heterocíclico) pueden estar sin sustituir, o el grupo, anillo o resto pueden estar sustituidos con uno o más sustituyente o sustituyentes como se ha definido. En el caso en el que los grupos puedan seleccionarse de varios grupos alternativos, los grupos seleccionados pueden ser iguales o diferentes.

El término "independientemente" significa que si más de un sustituyente se selecciona de varios posibles sustituyentes, aquellos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones y formas de dosificación que son, dentro del ámbito del criterio médico sensato, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, u otro problema o complicación, proporcional a una relación beneficio/riesgo razonable.

Como se usa en el presente documento, las expresiones "compuesto o compuestos de la invención" o "compuesto o compuestos de la presente invención" significan un compuesto que es



en cualquier forma, es decir, cualquier forma de sal o de no sal (por ejemplo, como una forma de ácido o de base libre, o como una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y cualquier forma física del mismo (por ejemplo, que incluye formas no sólidas (por ejemplo, formas líquidas o semi-sólidas), y formas sólidas (por ejemplo, formas amorfas o cristalinas, formas polimórficas específicas, formas de solvato, que incluyen formas de hidrato (por ejemplo, mono-, di- y hemi-hidratos)), y mezclas de diversas formas.

Por consiguiente, se desvelan los compuestos de Fórmula (I), particularmente compuestos de una cualquiera de las

Fórmulas (I-IV), como se define en el presente documento, en cualquier forma de sal o no sal y cualquier forma física de los mismos, y mezclas de diversas formas. Aunque aquellos están incluidos dentro de la presente divulgación, se entenderá que los compuestos de Fórmula (I), particularmente compuestos de una cualquiera de las Fórmulas (I-IV), como se define en el presente documento, en cualquier forma de sal o de no sal, y en cualquier forma física de los mismos, pueden tener niveles de actividad variables, diferentes biodisponibilidades y diferentes propiedades de manipulación para fines de formulación.

En una realización de los compuestos de la presente divulgación, X es O, S, SO, SO₂, NH, CO, CH₂, CF₂, CH(CH₃), N(CH₃) o CH(OH). En una realización específica, X es O, S, SO, SO₂, NH, CO, CH₂ o N(CH₃). En otra realización, X es S, SO, SO₂ o CO. En otra realización más, X es CF₂, CH(CH₃) o CH(OH). En otra realización, X es O, CH₂, NH o N(CH₃). En realizaciones seleccionadas, X es O o CH₂.

En una realización de los compuestos de la presente divulgación, Y es CH₂ o CH₂CH₂. En otra realización, Y es CH₂CH₂. En realizaciones seleccionadas, Y es CH₂.

En una realización de los compuestos de la presente divulgación, Z¹, Z², Z³ y Z⁴ son cada uno CH. En otra realización, Z¹ es CR¹ y Z², Z³ y Z⁴ son cada uno CH. En una realización adicional, Z¹, Z² y Z⁴ son cada uno CH y Z³ es CR³. En una realización adicional, Z¹, Z³ y Z⁴ son cada uno CH y Z² es CR². En una realización adicional más, Z¹, Z² y Z³ son cada uno CH y Z⁴ es CR⁴. En otra realización, Z¹ y Z² son CH, Z³ es CR³ y Z⁴ es CR⁴. En otra realización, Z¹ y Z⁴ son CH, Z² es CR² y Z³ es CR³. En otra realización, Z¹ y Z³ son CH, Z² es CR² y Z⁴ es CR⁴. En otra realización, Z¹ es CH, Z² es CR², Z³ es CR³ y Z⁴ es CR⁴.

En otra realización más de los compuestos de la presente divulgación, Z¹ y Z³ son ambos N, Z² es CH y Z⁴ es CH o CR⁴. En otra realización más de los compuestos de la presente divulgación, Z¹ y Z³ son ambos N, Z² es CH o CR² y Z⁴ es CH. En otras realizaciones más, Z¹ es N, Z² es CR² y Z³ y Z⁴ son CH. En todavía otras realizaciones, Z³ es N y Z², Z³ y Z⁴ son CH.

En una realización de los compuestos de la presente divulgación, R¹ es fluoro. En otra realización, R¹ es metilo.

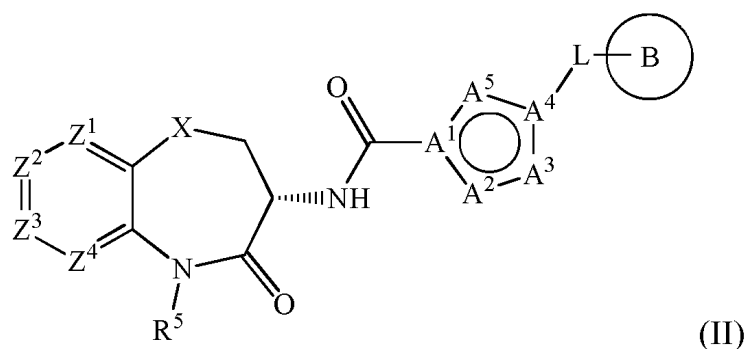
En una realización, uno de R² y R³ es halógeno, ciano, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₄), hidroxilo, B(OH)₂, -COOH, haloalquil (C₁-C₄)C(OH)₂-, alcoxi (C₁-C₄)alcoxi (C₁-C₄), alquil (C₁-C₄)SO₂-, alquil (C₁-C₄)SO₂NHC(O)-, alquil (C₁-C₄)C(O)NH-, (alquil (C₁-C₄))(alquil (C₁-C₄))NC(O)-, alquil (C₁-C₄)OC(O)-, alquil (C₁-C₄)C(O)N-alquil (C₁-C₄)-, alquil (C₁-C₄)NHC(O)-, alcoxi (C₁-C₄)alquil (C₂-C₄)NHC(O)-, alcoxi (C₁-C₄)alquil (C₂-C₄)C(O)NH-, alcoxi (C₁-C₄)alquil (C₂-C₄)NHC(O)NH-, alquil (C₁-C₄)SO₂alquil (C₂-C₄)NHC(O)-, alquil (C₁-C₄)NHC(O)NH-, alquil (C₁-C₄)OC(O)NH-, hidroxialquil (C₁-C₄)OC(O)NH-, heterocicloalquil de 5-6 miembros-C(O)-, heterocicloalquil de 5-6 miembros-alquil (C₁-C₄)-NHC(O)-, heterocicloalquil de 5-6 miembros-alcoxi (C₁-C₄)-, cicloalquilo de 3-6 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros o heteroaril de 5-6 miembros-C(O)NH, en los que dicho cicloalquilo de 3-6 miembros, heterocicloalquilo de 5-6 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄) y -alquil (C₁-C₄)-CN; y el otro de R² y R³ es halógeno, ciano o alquilo (C₁-C₆).

En una realización de los compuestos de la presente divulgación, uno de R² y R³ es halógeno, ciano, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₆), hidroxilo, B(OH)₂, -COOH, haloalquil (C₁-C₄)C(OH)₂-, alcoxi (C₁-C₄)alcoxi (C₁-C₄), alquil (C₁-C₄)SO₂-, alquil (C₁-C₄)SO₂NHC(O)-, alquil (C₁-C₄)C(O)NH-, (alquil (C₁-C₄))(alquil (C₁-C₄))NC(O)-, alquil (C₁-C₄)OC(O)-, alquil (C₁-C₄)C(O)N-alquil (C₁-C₄)-, alquil (C₁-C₄)NHC(O)-, alcoxi (C₁-C₄)alquil (C₂-C₄)NHC(O)-, alcoxi (C₁-C₄)alquil (C₂-C₄)C(O)NH-, alcoxi (C₁-C₄)alquil (C₂-C₄)NHC(O)NH-, alquil (C₁-C₄)SO₂alquil (C₂-C₄)NHC(O)-, alquil (C₁-C₄)NHC(O)NH-, alquil (C₁-C₄)OC(O)NH-, hidroxialquil (C₁-C₄)OC(O)NH-, heterocicloalquil de 5-6 miembros-C(O)-, heterocicloalquil de 5-6 miembros-alquil (C₁-C₄)-NHC(O)-, heterocicloalquil de 5-6 miembros-alcoxi (C₁-C₄)-, heteroarilo de 5-6 miembros o heteroaril de 5-6 miembros-C(O)NH, en los que dicho heterocicloalquilo de 5-6 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄) y -alquil (C₁-C₄)-CN; y el otro de R² y R³ es halógeno o alquilo (C₁-C₆).

En otra realización, R² es halógeno, ciano, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₄), hidroxilo, B(OH)₂, -COOH, haloalquil (C₁-C₄)C(OH)₂-, alcoxi (C₁-C₄)alcoxi (C₁-C₄), cicloalquilo de 3-5 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros, en el que dicho cicloalquilo de 3-5 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros está opcionalmente sustituido con un sustituyente alquilo (C₁-C₃); y Z³ es CH o CR³ y R³ es ciano, alquilo (C₁-C₆), o un heteroarilo de 5-6 miembros, opcionalmente sustituido con un sustituyente alquilo (C₁-C₃). En otra realización, R² es halógeno, ciano, alquilo (C₁-C₆), hidroxilo, B(OH)₂, -COOH, haloalquil (C₁-C₄)C(OH)₂-, alcoxi (C₁-C₄)alcoxi (C₁-C₄) o heteroarilo de 5-6 miembros, en el que dicho heteroarilo de 5-6 miembros está opcionalmente sustituido con un sustituyente alquilo (C₁-C₃); y Z³ es CH.

En otra realización, R³ es halógeno, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆), B(OH)₂, -COOH, alquil (C₁-C₄)SO₂-, alquil (C₁-C₄)SO₂NHC(O)-, alquil (C₁-C₄)C(O)NH-, (alquil (C₁-C₄))(alquil (C₁-C₄))NC(O)-, alquil (C₁-C₄)OC(O)-, alquil (C₁-C₄)C(O)N-alquil (C₁-C₄)-, alcoxi (C₁-C₄)alquil (C₂-C₄)NHC(O)NH-, alquil (C₁-

- 5 C_4SO_2 alquil (C_2-C_4)NHC(O)-, alquil (C_1-C_4)NHC(O)NH-, alquil (C_1-C_4)OC(O)NH-, hidroxialquil (C_1-C_4)OC(O)NH-, heterocicloalquil de 5-6 miembros-C(O)-, heterocicloalquil de 5-6 miembros-alquil (C_1-C_4)-NHC(O)-, heterocicloalquil de 5-6 miembros-alcoxi (C_1-C_4)-, heteroarilo de 5-6 miembros o heteroaril de 5-6 miembros-C(O)NH, en el presente documento dicho heterocicloalquilo de 5-6 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos con alquilo (C_1-C_3) o -alquil (C_1-C_3)-CN; y Z^2 es CH.
- 10 En otra realización, R^3 es halógeno, alquilo (C_1-C_6), haloalquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_6), $B(OH)_2$, -COOH, alquil (C_1-C_4)SO₂-, alquil (C_1-C_4)SO₂NHC(O)-, alquil (C_1-C_4)C(O)NH-, (alquil (C_1-C_4))(alquil (C_1-C_4))NC(O)-, alquil (C_1-C_4)OC(O)-, alquil (C_1-C_4)C(O)N-alquil (C_1-C_4)-, alcoxi (C_1-C_4)alquil (C_2-C_4)NHC(O)NH-, alquil (C_1-C_4)SO₂alquil (C_2-C_4)NHC(O)-, alquil (C_1-C_4)NHC(O)NH-, alquil (C_1-C_4)OC(O)NH-, hidroxialquil (C_1-C_4)OC(O)NH-, heterocicloalquil de 5-6 miembros-C(O)-, heterocicloalquil de 5-6 miembros-alquil (C_1-C_4)-NHC(O)-, heterocicloalquil de 5-6 miembros-alcoxi (C_1-C_4)-, heteroarilo de 5-6 miembros o heteroaril de 5-6 miembros-C(O)NH, en el presente documento dicho heterocicloalquilo de 5-6 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos con alquilo (C_1-C_3) o -alquil (C_1-C_3)-CN; y Z^2 es CH.
- 15 En realizaciones específicas, R^2 es fluoro, cloro, bromo, -CN, -CH₃, -OCH₃, -OCHF₂, -OH, $B(OH)_2$, CF₃C(OH)₂-, CH₃OCH₂CH₂O-, ciclopropilo, 5H-tetrazol-5-ilo, pirazol-3-ilo o 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo.
- En otras realizaciones específicas, R^2 es fluoro, cloro, bromo, -CN, -CH₃, -OH, $B(OH)_2$, CF₃C(OH)₂-, CH₃OCH₂CH₂O-, 5H-tetrazol-5-ilo, pirazol-3-ilo o 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo.
- En otra realización específica, R^2 es cloro, bromo, -CN, -CH₃, -OH, $B(OH)_2$, CF₃C(OH)₂-, CH₃OCH₂CH₂O-, 5H-tetrazol-5-ilo, pirazol-3-ilo o 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo.
- 20 En realizaciones específicas, R^3 es fluoro, cloro, bromo, -CN, -OCH₃, -OCHF₂, $B(OH)_2$, -COOH, CH₃SO₂-, CH₃SO₂NHC(O)-, CH₃C(O)NH-, (CH₃)₂NC(O)-, CH₃OC(O)-, (CH₃)C(O)N(CH₃)-, HOCH₂CH₂C(O)NH-, CH₃OCH₂CH₂NHC(O)NH-, CH₃SO₂CH₂CH₂NHC(O)-, CH₃CH₂NHC(O)NH-, CH₃OC(O)NH-, morfolin-4-il-CO-, pirrolidin-1-il-CH₂CH₂NHC(O)-, piridin-2-ilo, tetrahidrofuran-2-il-CH₂O-, pirrolidin-1-il-CH₂CH₂O-, tetrazol-5-ilo, 1-(2-cianoetil)-tetrazol-5-ilo, pirazol-1-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, 1-metil-pirazol-3-ilo, 1-metil-pirrol-4-il-C(O)NH-, 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo o 5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-ilo.
- 25 En otras realizaciones específicas, R^3 es fluoro, cloro, bromo, -OCH₃, $B(OH)_2$, -COOH, CH₃SO₂-, CH₃SO₂NHC(O)-, CH₃C(O)NH-, (CH₃)₂NC(O)-, CH₃OC(O)-, (CH₃)C(O)N(CH₃)-, HOCH₂CH₂C(O)NH-, CH₃OCH₂CH₂NHC(O)NH-, CH₃SO₂CH₂CH₂NHC(O)-, CH₃CH₂NHC(O)NH-, CH₃OC(O)NH-, morfolin-4-il-CO-, pirrolidin-1-il-CH₂CH₂NHC(O)-, tetrahidrofuran-2-il-CH₂O-, pirrolidin-1-il-CH₂CH₂O-, tetrazol-5-ilo, 1-(2-cianoetil)-tetrazol-5-ilo, pirazol-1-ilo, pirazol-3-ilo, 1-metil-pirazol-3-ilo, 1-metil-pirrol-4-il-C(O)NH-, 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo o 5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-ilo.
- 30 En otras realizaciones más, R^3 es fluoro, cloro, bromo, -OCH₃, $B(OH)_2$, -COOH, CH₃SO₂-, CH₃SO₂NHC(O)-, CH₃C(O)NH-, (CH₃)₂NC(O)-, CH₃OC(O)-, (CH₃)C(O)N(CH₃)-, HOCH₂CH₂C(O)NH-, CH₃OCH₂CH₂NHC(O)NH-, CH₃SO₂CH₂CH₂NHC(O)-, CH₃CH₂NHC(O)NH-, CH₃OC(O)NH-, morfolin-4-il-CO-, pirrolidin-1-il-CH₂CH₂NHC(O)-, tetrahidrofuran-2-il-CH₂O-, pirrolidin-1-il-CH₂CH₂O-, tetrazol-5-ilo, 1-(2-cianoetil)-tetrazol-5-ilo, pirazol-1-ilo, pirazol-3-ilo, 1-metil-pirazol-3-ilo, 1-metil-pirrol-4-il-C(O)NH- o 5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-ilo.
- 35 En una realización de los compuestos de la presente divulgación, R^4 es fluoro, cloro, metilo o trifluorometilo. En otra realización, R^4 es fluoro. En otra realización más, R^4 es metilo.
- En una realización de los compuestos de la presente divulgación, R^5 es H. En otra realización, R^5 es metilo.
- 40 En una realización de los compuestos de la presente divulgación, A es fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros o heterocicloalquilo de 5-6 miembros, en el que el resto carbonilo y L están 1,3 sustituidos en el anillo A.
- En otra realización, A es un heteroarilo de 5 miembros que contiene un átomo de oxígeno o de azufre y que opcionalmente contiene uno o dos átomos de nitrógeno; específicamente A es furilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo u oxadiazolilo (más específicamente, 1,2,4-oxadiazolilo o 1,3,4-oxadiazolilo). En otra realización, A es un heteroarilo de 5 miembros que contiene un átomo de nitrógeno y que opcionalmente contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno adicionales; específicamente A es pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo (más específicamente, 1,2,3-triazolilo o 1,2,4-triazolilo) o tetrazolilo. En realizaciones seleccionadas, A es triazolilo. En otra realización más de la presente invención, A es un heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros; específicamente A es piperidinilo o pirrolidinilo. En otra realización de la presente invención, A es un grupo aromático de 6 miembros seleccionado de fenilo y piridilo.
- 45 Otra realización de la presente divulgación se refiere a un compuesto de acuerdo con la Fórmula (II):
- 50



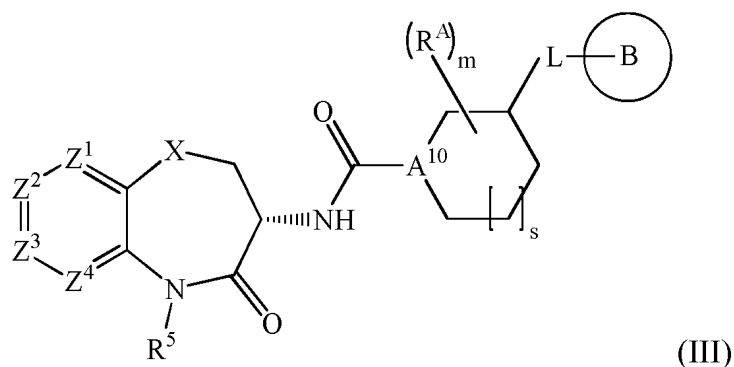
en la que:

- 5 A^1 es C,
 A^4 es C o N,
 y A^2 , A^3 y A^5 están seleccionados cada uno independientemente de CH, CR^A , O, S, N, NH y NR^A para formar un
 resto de anillo de furilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo
 o tetrazolilo,
 en los que dicho resto de anillo contiene 0 o 1 de CR^A y NR^A ; y
 en la que X, Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 , R^5 , L y B son como se definen en el presente documento,
- 10 o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, del mismo.

En realizaciones seleccionadas, A^1 es C, A^4 es C o N, y A^2 , A^3 y A^5 están seleccionados cada uno independientemente de CH, O, N y NH para formar un resto de anillo de oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo o tetrazolilo.

- 15 En otras realizaciones seleccionadas, A^1 y A^4 son cada uno C, y A^2 , A^3 y A^5 están seleccionados cada uno independientemente de N y NH para formar un resto de anillo de triazolilo.

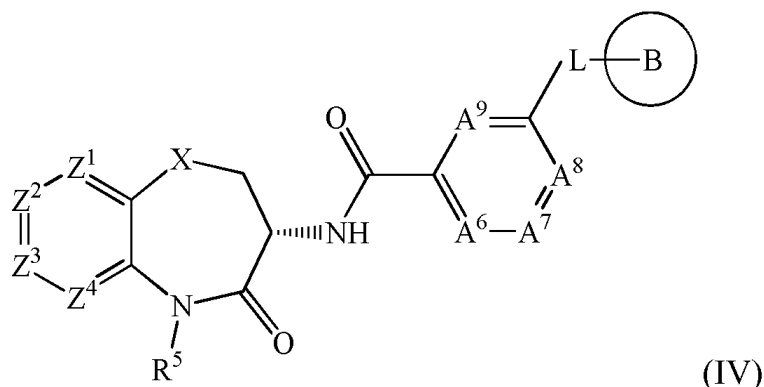
Otra realización de la presente divulgación, en la que A es piperidinilo o pirrolidinilo, puede representarse por la Fórmula (III):



- 20 en la que s es 0 o 1, A^{10} es N y X, Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 , R^5 , R^A , m, L y B son como se definen en el presente documento. En realizaciones específicas, m es 0 y A es un resto piperidinilo o pirrolidinilo sin sustituir.

En una realización de los compuestos de la presente divulgación, m es 0. En otra realización, m es 1 y R^A es alquilo (C_1 - C_4), específicamente R^A es alquilo (C_1 - C_2). En realizaciones seleccionadas, R^A es metilo.

Una realización adicional de la presente divulgación en la que A es fenilo, piridinilo o piridinil-N-óxido, puede representarse por la Fórmula (IV):



en la que:

A⁶, A⁷, A⁸ y A⁹ son cada uno CH;
 uno de A⁶, A⁷, A⁸ y A⁹ es CR^A y los otros de A⁶, A⁷, A⁸ y A⁹ son CH;
 uno de A⁶, A⁷, A⁸ y A⁹ es N y los otros de A⁶, A⁷, A⁸ y A⁹ son CH;
 uno de A⁶, A⁷, A⁸ y A⁹ es N-O y el otro de A⁶, A⁷, A⁸ y A⁹ son CH;
 y X, Z¹, Z², Z³, Z⁴, R⁵, L y B son como se definen en el presente documento.

En una realización de los compuestos de la presente divulgación, L es O, S, NH, N(CH₃), CH₂, CH₂CH₂, CH(CH₃), CHF, CF₂, CH₂O, CH₂N(CH₃), CH₂NH o CH(OH). En otra realización, L es O, S, N(CH₃), CH₂, CH₂CH₂, CH(CH₃), CF₂, CH₂O, CH₂N(CH₃) o CH(OH). En otra realización, L es CH₂O, CH₂CH₂, CH₂NH o CH₂N(CH₃). En una realización adicional, L es N(CH₃), CH(CH₃) o CH(OH). En otra realización adicional, L es -(R)CH(CH₃). En una realización más adicional, L es O, CH₂ o NH. En una realización seleccionada, L es O. En otra realización seleccionada, L es CH₂.

En una realización de los compuestos de la presente divulgación, B es un cicloalquilo (C₃-C₆), fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros o heterocicloalquilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido; en el que dicho cicloalquilo (C₃-C₆), fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros o heterocicloalquilo de 5-6 miembros está sin sustituir o está sustituido con uno o dos sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), haloalcoxi (C₁-C₄), nitro y alquil (C₁-C₄)C(O)-. En una realización de los compuestos de la presente divulgación, B es un heteroarilo de 5-6 miembros o heterocicloalquilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido. En una realización, B es un pirazolilo, tienilo, piridinilo (piridilo), oxo- piridilo, pirimidinilo, isoxazolilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo o tetrahidrofuranilo opcionalmente sustituidos, en la que el pirazolilo, tienilo, piridinilo (piridilo), oxo-piridilo, pirimidinilo, isoxazolilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo o tetrahidrofuranilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes alquilo (C₁-C₄) independientemente seleccionados. En otra realización, B es un pirazolilo, tienilo, piridinilo (piridilo), oxo-piridilo, pirimidinilo, isoxazolilo, morfolinilo o tetrahidrofuranilo opcionalmente sustituidos, en la que el pirazolilo, tienilo, piridinilo (piridilo), oxo- piridilo, pirimidinilo, isoxazolilo, morfolinilo o tetrahidrofuranilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes alquilo (C₁-C₄) independientemente seleccionados. En realizaciones específicas, B es tien-2-ilo (tiofen-2-ilo), 5-metil-tien-2-ilo (5-metil-tiofen-2-ilo), pirazol-1-ilo, 3,5-dimetilpirazol-1-ilo, 4-metilpirazol-1-ilo, 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo, tetrahidropiran-3-ilo, tetrahidrofuran-2-ilo, morfolin-4-ilo, piridin-2-ilo, 2-oxo-piridin-1-ilo, 6-metilpiridin-3-ilo o 2-metilpirimidin-5-ilo.

En otras realizaciones específicas, B es tien-2-ilo (tiofen-2-ilo), 5-metil-tien-2-ilo (5-metil-tiofen-2-ilo), pirazol-1-ilo, 3,5-dimetilpirazol-1-ilo, 4-metilpirazol-1-ilo, 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo, tetrahidrofuran-2-ilo, morfolin-4-ilo, piridin-2-ilo, 2-oxo-piridin-1-ilo, 6-metilpiridin-3-ilo y 2-metilpirimidin-5-ilo.

En realizaciones específicas, B es tien-2-ilo, pirazol-1-ilo, 3,5-dimetilpirazol-1-ilo, 4-metilpirazol-1-ilo, 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo, tetrahidrofuran-2-ilo, morfolin-4-ilo, piridin-2-ilo, 2-oxo-piridin-1-ilo, 6-metilpiridin-3-ilo y 2-metilpirimidin-5-ilo.

En otra realización de los compuestos de la presente divulgación, B es cicloalquilo (C₃-C₆) sin sustituir o fenilo. En una realización seleccionada de la presente divulgación, B es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo sin sustituir. En una realización específica, B es ciclopentilo o ciclohexilo sin sustituir. En otra realización seleccionada de los compuestos de la presente divulgación, B es fenilo sin sustituir.

En otra realización seleccionada, B es fenilo sustituido. En una realización, B es fenilo, sustituido con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₄-C₄), alcoxi (C₄-C₄), haloalcoxi (C₄-C₄), nitro y alquil (C₄-C₄)C(O)-. En otras realizaciones, B es fenilo, sustituido con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo (C₁-C₃) y alcoxi (C₁-C₃). En realizaciones específicas, B es fenilo, sustituido con un sustituyente seleccionado de fluoro, cloro, bromo, yodo, nitro, metilo, etilo, isopropilo, trifluorometilo, metoxi y -COCH₃. En realizaciones específicas, B es fenilo, sustituido con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados de yodo, fluoro, cloro, bromo, metilo y metoxi.

En una realización seleccionada, B es fenilo, sustituido con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados de fluoro, cloro, bromo y metilo, específicamente B es fenilo, sustituido con 1 o 2 sustituyentes fluoro. En realizaciones específicas, B es ciclopentilo, ciclohexilo, 2-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2-trifluorometilfenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-yodofenilo, 3-bromofenilo, 4-bromofenilo, 4-clorofenilo, 2,5-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo o 4-metoxifenilo. En otras realizaciones, B es 2,3-difluorofenilo o 2,6-difluorofenilo.

En una realización de los compuestos de la presente divulgación, el resto -L-B es alquilo (C₃-C₆), alcoxi (C₃-C₆), haloalcoxi (C₃-C₆), alquenilo (C₃-C₆) o alquenilo (C₃-C₆). En otra realización, el resto -L-B es alquilo (C₃-C₆), alcoxi (C₃-C₆) o alquenilo (C₃-C₅). En realizaciones específicas, -L-B es -OCH₂CH=CH₂, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃, -OCH₂CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂ o -CH₂CH₂CH(CH₃)₂. En otras realizaciones específicas, -L-B es -OCH₂CH=CH₂, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃, -OCH₂CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃ o -CH₂CH(CH₃)₂.

Los compuestos representativos de la presente divulgación incluyen los compuestos de los Ejemplos. Se apreciará que la presente divulgación engloba compuestos de Fórmula (I) como la base libre y como sales de los mismos, por ejemplo, como una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. En una realización la divulgación se refiere a compuestos de Fórmula (I) en forma de una base libre. En otra realización la divulgación se refiere a compuestos de Fórmula (I) en forma de una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable. Se apreciará adicionalmente que, en una realización, la divulgación se refiere a compuestos de los Ejemplos en forma de una base libre. En otra realización la divulgación se refiere a compuestos de los Ejemplos en forma de una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable.

En una realización específica, la presente divulgación se refiere a un compuesto de Fórmula (I) en la que:

X es O, S, SO, SO₂, NH, CO, CH₂ o N(CH₃);

Y es CH₂ o CH₂CH₂;

Z¹, Z², Z³ y Z⁴ son cada uno CH; o Z¹ es CR¹ y Z², Z³ y Z⁴ son cada uno CH; o Z¹, Z² y Z⁴ son cada uno CH y Z³ es CR³; o Z¹, Z³ y Z⁴ son cada uno CH y Z² es CR²; o Z¹, Z² y Z³ son cada uno CH y Z⁴ es CR⁴; o Z¹ y Z² son CH, Z³ es CR³ y Z⁴ es CR⁴; o Z¹ y Z⁴ son CH, Z² es CR² y Z³ es CR³; o Z¹ y Z³ son CH, Z² es CR² y Z⁴ es CR⁴; o Z¹ es CH, Z² es CR², Z³ es CR³ y Z⁴ es CR⁴; o Z¹ y Z³ son ambos N, Z² es CH y Z⁴ es CH o CR⁴; o Z¹ y Z³ son ambos N, Z² es CH o CR² y Z⁴ es CH; o Z¹ es N, Z² es CR⁴ y Z³ y Z⁴ son CH; o Z³ es N y Z², Z³ y Z⁴ son CH;

R¹ es metilo;

R² es fluoro, cloro, bromo, -CN, -CH₃, -OCH₃, -OCHF₂, -OH, B(OH)₂, CF₃C(OH)₂, CH₃OCH₂CH₂O-, ciclopropilo, 5H-tetrazol-5-ilo, pirazol-3-ilo o 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo;

R³ es fluoro, cloro, bromo, -CN, -OCH₃, -OCHF₂, B(OH)₂, -COOH, CH₃SO₂-, CH₃SO₂NHCO(O)-, CH₃C(O)NH-, (CH₃)₂NC(O)-, CH₃OC(O)-, (CH₃)C(O)N(CH₃)-, HOCH₂CH₂C(O)NH-, CH₃OCH₂CH₂NHC(O)NH-, CH₃SO₂CH₂CH₂NHC(O)-, CH₃CH₂NHC(O)NH-, CH₃OC(O)NH-, morfolin-4-il-CO-, pirrolidin-1-il-CH₂CH₂NHC(O)-, piridin-2-ilo, tetrahidrofuran-2-il-CH₂O-, pirrolidin-1-il-CH₂CH₂O-, tetrazol-5-ilo, 1-(2-cianoetil)-tetrazol-5-ilo, pirazol-1-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, 1-metil-pirazol-3-ilo, 1-metil-pirrol-4-il-C(O)NH-, 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo o 5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-ilo;

R⁴ es fluoro, cloro, metilo o trifluorometilo;

R⁵ es H o metilo;

A es furilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, tetrazolilo, piperidinilo, pirrolidinilo, fenilo o piridilo;

m es 0 o m es 1 y R^A es metilo;

L es O, S, N(CH₃), CH₂, CH₂CH₂, CH(CH₃), -(R)CH(CH₃), CF₂, CH₂O, CH₂N(CH₃) o CH(OH); y

B es tien-2-ilo, 5-metil-tien-2-ilo, pirazol-1-ilo, 3,5-dimetilpirazol-1-ilo, 4-metilpirazol-1-ilo, 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo, tetrahidropiran-3-ilo, tetrahidrofuran-2-ilo, morfolin-4-ilo, piridin-2-ilo, 2-oxo-piridin-1-ilo, 6-metilpiridin-3-ilo, 2-metilpirimidin-5-ilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, 2-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2-trifluorometilfenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-yodofenilo, 3-bromofenilo, 4-bromofenilo, 4-clorofenilo, 2,5-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 4-metoxifenilo, 2,3-difluorofenilo o 2,6-difluorofenilo;

o -L-B-R^B es -OCH₂CH=CH₂, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃, -OCH₂CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂ o -CH₂CH₂CH(CH₃)₂;

o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, del mismo.

En otra realización específica, la presente divulgación se dirige a un compuesto de Fórmula (I) en la que:

X es O, S, SO, SO₂, NH, CO, CH₂ o N(CH₃);

Y es CH₂ o CH₂CH₂;

Z¹, Z², Z³ y Z⁴ son cada uno CH; o Z¹ es CR¹ y Z², Z³ y Z⁴ son cada uno CH; o Z¹, Z² y Z⁴ son cada uno CH y Z³ es CR³; o Z¹, Z³ y Z⁴ son cada uno CH y Z² es CR²; o Z¹, Z² y Z³ son cada uno CH y Z⁴ es CR⁴; o Z¹ y Z³ son CH, Z² es CR² y Z⁴ es CR⁴; o Z¹ y Z³ son ambos N, Z² es CH y Z⁴ es CH o CR⁴; o Z¹ es N, Z² es CR⁴ y Z³ y Z⁴ son CH; o Z³ es N y Z², Z³ y Z⁴ son CH;

R¹ es metilo;

R² es fluoro, cloro, bromo, -CN, -CH₃, -OH, B(OH)₂, CF₃C(OH)₂, CH₃OCH₂CH₂O-, 5H-tetrazol-5-ilo, pirazol-3-ilo o 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo;

R³ es fluoro, cloro, bromo, -OCH₃, B(OH)₂, -COOH, CH₃SO₂-, CH₃SO₂NHC(O)-, CH₃C(O)NH-, (CH₃)₂NC(O)-,

CH₃OC(O)-, (CH₃)C(O)N(CH₃)-, HOCH₂CH₂C(O)NH-, CH₃OCH₂CH₂NHC(O)NH-, CH₃SO₂CH₂CH₂NHC(O)-, CH₃CH₂NHC(O)NH-, CH₃OC(O)NH-, morfolin-4-il-CO-, pirrolidin-1-il-CH₂CH₂NHC(O)-, tetrahidrofuran-2-il-CH₂O-, pirrolidin-1-il-CH₂CH₂O-, tetrazol-5-ilo, 1-(2-cianoetil)-tetrazol-5-ilo, pirazol-1-ilo, pirazol-3-ilo, 1-metil-pirazol-3-ilo, 1-metil-pirrol-4-il- C(O)NH-, 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo o 5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-ilo;

R⁴ es fluoro, cloro, metilo o trifluorometilo;

R⁵ es H o metilo;

A es furilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, pirroliilo, pirazolilo, imidazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, tetrazolilo, piperidinilo, pirrolidinilo, fenilo o piridilo;

m es 0 o m es 1 y R^A es metilo;

L es O, S, N(CH₃), CH₂, CH₂CH₂, CH(CH₃), CF₂, CH₂O, CH₂N(CH₃) o CH(OH); y

B es tien-2-ilo, 5-metil-tien-2-ilo, pirazol-1-ilo, 3,5-dimetilpirazol-1-ilo, 4-metilpirazol-1-ilo, 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo, tetrahidrofuran-2-ilo, morfolin-4-ilo, piridin-2-ilo, 2-oxo-piridin-1-ilo, 6-metilpiridin-3-ilo, 2-metilpirimidin-5-ilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, 2-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2-trifluorometilfenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-yodofenilo, 3-bromofenilo, 4-bromofenilo, 4-clorofenilo, 2,5-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo o 4-metoxifenilo;

o -L-B-R^B es -OCH₂CH=CH₂, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃, -OCH₂CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂ o -CH₂CH₂CH(CH₃)₂;

o una sal, particularmente, una sal farmacéuticamente aceptable, del mismo.

En otra realización específica, la presente divulgación se dirige a un compuesto de Fórmula (I) en la que:

X es O, CH₂, NH o N(CH₃);

Y es CH₂ o CH₂CH₂;

Z¹, Z², Z³ y Z⁴ son cada uno CH; o Z¹ es CR¹ y Z², Z³ y Z⁴ son cada uno CH; o Z¹, Z² y Z⁴ son cada uno CH y Z³ es CR³; o Z¹, Z³ y Z⁴ son cada uno CH y Z² es CR²; o Z¹, Z² y Z³ son cada uno CH y Z⁴ es CR⁴; o Z¹ y Z³ son CH, Z² es CR² y Z⁴ es CR⁴; o Z¹ y Z³ son ambos N, Z² es CH y Z⁴ es CH o CR⁴; o Z¹ es N, Z² es CR⁴ and Z³ y Z⁴ son CH; o Z³ es N y Z², Z³ y Z⁴ son CH;

R¹ es metilo,

R² es cloro, bromo, -CN, -CH₃, -OH, B(OH)₂, CF₃C(OH)₂-, CH₃OCH₂CH₂O-, 5H-tetrazol-5-ilo, pirazol-3-ilo o 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo;

R³ es fluoro, cloro, bromo, -OCH₃, B(OH)₂, -COOH, CH₃SO₂-, CH₃SO₂NHC(O)-, CH₃C(O)NH-, (CH₃)₂NC(O)-, CH₃OC(O)-, (CH₃)C(O)N(CH₃)-, HOCH₂CH₂C(O)NH-, CH₃OCH₂CH₂NHC(O)NH-, CH₃SO₂CH₂CH₂NHC(O)-, CH₃CH₂NHC(O)NH-, CH₃OC(O)NH-, morfolin-4-il- CO-, pirrolidin-1-il-CH₂CH₂NHC(O)-, tetrahidrofuran-2-il-CH₂O-, pirrolidin-1-il-CH₂CH₂O-, tetrazol-5-ilo, 1-(2-cianoetil)-tetrazol-5-ilo, pirazol-1-ilo, pirazol-3-ilo, 1-metil-pirazol-3-ilo, 1-metil-pirrol-4-il-C(O)NH- o 5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-ilo;

R⁴ es fluoro o metilo;

A es furilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, pirroliilo, pirazolilo, imidazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, tetrazolilo, piperidinilo, pirrolidinilo, fenilo o piridilo;

m es 0 o m es 1 y R^A es metilo;

L es O, S, N(CH₃), CH₂, CH₂CH₂, CH(CH₃), CF₂, CH₂O, CH₂N(CH₃) o CH(OH); y B es tien-2-ilo, pirazol-1-ilo, 3,5-dimetilpirazol-1-ilo, 4-metilpirazol-1-ilo, 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo, tetrahidrofuran-2-ilo, morfolin-4-ilo, piridin-2-ilo, 2-oxo-piridin-1-ilo, 6-metilpiridin-3-ilo, 2-metilpirimidin-5-ilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, 2-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2-trifluorometilfenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-yodofenilo, 3-bromofenilo, 4-bromofenilo, 4-clorofenilo, 2,5-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo o 4-metoxifenilo;

o -L-B es -OCH₂CH=CH₂, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃, -OCH₂CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃ o -CH₂CH(CH₃)₂;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización específica, la presente divulgación se dirige a un compuesto de Fórmula (I) en la que X es O o CH₂; Y es CH₂; Z¹, Z² y Z⁴ son cada uno CH y Z³ es CR³; o Z¹, Z³ y Z⁴ son cada uno CH y Z² es CR²; o Z¹, Z² y Z³ son cada uno CH y Z⁴ es CR⁴; o Z¹ y Z³ son CH, Z² es CR² y Z⁴ es CR⁴; R² es fluoro, cloro, bromo, o -CH₃; R³ es 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo; R⁴ es fluoro; R⁵ es H o metilo; A es triazolilo; m es 0; L es CH₂; y B es ciclopentilo o fenilo; o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, del mismo.

Los compuestos de la presente invención o divulgación contienen uno o más centros asimétricos (también denominado un centro quiral), tales como un carbono quiral, o un resto -SO- quiral. La estereoquímica del centro de carbono quiral presente en los compuestos de la presente invención o divulgación se representa generalmente en los nombres de los compuestos y/o en las estructuras químicas ilustradas en el presente documento. Los compuestos de la presente invención o divulgación que contienen uno o más centros quirales pueden estar presentes como mezclas racémicas, mezclas diaestereoméricas, mezclas enantioméricamente enriquecidas, mezclas diastereoméricamente enriquecidas, o como estereoisómeros individuales enantioméricamente o diastereoméricamente puros.

Los estereoisómeros individuales de un compuesto de la presente invención o divulgación pueden resolverse (o las mezclas de estereoisómeros pueden enriquecerse) usando procedimientos conocidos para aquellos expertos en la materia. Por ejemplo, tal resolución puede llevarse a cabo (1) por formación de sales diastereoisoméricas, complejos u otros derivados; (2) por reacción selectiva con un reactivo específico de estereoisómero, por ejemplo, por oxidación

o reducción enzimática; o (3) por cromatografía gas-líquido o de líquidos en un entorno quiral, por ejemplo, sobre un soporte quiral tal como sílice con un ligando quiral unido o en presencia de un disolvente quiral. El experto apreciará que si el estereoisómero deseado se convierte en otra entidad química por uno de los procedimientos de separación descritos anteriormente, se requiere otra etapa para liberar la forma deseada. Alternativamente, pueden sintetizarse estereoisómeros específicos por síntesis asimétrica usando reactivos ópticamente activos, sustratos, catalizadores o disolventes, o convirtiendo un enantiómero en el otro por transformación asimétrica.

La invención también incluye diversas formas deuteradas de los compuestos de la presente invención. Cada átomo de hidrógeno disponible unido a un átomo de carbono puede sustituirse independientemente con un átomo de deuterio. Un experto habitual en la materia sabrá cómo sintetizar formas deuteradas de los compuestos de la presente invención. Por ejemplo, los α -aminoácidos α -deuterados están disponibles en el mercado o pueden prepararse por técnicas convencionales (véase, por ejemplo: Elemes, Y. y Ragnarsson, U. J. Chem. Soc, Perkin Trans. 1, 1996, 6, 537-40). Empleando tales compuestos puede permitirse la preparación de compuestos en los que el átomo de hidrógeno en un centro quiral se sustituye con un átomo de deuterio. Otros materiales de partida deuterados disponibles en el mercado pueden emplearse en la preparación de análogos deuterados de los compuestos de la presente invención (véase, por ejemplo: metil- d_3 -amina disponible de Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI), o pueden sintetizarse usando técnicas convencionales empleando reactivos deuterados (por ejemplo, mediante reducción usando deuteriuro de litio y aluminio o borodeuteriuro de sodio o por intercambio metal-halógeno seguido de inactivación con D_2O o metanol- d_3).

El experto apreciará qué solvatos (particularmente hidratos) de un compuesto de Fórmula (I), particularmente un compuesto de una cualquiera de las Fórmulas (I-IV), que incluyen solvatos de sales de un compuesto de Fórmula (I), particularmente un compuesto de una cualquiera de las Fórmulas (I-IV), pueden formarse cuando las moléculas de disolvente se incorporan en la red cristalina durante la cristalización. La presente invención incluye dentro de su ámbito todas las posibles formas de sal y/o hidrato estequiométricas y no estequiométricas.

Cuando un compuesto desvelado o su sal se nombra o se representa por estructura, debe entenderse que el compuesto o sal, que incluye solvatos (particularmente hidratos) del mismo, puede existir en formas cristalinas, formas no cristalinas o una mezcla de las mismas. El compuesto o sal, o solvatos (particularmente hidratos) del mismo, también pueden presentar polimorfismo (es decir, la capacidad para producirse en diferentes formas cristalinas). Estas diferentes formas cristalinas se conocen normalmente como "polimorfos". Debe entenderse que cuando se nombran o representan por estructura, el compuesto desvelado, o solvatos (particularmente hidratos) del mismo, también incluyen todos los polimorfos del mismo. Los polimorfos tienen la misma composición química pero se diferencian en el empaquetamiento, disposición geométrica y otras propiedades descriptivas del estado cristalino sólido. Por tanto, los polimorfos pueden tener diferentes propiedades físicas tales como forma, densidad, dureza, deformabilidad, estabilidad y propiedades de solución. Los polimorfos normalmente presentan diferentes puntos de fusión, espectros de IR y patrones de difracción de rayos X de polvo, que pueden usarse para identificación. Un experto habitual en la materia apreciará que pueden producirse polimorfos diferentes, por ejemplo, cambiando o ajustando las condiciones usadas en la cristalización/recristalización del compuesto. Es muy conocido y entendido para aquellos expertos en la materia que el aparato empleado, humedad, temperatura, orientación de los cristales de polvo y otros parámetros que participan en la obtención de un patrón de difracción de rayos X de polvo (PXRD) puedan producir alguna variabilidad en el aspecto, intensidades y posiciones de las líneas en el patrón de difracción. Un patrón de difracción de rayos X de polvo que está "sustancialmente de acuerdo" con el de la Figura en el presente documento proporciona un patrón de PXRD que se consideraría por un experto en la materia que representa un compuesto que posee la misma forma cristalina que el compuesto que proporcionó el patrón de PXRD de la Figura. Por ejemplo, el patrón de PXRD puede ser idéntico al de la Figura 7, o más probablemente puede ser de alguna manera diferente. Un patrón de PXRD tal puede no mostrar necesariamente cada una de las líneas de los patrones de difracción presentados en el presente documento, y/o puede mostrar un ligero cambio en el aspecto, intensidad, o un desplazamiento en la posición de dichas líneas resultantes de diferencias en las condiciones que participan en la obtención de los datos. Una persona experta en la materia puede determinar si una muestra de un compuesto cristalino tiene la misma forma que, o una forma diferente de, una forma desvelada en el presente documento por comparación de sus patrones de PXRD. Por ejemplo, un experto en la materia puede solapar un patrón de PXRD de una muestra de una forma cristalina de (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 anhidra (base libre) con el patrón de PXRD de la Figura 7, y usar experiencia y conocimiento en la materia para determinar fácilmente si el patrón de PXRD de la muestra está o no sustancialmente de acuerdo con el patrón de PXRD de la Figura 7. Si el patrón de PXRD está sustancialmente de acuerdo con la Fig. 7, puede identificarse fácilmente y con exactitud que la forma de muestra tiene la misma forma que la forma cristalina de (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 anhidra (base libre) descrita en el presente documento. Similarmente, una persona experta en la materia puede determinar si un ángulo de difracción dado (expresado en $^{\circ}2\theta$) obtenido de un patrón de PXRD está en aproximadamente la misma posición que un valor citado.

Debido a su posible uso en medicina, las sales de los compuestos de Fórmula (I), particularmente un compuesto de una cualquiera de las Fórmulas (I-IV), son de forma preferente farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas pueden incluir sales de adición de ácido o de base.

Como se usa en el presente documento, la expresión "farmacéuticamente aceptable" significa un compuesto que es adecuado para su uso farmacéutico. Las sales y solvatos (por ejemplo, hidratos e hidratos de sales) de los compuestos de la invención que son adecuados para su uso en medicina son aquellos en los que el contraión o disolvente asociado

es farmacéuticamente aceptable. Las sales y solvatos que tienen contraiones o disolventes asociados farmacéuticamente no aceptables están dentro del ámbito de la presente invención, por ejemplo, para su uso como productos intermedios en la preparación de otros compuestos de la invención y sus sales y solvatos.

Las sales pueden prepararse in situ durante el aislamiento y purificación final de un compuesto de Fórmula (I), particularmente un compuesto de una cualquiera de las Fórmulas (I-IV). Si un compuesto básico de Fórmula (I-IV) se aísla como una sal, la forma de base libre correspondiente de ese compuesto puede prepararse por cualquier procedimiento adecuado conocido en la técnica, que incluye tratamiento de la sal con una base inorgánica u orgánica, adecuadamente una base inorgánica u orgánica que tiene un pK_a mayor que el de la forma de base libre del compuesto. Similarmente, si un compuesto desvelado que contiene un ácido carboxílico u otro grupo funcional ácido se aísla como una sal, la forma de ácido libre correspondiente de ese compuesto puede prepararse por cualquier procedimiento adecuado conocido en la técnica, que incluye tratamiento de la sal con un ácido inorgánico u orgánico, adecuadamente un ácido inorgánico u orgánico que tiene un pK_a inferior al de la forma de ácido libre del compuesto. La presente invención también proporciona la conversión de una sal de un compuesto de la presente invención, por ejemplo, una sal de clorhidrato, en otra sal de un compuesto de la presente invención, por ejemplo, una sal de sulfato.

Las sales de los compuestos de Fórmula (I), particularmente compuestos de Fórmulas (I-IV), que contienen una amina básica u otro grupo funcional básico pueden prepararse por cualquier procedimiento adecuado conocido en la técnica, tal como tratamiento de la base libre con un ácido. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables así formadas incluyen acetato, adipato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, alcanforato, alcanfor-sulfonato (camsilato), caprato (decanoato), caproato (hexanoato), caprilato (octanoato), carbonato, bicarbonato, cinamato, citrato, ciclamato, dodecilsulfato (estolato), etan-1,2-disulfonato (edisilato), etanosulfonato (esilato), formiato, fumarato, galactarato (mucato), gentisato (2,5-dihidroxibenzoato), glucoheptonato (gluceptato), gluconato, glucuronato, glutamato, glutarato, glicerofosforato, glicolato, hipurato, bromhidrato, clorhidrato, yodhidrato, isobutirato, lactato, lactobionato, laurato, maleato, malato, malonato, mandelato, metanosulfonato (mesilato), naftalen-1,5-disulfonato (napadisilato), naftalen-sulfonato (napsilato), nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato, difosfato, propionato, piroglutamato, salicilato, sebacato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, *p*-toluenosulfonato (tosilato), undecilenato, 1-hidroxi-2-naftoato, 2,2-dicloroacetato, 2-hidroxietanosulfonato (isetionato), 2-oxoglutarato, 4-acetamidobenzoato y 4-aminosalicilato.

Las sales de los compuestos desvelados que contienen un ácido carboxílico u otro grupo funcional ácido pueden prepararse haciendo reaccionar con una base adecuada. Una sal farmacéuticamente aceptable tal puede prepararse con una base que proporciona un catión farmacéuticamente aceptable, que incluye sales de metales alcalinos (especialmente sodio y potasio), sales de metales alcalinotérreos (especialmente calcio y magnesio), sales de aluminio y sales de amonio, además de sales preparadas a partir de bases orgánicas fisiológicamente aceptables tales como trimetilamina, trietilamina, morfolina, piridina, piperidina, picolina, dicitlohexilamina, *N,N'*-dibenciletilendiamina, 2-hidroxietilamina, *bis*-(2-hidroxietil)amina, *tri*-(2-hidroxietil)amina, procaína, dibencilpiperidina, dehidroabietilamina, *N,N'*-bisdehidroabietilamina, glucamina, *N*-metilglucamina, colidina, colina, quinina, quinolina y aminoácidos básicos tales como lisina y arginina. En una realización, la sal de adición de base farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) es una sal de sodio o una sal de potasio del mismo.

Debido a que los compuestos de la presente invención están previstos para su uso en composiciones farmacéuticas, se entenderá fácilmente que cada uno se proporciona preferentemente en forma sustancialmente pura, por ejemplo, al menos el 60 % pura, más adecuadamente al menos el 75 % pura y preferentemente al menos el 85 %, especialmente al menos el 98 % pura (los % son en una base de peso por peso). Las preparaciones impuras de los compuestos pueden usarse para preparar las formas más puras usadas en las composiciones farmacéuticas.

PROCEDIMIENTOS SINTÉTICOS GENERALES

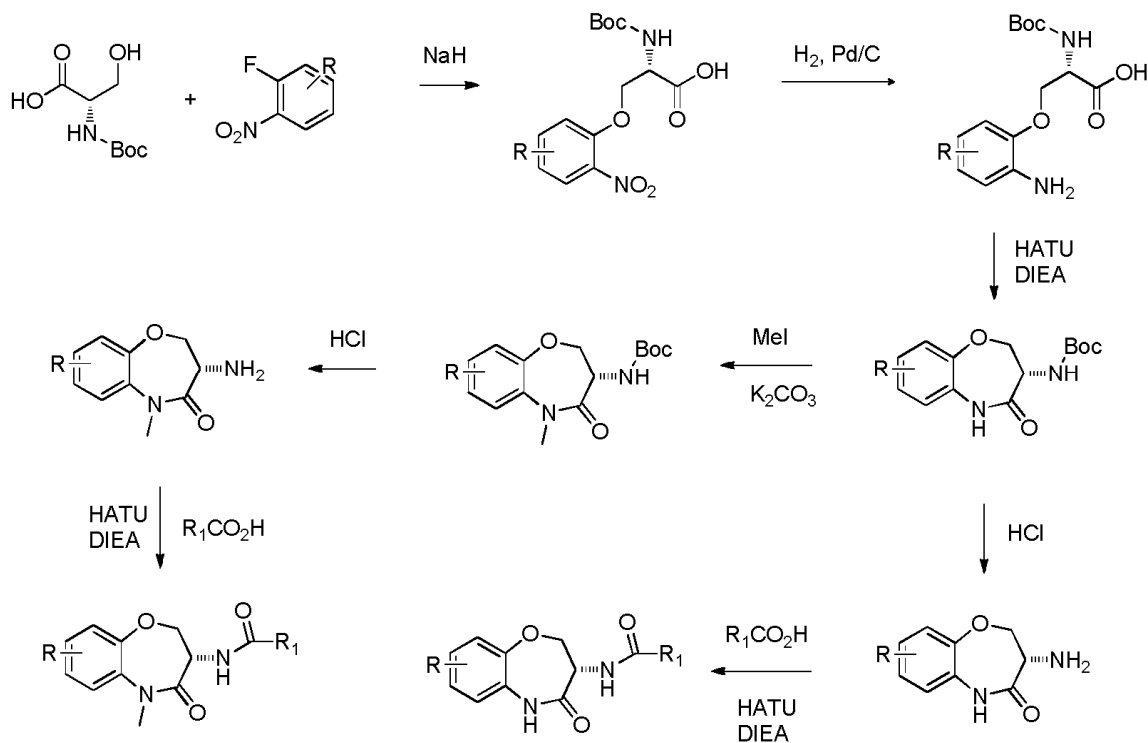
Los compuestos de la presente invención pueden prepararse usando procedimientos de síntesis ilustrados en los Esquemas más adelante o utilizando el conocimiento de un químico orgánico experto. Las síntesis proporcionadas en estos Esquemas son aplicables para producir compuestos de la invención que tienen una diversidad de diferentes grupos R que emplean precursores apropiados, que se protegen adecuadamente si se necesita, para lograr compatibilidad con las reacciones brevemente explicadas en el presente documento. La posterior desprotección, si se necesita, proporciona compuestos de la naturaleza generalmente desvelada. Aunque los Esquemas se muestran con compuestos solo de Fórmulas (I-IV), son ilustrativos de los procedimientos que pueden usarse para preparar los compuestos de la invención.

Los intermedios (compuestos usados en la preparación de los compuestos de la invención) también pueden estar presentes como sales. Así, en referencia a los productos intermedios, la expresión "compuesto o compuestos de fórmula (número)" significa un compuesto que tiene esa fórmula estructural o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Las (S)-N-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)carboxamidas pueden prepararse mediante el procedimiento general brevemente explicado en el Esquema 1. La Boc-L-serina puede condensarse con un 1-fluoro-2-nitrobenzoceno sustituido apropiado con una base, seguido de reducción del grupo nitro a la amina y ciclación a la (S)-3-amino-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]oxazepin-4(5H)-ona protegida con Boc usando un agente de acoplamiento de amida.

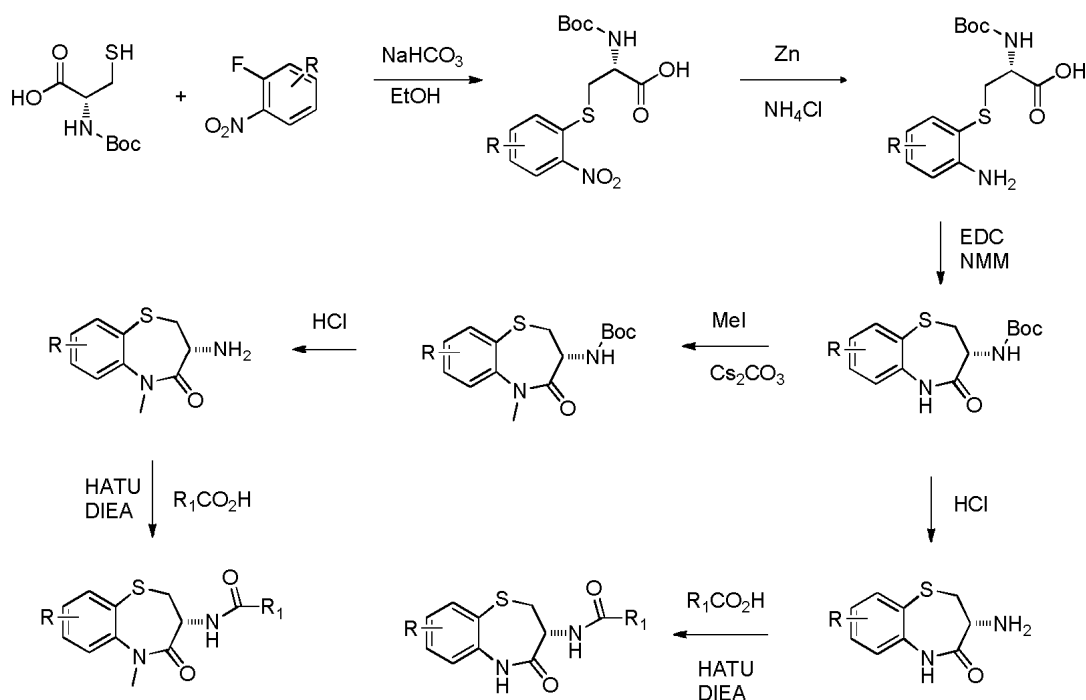
El grupo protector Boc puede retirarse usando condiciones ácidas y la amina libre resultante puede acoplarse al ácido apropiado usando un agente de acoplamiento de amida. La (S)-3-amino-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]oxazepin-4(5H)-ona protegida con Boc también puede metilarse dando la (S)-3-amino-5-metil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]oxazepin-4(5H)-ona protegida con Boc, que después puede desprotegerse usando condiciones ácidas, y la amina libre resultante puede acoplarse a un ácido apropiado usando un agente de acoplamiento de amida.

Esquema 1



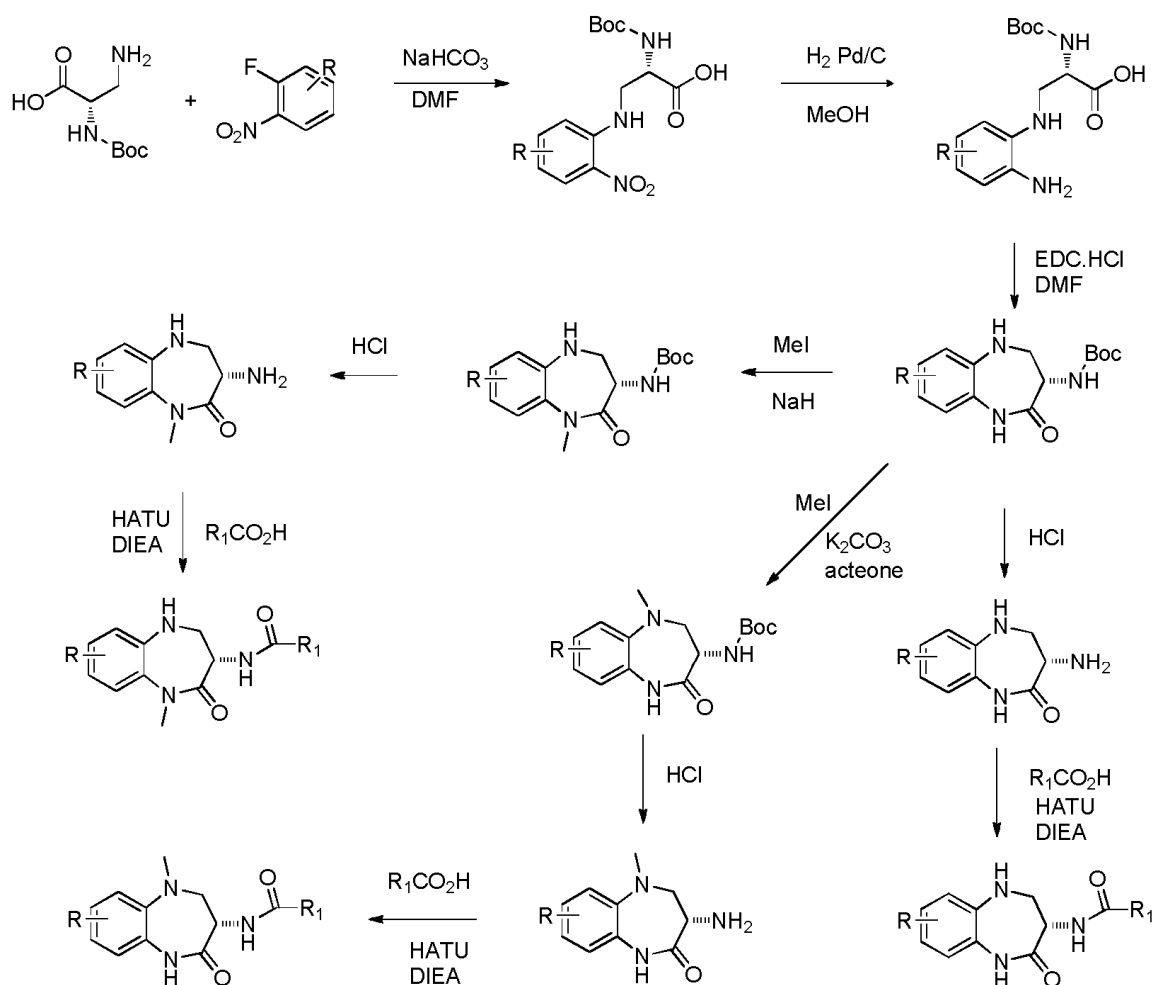
Pueden prepararse (R)-N-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-3-il)carboxamidas mediante el procedimiento general brevemente explicado en el Esquema 2. Boc-L-cisteína puede condensarse con un 1-fluoro-2-nitrobenceno sustituido apropiado con una base, seguido de reducción del grupo nitro a la amina y ciclación a la (R)-3-amino-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]tiazepin-4(5H)-ona protegida con Boc usando un agente de acoplamiento de amida. El grupo protector Boc puede retirarse usando condiciones ácidas y la amina libre resultante puede acoplarse a un ácido apropiado usando un agente de acoplamiento de amida. La (R)-3-amino-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]tiazepin-4(5H)-ona protegida con Boc también puede metilarse dando la (R)-3-amino-5-metil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]tiazepin-4(5H)-ona protegida con Boc, que después puede desprotegerse usando condiciones ácidas, y la amina libre resultante puede acoplarse a un ácido apropiado usando un agente de acoplamiento de amida.

Esquema 2



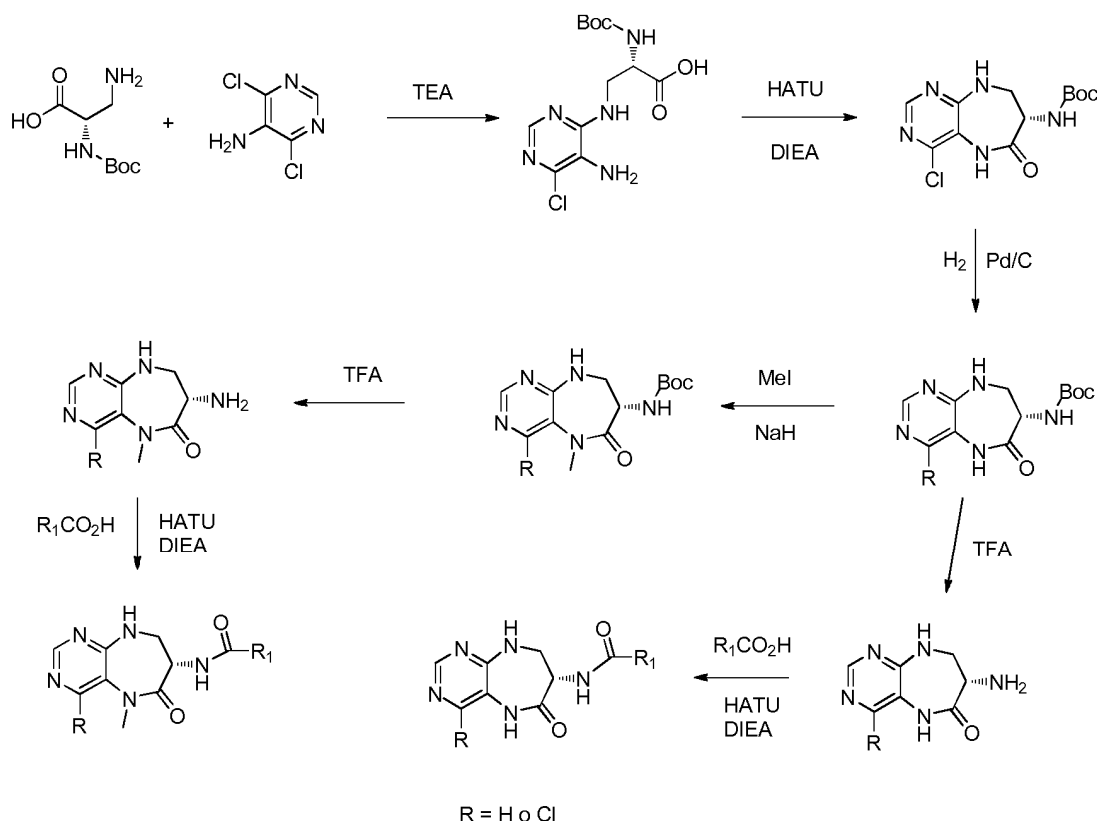
Pueden prepararse (S)-N-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-yl)carboxamidas mediante el procedimiento general brevemente explicado en el Esquema 3. Puede condensarse 3-aminoalanina con el 1-fluoro-2-nitrobenceno sustituido apropiado con una base, seguido de reducción del grupo nitro a la amina y ciclación a la (S)-3-amino-4,5-dihidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-2(3H)-ona protegida con Boc usando un agente de acoplamiento de amida. El grupo protector Boc puede retirarse usando condiciones ácidas y la amina libre resultante puede acoplarse al ácido apropiado usando un agente de acoplamiento de amida. La (S)-3-amino-4,5-dihidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-2(3H)-ona protegida con Boc también puede metilarse con yoduro de metilo usando hidruro de sodio como base dando la (S)-3-amino-1-metil-4,5-dihidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-2(3H)-ona protegida con Boc, que después puede desprotegerse usando condiciones ácidas, y la amina libre resultante puede acoplarse al ácido apropiado usando un agente de acoplamiento de amida. Alternativamente, la (S)-3-amino-4,5-dihidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-2(3H)-ona protegida con Boc también puede metilarse con yoduro de metilo usando carbonato de potasio como base en etanol dando la (S)-3-amino-5-metil-4,5-dihidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-2(3H)-ona protegida con Boc, que después puede desprotegerse usando condiciones ácidas, y la amina libre resultante puede acoplarse al ácido apropiado usando un agente de acoplamiento de amida.

Esquema 3



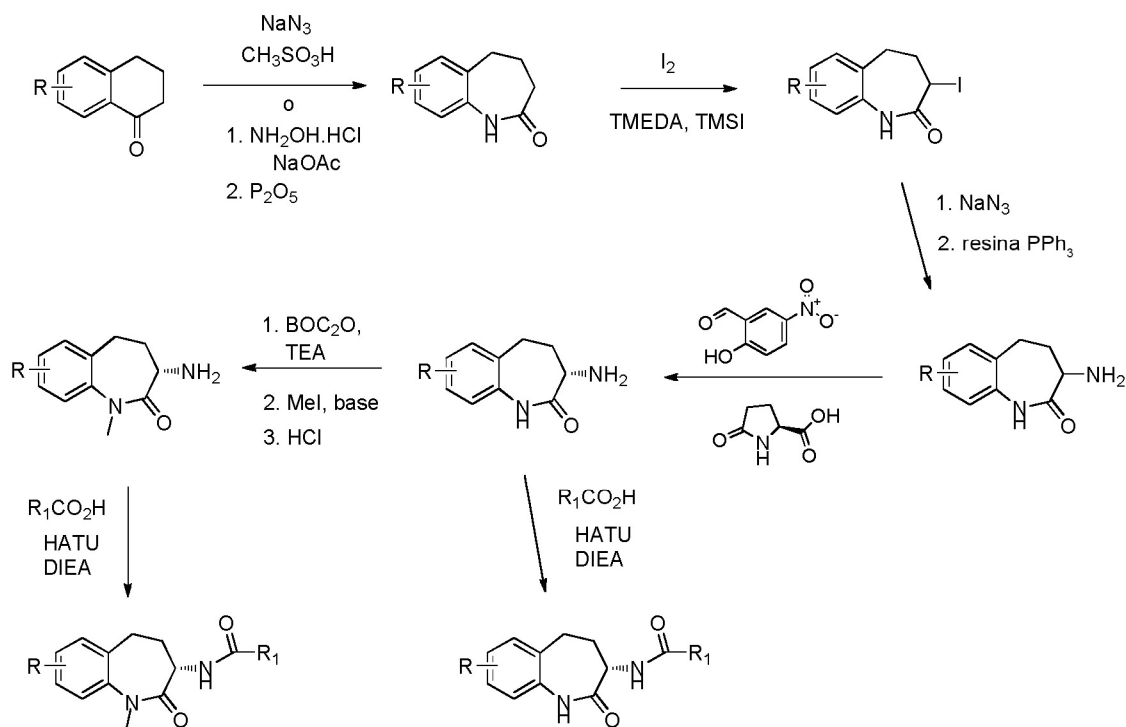
Pueden prepararse (S)-N-(6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pirido[4,5-b][1,4]diazepin-7-il)carboxamidas mediante el procedimiento general brevemente explicado en el Esquema 4. Puede condensarse Boc-L-serina con 4,6-didropirimidin-5-amina en presencia de una base tal como trietilamina, seguido de ciclación a la (S)-7-amino-4-cloro-8,9-dihidro-5H-pirido[4,5-b][1,4]diazepin-6(7H)-ona protegida con Boc, usando un agente de acoplamiento de amida. El cloruro puede retirarse mediante reducción usando hidrogenación con un catalizador de paladio/carbono. El grupo protector Boc pueden entonces retirarse usando condiciones ácidas y la amina libre resultante puede acoplarse al ácido apropiado usando un agente de acoplamiento de amida. Alternativamente, la (S)-7-amino-8,9-dihidro-5H-pirido[4,5-b][1,4]diazepin-6(7H)-ona protegida con Boc puede metilarse en presencia de una base, desprotegerse usando condiciones ácidas, y la amina libre resultante puede acoplarse al ácido apropiado usando un agente de acoplamiento de amida dando (S)-N-(5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pirido[4,5-b][1,4]diazepin-7-il)carboxamidas (Esquema 4, R=H). Si el cloruro no se elimina, entonces esta secuencia puede repetirse dando las (S)-N-(4-cloro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pirido[4,5-b][1,4]diazepin-7-il)carboxamidas correspondientes (Esquema 4, R=Cl).

Esquema 4



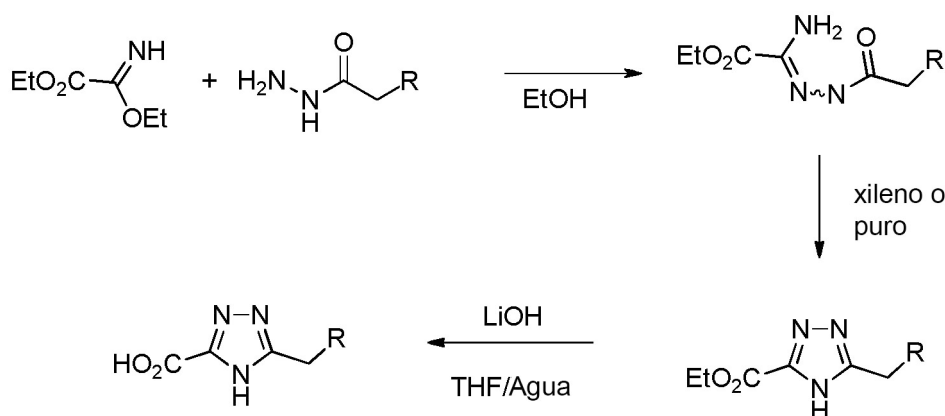
Pueden prepararse (S)-N-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)carboxamidas mediante el procedimiento general brevemente explicado en el Esquema 5. La tetralona apropiadamente sustituida puede convertirse en la 1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-2-ona mediante tanto una reacción de Schmidt mediada por ácido con azida de sodio como transposición de Beckmann de las cetoximas correspondientes formadas a partir de la reacción con hidroxilamina. La 1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-2-ona puede entonces convertirse en la α -yodobenzolactama por yodación mediada por yodotrimetilsilano, posteriormente convertirse en la α -azidobenzolactama con azida de sodio, y a continuación una reducción de Staudinger con trifetilfosfina da la α -aminobenzolactama. Puede llevarse a cabo una racemización/resolución de la α -aminobenzolactama usando ácido L-pirolglutámico y 5-nitrosalicilaldehído dando la (S)-3-amino-4,5-dihidro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-ona como se describe por Armstrong y col. en Tetrahedron Letters 1994, páginas 3239-42. Esta amina puede después acoplarse al ácido apropiado usando un agente de acoplamiento de amida. Alternativamente, la amina puede protegerse con un grupo protector Boc, después metilarse en el nitrógeno de lactama con yoduro de metilo, seguido de desprotegerse usando condiciones ácidas. La amina libre resultante puede acoplarse al ácido apropiado usando un agente de acoplamiento de amida.

Esquema 5



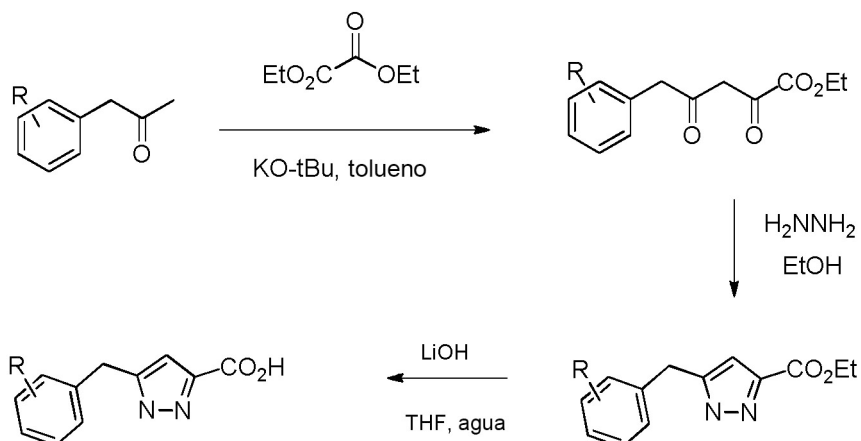
Pueden prepararse ácidos 5-sustituido-4H-1,2,4-triazol-3-carboxílicos mediante el procedimiento general brevemente explicado en el Esquema 6. La acetohidrazida apropiadamente sustituida se condensa con 2-etoxi-2-iminoacetato de etilo en etanol. El 2-amino-2-(hidrazono 2-sustituido)acetato de etilo resultante se calienta entonces puro o en un disolvente de alto punto de ebullición tal como xilenos produciendo ciclación al éster etílico 5-sustituido-4H-1,2,4-triazol-3-carboxílico. Éste pueden entonces hidrolizarse usando base acuosa, por ejemplo, hidróxido de litio en THF y agua.

Esquema 6



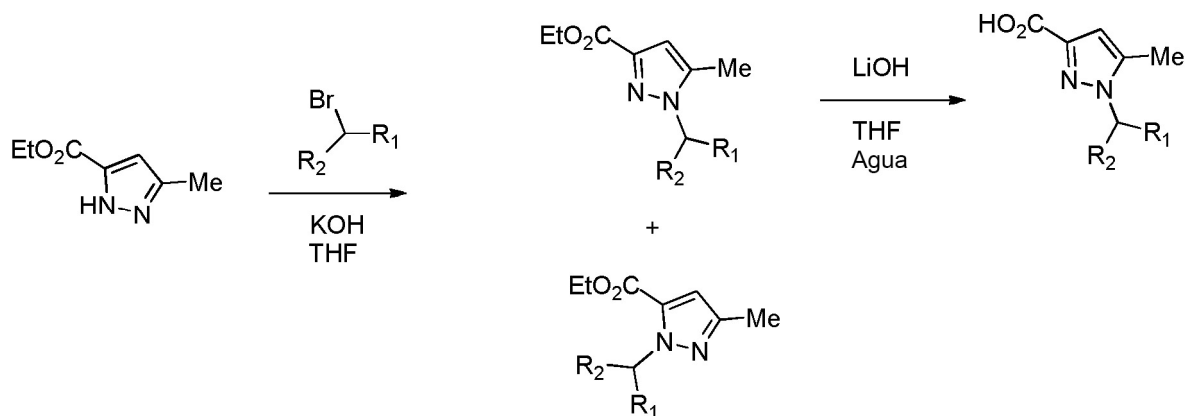
Pueden prepararse ácidos 5-bencil-1H-pirazol-3-carboxílicos siguiendo la ruta mostrada en el Esquema 7. La bencilmetilcetona apropiadamente sustituida se condensa con oxalato de dietilo en presencia de una base tal como terc-butoxido de potasio en etanol. El 5-(fenil sustituido)-2,4-dioxopentanoato de etilo resultante se condensa después con hidracina en etanol produciendo ciclación al 5-bencil sustituido-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo. Éste puede entonces hidrolizarse usando base acuosa, por ejemplo, hidróxido de litio en THF y agua.

Esquema 7



Pueden prepararse ácidos 5-metil-1-sustituido-1H-pirazol-3-carboxílicos siguiendo la vía mostrada en el Esquema 8. Se alquila 3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo en presencia de una base tal como hidróxido potásico con el agente alquilante apropiado, tal como un bromuro de alquilo o de arilo, dando una mezcla de 5-metil-1-propil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo deseado y el regioisómero no deseado etiloxalato de 3-metil-1-sustituido-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo. Los 5-metil-1-sustituido-1H-pirazol-3-carboxilatos de etilo pueden aislarse usando cromatografía y después hidrolizarse usando base acuosa, por ejemplo, hidróxido de litio en THF y agua dando ácidos 5-metil-1-propil-1H-pirazol-3-carboxílicos.

Esquema 8



Los compuestos de la presente invención pueden ser particularmente útiles para el tratamiento de enfermedades o trastornos mediados por quinasa RIP1. Tales enfermedades o trastornos mediados por quinasa RIP1 son enfermedades o trastornos que están mediados por activación de quinasa RIP1, y como tales, son enfermedades o trastornos en los que la inhibición de quinasa RIP1 proporcionaría beneficio. Los compuestos de la presente invención pueden ser particularmente útiles para el tratamiento de enfermedades/trastornos que es probable que se regulen al menos en parte por necrosis programada, particularmente enfermedad inflamatoria del intestino (incluyendo enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), psoriasis, desprendimiento de retina, retinitis pigmentaria, degeneración macular, pancreatitis, dermatitis atópica, artritis (incluyendo artritis reumatoide, espondiloartritis, gota, AIJAS), lupus eritematoso sistémico (LES), síndrome de Sjogren, esclerodermia sistémica, síndrome antifosfolípidos (SAF), vasculitis, osteoartritis, lesión/enfermedades hepáticas (esteatohepatitis no alcohólica, esteatohepatitis alcohólica, hepatitis autoinmunitaria, enfermedades hepato biliares autoinmunitarias, colangitis esclerosante primaria (CEP)), nefritis, celiaquía, PTI autoinmunitaria, rechazo de trasplante, lesión por isquemia-reperusión de órganos sólidos, septicemia, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), accidente cerebrovascular (ACV), infarto de miocardio (IM), enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedades alérgicas (incluyendo asma y dermatitis atópica), esclerosis múltiple, diabetes tipo I, granulomatosis de Wegener, sarcoidosis pulmonar, enfermedad de Behcet, síndrome de fiebre asociado a la enzima convertidora de interleucina-1 (ECI, también conocida como caspasa-1), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (SPART) y periodontitis.

Los compuestos de la presente invención pueden ser particularmente útiles para el tratamiento de enfermedades/trastornos que es probable que se regulen al menos en parte por necrosis programada, apoptosis o la producción de citocinas inflamatorias, particularmente enfermedad inflamatoria del intestino (incluyendo enfermedad

de Crohn y colitis ulcerosa), psoriasis, desprendimiento de retina, retinitis pigmentaria, degeneración macular, pancreatitis, dermatitis atópica, artritis (incluyendo artritis reumatoide, espondiloartritis, gota, artritis idiopática juvenil de aparición sistémica (AIJAS), artritis psoriásica), lupus eritematoso sistémico (LES), síndrome de Sjogren, esclerodermia sistémica, síndrome antifosfolípidos (SAF), vasculitis, osteoartritis, lesión/enfermedades hepáticas (esteatohepatitis no alcohólica, esteatohepatitis alcohólica, hepatitis autoinmunitaria, enfermedades hepatobiliares autoinmunitarias, colangitis esclerosante primaria (CEP), toxicidad a acetaminofeno, hepatotoxicidad), daño/lesión renal (nefritis, trasplante renal, cirugía, administración de fármacos nefrotóxicos, por ejemplo, cisplatino, lesión renal aguda (LRA)), celiaquía, púrpura trombocitopénica idiopática autoinmunitaria (PTI autoinmunitaria), rechazo de trasplante, lesión por isquemia-reperfusión de órganos sólidos, septicemia, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), accidente cerebrovascular (ACV, ictus), infarto de miocardio (IM), aterosclerosis, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), enfermedades alérgicas (incluyendo asma y dermatitis atópica), esclerosis múltiple, diabetes tipo I, granulomatosis de Wegener, sarcoidosis pulmonar, enfermedad de Behcet, síndrome de fiebre asociado a la enzima convertidora de interleucina-1 (ECI, también conocida como caspasa-1), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (SPART), periodontitis, síndrome de deficiencia de NEMO (síndrome de deficiencia del gen modulador esencial de NF-kappa-B (también conocido como IKK gamma o IKKG)), deficiencia de HOIL-1 ((también conocido como RBCK1) deficiencia de ubiquitina ligasa-1 por IRP2 oxidada por hemo), síndrome de deficiencia del complejo de ensamblaje de la cadena de ubiquitina lineal (LUBAC), tumores malignos hematológicos y de órganos sólidos, infecciones bacterianas e infecciones virales (tales como tuberculosis y gripe) y enfermedades de almacenamiento lisosómico (particularmente, enfermedad de Gaucher, y que incluye gangliosidosis GM2, alfa-manosidosis, aspartilglucosaminuria, enfermedad por almacenamiento de ésteres de colesterol, deficiencia de hexoaminidasa A crónica, cistinosis, enfermedad de Danon, enfermedad de Fabry, enfermedad de Farber, fucosidosis, galactosialidosis, gangliosidosis GM1, mucopolisacaridosis, enfermedad infantil por almacenamiento de ácido siálico libre, deficiencia de hexoaminidasa A juvenil, enfermedad de Krabbe, deficiencia de lipasa ácida lisosómica, leucodistrofia metacromática, trastornos por mucopolisacaridosis, deficiencia de múltiples sulfatasas, enfermedad de Niemann-Pick, lipofuscinosis cerioidea neuronal, enfermedad de Pompe, picnodisostosis, enfermedad de Sandhoff, enfermedad de Schindler, enfermedad por almacenamiento de ácido siálico, enfermedad de Tay-Sachs y Wolman).

El tratamiento de las enfermedades/trastornos anteriormente mencionados puede afectar, más específicamente, la mejora de la lesión o daño del órgano sostenido como resultado de las enfermedades anotadas. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden ser particularmente útiles para la mejora de lesión de tejido cerebral o lesión tras lesión cerebral isquémica o lesión cerebral traumática, o para mejora de lesión de tejido cardíaco o lesión tras infarto de miocardio, o para mejora de lesión de tejido cerebral o lesión asociada a enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer o enfermedad de Parkinson, o para mejora de lesión de tejido hepático o lesión asociada a esteatohepatitis no alcohólica, esteatohepatitis alcohólica, hepatitis autoinmunitaria, enfermedades hepatobiliares autoinmunitarias o colangitis esclerosante primaria. Además, el tratamiento de enfermedades/trastornos seleccionados de aquellos descritos en el presente documento puede afectar, más específicamente, la mejora de lesión de tejido hepático o lesión asociada a sobredosis de acetaminofeno, o para mejora de lesión de tejido renal o lesión tras trasplante renal o la administración de fármacos o sustancias nefrotóxicos, por ejemplo, cisplatino.

Los compuestos de la presente invención pueden ser particularmente útiles para el tratamiento de enfermedad inflamatoria del intestino (incluyendo enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), psoriasis, desprendimiento de retina, retinitis pigmentaria, artritis (incluyendo artritis reumatoide, espondiloartritis, gota y AIJAS), rechazo de trasplante, lesión por isquemia-reperfusión de órganos sólidos, esclerosis múltiple y/o síndrome periódico asociado al receptor de factor de necrosis tumoral. Más específicamente, los compuestos de la presente invención pueden ser particularmente útiles para el tratamiento de enfermedad inflamatoria del intestino (incluyendo enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), psoriasis, desprendimiento de retina, retinitis pigmentaria, artritis (incluyendo artritis reumatoide, espondiloartritis, gota y artritis idiopática juvenil de aparición sistémica (AIJAS)), rechazo de trasplante y/o lesión por isquemia-reperfusión de órganos sólidos.

El tratamiento de afecciones mediadas por RIP1, o más ampliamente, el tratamiento de enfermedad inmunomediada, tal como, pero no se limita a, enfermedades alérgicas, enfermedades autoinmunitarias, prevención de rechazo de trasplante y similares, puede lograrse usando un compuesto de la presente invención como monoterapia, o en terapia de combinación dual o múltiple, particularmente para el tratamiento de casos resistentes al tratamiento, tales como en combinación con otros antiinflamatorios y/o agentes anti-TNF, que pueden administrarse en cantidades terapéuticamente eficaces como se conoce en la técnica.

Los compuestos de una cualquiera de las Fórmulas (I-IV) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden emplearse solos o en combinación con otros agentes terapéuticos. Así, las terapias de combinación de acuerdo con la presente divulgación comprenden la administración de al menos un compuesto de una cualquiera de las Fórmulas (I-IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos otro agente terapéuticamente activo. Preferentemente, las terapias de combinación de acuerdo con la presente invención comprenden la administración de al menos un compuesto de una cualquiera de las Fórmulas (I-IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos otro agente terapéuticamente activo. El compuesto o compuestos de una cualquiera de las Fórmulas (I-IV) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y los otros agente o agentes terapéuticamente activos pueden administrarse juntos en una única composición farmacéutica o por separado y, cuando se administran por separado, esto puede producirse simultánea o secuencialmente en cualquier orden. Las cantidades del compuesto o compuestos

de una cualquiera de las Fórmulas (I-IV) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y los otros agente o agentes terapéuticamente activos y los momentos adecuados relativos de administración se seleccionarán con el fin de lograr un efecto terapéutico combinado deseado. Así, en un aspecto adicional, se proporciona una combinación que comprende un compuesto de una cualquiera de las Fórmulas (I-IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con uno o varios de otros agentes terapéuticamente activos. En un aspecto se proporciona una combinación que comprende (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, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, junto con uno o varios de otros agentes terapéuticamente activos. En otro aspecto se proporciona una combinación que comprende (S)-5-bencil-N-(7-cloro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, junto con uno o varios de otros agentes terapéuticamente activos. De esta manera, en un aspecto de la presente invención, un compuesto de una cualquiera de las Fórmulas (I-IV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las Fórmulas (I-IV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, pueden usarse en combinación con o incluyen uno o varios de otros agentes terapéuticos, por ejemplo, un agente antiinflamatorio y/o un agente anti-TNF.

Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación con otros agentes antiinflamatorios para cualquiera de las indicaciones anteriores, que incluyen corticosteroides orales o tópicos (tales como prednisona (Deltasone®) y budesonida), agentes anti-TNF (incluyendo agentes biológicos anti-TNF), preparaciones de ácido 5-aminosalicílico y mesalamina, hidroxyclorequina, tioprinas (azatioprina, mercaptopurina), metotrexato, ciclofosfamida, ciclosporina, inhibidores de JAK (tofacitinib), agentes biológicos anti-IL6, agentes biológicos anti-IL1 o IL12 o IL23 (ustekinumab (Stelara®)), agentes anti-integrina (natalizumab (Tysabri®)), agentes biológicos anti-CD20 o CD4, y otros inhibidores de citocinas o agentes biológicos para receptores de linfocitos T o linfocitos B o interleucinas.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación con otros agentes antiinflamatorios para cualquiera de las indicaciones anteriores, que incluyen corticosteroides orales o tópicos (tales como prednisona (Deltasone®) y budesonida), agentes anti-TNF (incluyendo agentes biológicos anti-TNF), preparaciones de ácido 5-aminosalicílico y mesalamina, hidroxyclorequina, tioprinas (azatioprina, mercaptopurina), metotrexato, ciclofosfamida, ciclosporina, inhibidores de calcineurina (ciclosporina, pimecrolimus, tacrolimus), ácido micofenólico (CellCept®), inhibidores de mTOR (temsirolimus, everolimus), inhibidores de JAK (tofacitinib), (Xeljanz®), inhibidores de Syk (fostamatinib), agentes biológicos anti-IL6, anti-IL1 (anakinra (Kineret®), canakinumab (Ilaris®), rilonacept (Arcalyst®)), agentes biológicos anti-IL12 y IL23 (ustekinumab (Stelara®)), agentes biológicos anti-IL17 (secukinumab), agentes anti-CD22 (epratuzumab), anti-integrina (natalizumab (Tysabri®)), vedolizumab (Entyvio®), anti-IFN α (sifalimumab), agentes biológicos anti-CD20 o CD4, y otros inhibidores de citocinas o agentes biológicos para receptores de linfocitos T o linfocitos B o interleucinas.

Algunos ejemplos de agentes biológicos antiinflamatorios adecuados incluyen Actemra® (mAb anti-IL6R), mAb anti-CD20 (rituximab (Rituxan®) y ofatumumab (Arzerra®)), abatacept (Orencia®), anakinra (Kineret®), ustekinumab (Stelara®) y belimumab (Benlysta®). Algunos ejemplos de otros agentes biológicos antiinflamatorios adecuados incluyen Actemra® (tocilizumab, mAb anti-IL6R), mAb anti-CD20 (rituximab (Rituxan®) y ofatumumab (Arzerra®)), abatacept (Orencia®), anakinra (Kineret®), canakinumab (Ilaris®), rilonacept (Arcalyst®), secukinumab, epratuzumab, sifalimumab, ustekinumab (Stelara®) y belimumab (Benlysta®). Algunos ejemplos de agentes biológicos anti-TNF adecuados incluyen etanercept (Enbrel®), adalimumab (Humira®), infliximab (Remicade®), certolizumab (Cimzia®) y golimumab (Simponi®).

Por consiguiente, una realización de la presente divulgación se refiere a un procedimiento para inhibir quinasa RIP1 que comprende poner en contacto una célula con un compuesto de la divulgación. En otra realización, la divulgación se refiere a un procedimiento para tratar una enfermedad o trastorno mediado por quinasa RIP1 (específicamente, una enfermedad o trastorno citado en el presente documento) que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), particularmente un compuesto de una cualquiera de las Fórmulas (I-IV), o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, del mismo, a un ser humano en necesidad del mismo.

En una realización específica, la divulgación se refiere a un procedimiento para tratar una enfermedad o trastorno mediado por quinasa RIP1 (específicamente, una enfermedad o trastorno citado en el presente documento) que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de (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, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, a un ser humano en necesidad del mismo. En otra realización específica, la invención se refiere a un procedimiento para tratar una enfermedad o trastorno mediado por quinasa RIP1 (específicamente, una enfermedad o trastorno citado en el presente documento) que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de (S)-5-bencil-N-(7-cloro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, a un ser humano en necesidad del mismo.

Específicamente, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en terapia. La presente divulgación también proporciona un compuesto de Fórmula (I), particularmente un compuesto de una cualquiera de las Fórmulas (I-IV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia. La presente divulgación proporciona particularmente un compuesto de Fórmula (I), particularmente un compuesto de una cualquiera de las

Fórmulas (I-IV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por quinasa RIP1 (por ejemplo, una enfermedad o trastorno citado en el presente documento).

Específicamente, la presente invención proporciona un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia.

- 5 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por quinasa RIP1. Específicamente, la presente invención proporciona un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por quinasa RIP1. En otra realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (I), particularmente un compuesto de una cualquiera de las Fórmulas (I-IV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de enfermedades/trastornos que es probable que se regulen al menos en parte por necrosis programada, apoptosis o la producción de citocinas inflamatorias, particularmente enfermedad inflamatoria del intestino (incluyendo enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), psoriasis, desprendimiento de retina, retinitis pigmentaria, degeneración macular, pancreatitis, dermatitis atópica, artritis (incluyendo artritis reumatoide, espondiloartritis, gota, artritis idiopática juvenil de aparición sistémica (AIJAS)), lupus eritematoso sistémico (LES), síndrome de Sjogren, esclerodermia sistémica, síndrome antifosfolípidos (SAF), vasculitis, osteoartritis, lesión/enfermedades hepáticas (esteatohepatitis no alcohólica, esteatohepatitis alcohólica, hepatitis autoinmunitaria, enfermedades hepáticas autoinmunitarias, colangitis esclerosante primaria (CEP)), nefritis, celiacía, púrpura trombocitopénica idiopática autoinmunitaria (PTI autoinmunitaria), rechazo de trasplante, lesión por isquemia-reperfusión de órganos sólidos, septicemia, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), accidente cerebrovascular (ACV, ictus), infarto de miocardio (IM), aterosclerosis, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), enfermedades alérgicas (incluyendo asma y dermatitis atópica), esclerosis múltiple, diabetes tipo I, granulomatosis de Wegener, sarcoidosis pulmonar, enfermedad de Behcet, síndrome de fiebre asociado a la enzima convertidora de interleucina-1 (ECI, también conocida como caspasa-1), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (SPART), periodontitis, síndrome de deficiencia de NEMO (síndrome de deficiencia del gen modulador esencial de NF-kappa-B (también conocido como IKK gamma o IKKG)), deficiencia de HOIL-1 ((también conocido como RBCK1) deficiencia de ubiquitina ligasa-1 por IRP2 oxidada por hemo), síndrome de deficiencia del complejo de ensamblaje de la cadena de ubiquitina lineal (LUBAC), tumores malignos hematológicos y de órganos sólidos, infecciones bacterianas e infecciones virales (tales como tuberculosis y gripe) y enfermedades de almacenamiento lisosómico (particularmente, enfermedad de Gaucher, y que incluye gangliosidosis GM2, alfa-manosidosis, aspartilglucosaminuria, enfermedad por almacenamiento de ésteres de colesterol, deficiencia de hexoaminidasa A crónica, cistinosis, enfermedad de Danon, enfermedad de Fabry, enfermedad de Farber, fucosidosis, galactosialidosis, gangliosidosis GM1, mucopolisacaridosis, enfermedad infantil por almacenamiento de ácido siálico libre, deficiencia de hexoaminidasa A juvenil, enfermedad de Krabbe, deficiencia de lipasa ácida lisosómica, leucodistrofia metacromática, trastornos por mucopolisacaridosis, deficiencia de múltiples sulfatasas, enfermedad de Niemann-Pick, lipofuscinosis cerioidea neuronal, enfermedad de Pompe, picnodisostosis, enfermedad de Sandhoff, enfermedad de Schindler, enfermedad por almacenamiento de ácido siálico, enfermedad de Tay-Sachs y Wolman), en la que el tratamiento de las enfermedades/trastornos anteriormente anotados puede afectar, más específicamente, la mejora de lesión o daño de órgano sostenido como resultado de las enfermedades indicadas.
- 40 En otra realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de enfermedad inflamatoria del intestino. En otra realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de enfermedad de Crohn. En otra realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de colitis ulcerosa. En otra realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de psoriasis. En otra realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de desprendimiento de retina. En otra realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de retinitis pigmentaria. En otra realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de artritis. En otra realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de artritis reumatoide. En otra realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de espondiloartritis. En otra realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de gota. En otra realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de artritis idiopática juvenil de aparición sistémica. En otra realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de rechazo de trasplante. En otra realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de lesión por isquemia-reperfusión de órganos sólidos.
- 60

La presente divulgación proporciona específicamente el uso de un compuesto de Fórmula (I), particularmente un

compuesto de una cualquiera de las Fórmulas (I-IV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como sustancia terapéutica activa. Más específicamente, esto proporciona el uso de los compuestos descritos en el presente documento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por quinasa RIP1. Por consiguiente, la divulgación proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I), particularmente un compuesto de una cualquiera de las Fórmulas (I-IV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como sustancia terapéutica activa en el tratamiento de un ser humano en necesidad del mismo con una enfermedad o trastorno mediado por quinasa RIP1.

La divulgación proporciona además el uso de un compuesto de Fórmula (I), particularmente un compuesto de una cualquiera de las Fórmulas (I-IV), o una sal del mismo, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por quinasa RIP1, por ejemplo, las enfermedades y trastornos citados en el presente documento. Específicamente, la divulgación también proporciona el uso de un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por quinasa RIP1, por ejemplo, las enfermedades y trastornos citados en el presente documento. Por consiguiente, la divulgación proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I), particularmente un compuesto de una cualquiera de las Fórmulas (I-IV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de un ser humano en necesidad del mismo con una enfermedad o trastorno mediado por quinasa RIP1.

En una realización, la presente divulgación proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I), particularmente un compuesto de una cualquiera de las Fórmulas (I-IV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de enfermedades/trastornos que es probable que se regulen al menos en parte por necrosis programada, apoptosis o la producción de citocinas inflamatorias, particularmente enfermedad inflamatoria del intestino (incluyendo enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), psoriasis, desprendimiento de retina, retinitis pigmentaria, degeneración macular, pancreatitis, dermatitis atópica, artritis (incluyendo artritis reumatoide, espondiloartritis, gota, artritis idiopática juvenil de aparición sistémica (AIJAS)), lupus eritematoso sistémico (LES), síndrome de Sjogren, esclerodermia sistémica, síndrome antifosfolípidos (SAF), vasculitis, osteoartritis, lesión/enfermedades hepáticas (esteatohepatitis no alcohólica, esteatohepatitis alcohólica, hepatitis autoinmunitaria, enfermedades hepatobiliares autoinmunitarias, colangitis esclerosante primaria (CEP)), nefritis, celiaquía, púrpura trombocitopénica idiopática autoinmunitaria (PTI autoinmunitaria), rechazo de trasplante, lesión por isquemia-reperfusión de órganos sólidos, septicemia, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), accidente cerebrovascular (ACV, ictus), infarto de miocardio (IM), aterosclerosis, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), enfermedades alérgicas (incluyendo asma y dermatitis atópica), esclerosis múltiple, diabetes tipo I, granulomatosis de Wegener, sarcoidosis pulmonar, enfermedad de Behcet, síndrome de fiebre asociado a la enzima convertidora de interleucina-1 (EC1, también conocida como caspasa-1), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (SPART), periodontitis, síndrome de deficiencia de NEMO (síndrome de deficiencia del gen modulador esencial de NF-kappa-B (también conocido como IKK gamma o IKKG)), deficiencia de HOIL-1 ((también conocido como RBCK1) deficiencia de ubiquitina ligasa-1 por IRP2 oxidada por hemo), síndrome de deficiencia del complejo de ensamblaje de la cadena de ubiquitina lineal (LUBAC), tumores malignos hematológicos y de órganos sólidos, infecciones bacterianas e infecciones virales (tales como tuberculosis y gripe) y enfermedades de almacenamiento lisosómico (particularmente, enfermedad de Gaucher, y que incluye gangliosidosis GM2, alfa-manosidosis, aspartilglucosaminuria, enfermedad por almacenamiento de ésteres de colesterol, deficiencia de hexoaminidasa A crónica, cistinosis, enfermedad de Danon, enfermedad de Fabry, enfermedad de Farber, fucosidosis, galactosialidosis, gangliosidosis GM1, mucopolidosis, enfermedad infantil por almacenamiento de ácido siálico libre, deficiencia de hexoaminidasa A juvenil, enfermedad de Krabbe, deficiencia de lipasa ácida lisosómica, leucodistrofia metacromática, trastornos por mucopolisacaridosis, deficiencia de múltiples sulfatasas, enfermedad de Niemann-Pick, lipofuscinosis ceroida neuronal, enfermedad de Pompe, picnodisostosis, enfermedad de Sandhoff, enfermedad de Schindler, enfermedad por almacenamiento de ácido siálico, enfermedad de Tay-Sachs y Wolman), en la que el tratamiento de las enfermedades/trastornos anteriormente anotados puede afectar, más específicamente, la mejora de lesión o daño de órgano sostenido como resultado de las enfermedades anotadas.

En otra realización, la presente divulgación proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de enfermedad inflamatoria del intestino. En otra realización, la presente divulgación proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de enfermedad de Crohn. En otra realización, la presente divulgación proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de colitis ulcerosa. En otra realización, la presente divulgación proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de psoriasis. En otra realización, la presente divulgación proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de desprendimiento de retina. En otra realización, la presente divulgación proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de retinitis pigmentaria. En otra realización, la presente divulgación proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la

fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de artritis. En otra realización, la presente divulgación proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de artritis reumatoide. En otra realización, la presente divulgación proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de espondiloartritis. En otra realización, la presente divulgación proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de gota. En otra realización, la presente divulgación proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de artritis idiopática juvenil de aparición sistémica. En otra realización, la presente divulgación proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de rechazo de trasplante. En otra realización, la presente divulgación proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de lesión por isquemia-reperfusión de órganos sólidos.

Una "cantidad terapéuticamente eficaz" pretende significar la cantidad de un compuesto que, cuando se administran a un paciente en necesidad de tal tratamiento, es suficiente para efectuar el tratamiento, como se define en el presente documento. Así, por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), particularmente un compuesto de una cualquiera de las Fórmulas (I-IV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es una cantidad de un agente inventivo que, cuando se administra a un ser humano en necesidad del mismo, es suficiente para modular y/o inhibir la actividad de quinasa RIP1 de forma que se reduzca, alivie o prevenga una condición de enfermedad que está mediada por esa actividad. La cantidad de un compuesto dado que se corresponderá con una cantidad tal variará dependiendo de factores tales como el compuesto particular (por ejemplo, la potencia (pCI_{50}), efectividad (CE_{50}) y la semivida biológica del compuesto particular), condición de enfermedad y su gravedad, la identidad (por ejemplo, edad, tamaño y peso) del paciente en necesidad de tratamiento, pero puede sin embargo determinarse rutinariamente por un experto en la materia. Asimismo, la duración del tratamiento y el periodo de tiempo de administración (periodo de tiempo entre dosificaciones y el momento preciso de las dosificaciones, por ejemplo, antes/con/después de las comidas) del compuesto variarán de acuerdo con la identidad del mamífero en necesidad de tratamiento (por ejemplo, peso), el compuesto particular y sus propiedades (por ejemplo, propiedades farmacocinéticas), enfermedad o trastorno y su gravedad y la composición específica y procedimiento que se usa, pero puede, sin embargo, determinarse por un experto en la materia.

"Tratar" o "tratamiento" pretenden significar al menos la mitigación de una enfermedad o trastorno en un paciente. Los procedimientos de tratamiento para la mitigación de una enfermedad o trastorno incluyen el uso de los compuestos en la presente invención en cualquier modo convencionalmente aceptable, por ejemplo, para prevención, retardo, profilaxis, terapia o cura de una enfermedad o trastorno mediado por quinasa RIP1, como se describe anteriormente en el presente documento.

Los compuestos de la invención pueden administrarse por cualquier vía de administración adecuada, que incluye tanto la administración sistémica como la administración tópica. La administración sistémica incluye administración por vía oral, administración parenteral, administración transdérmica, administración rectal y administración por inhalación. La administración parenteral se refiere a vías de administración distintas de enteral, transdérmica, o por inhalación, y es normalmente mediante inyección o infusión. La administración parenteral incluye inyección o infusión intravenosa, intramuscular y subcutánea. La inhalación se refiere a administración en los pulmones del paciente tanto si se inhala por la boca como por las vías nasales. La administración tópica incluye aplicación a la piel.

Los compuestos de la invención pueden administrarse una vez o de acuerdo con una pauta de dosificación en la que varias dosis se administran a intervalos variables de tiempo durante un periodo de tiempo dado. Por ejemplo, las dosis pueden administrarse una, dos, tres o cuatro veces al día. Las dosis pueden administrarse hasta que el efecto terapéutico deseado se logre o indefinidamente para mantener el efecto terapéutico deseado. Las pautas de dosificación adecuadas para un compuesto de la invención dependen de las propiedades farmacocinéticas de ese compuesto, tales como absorción, distribución y semivida, que pueden determinarse por el experto. Además, pautas de dosificación adecuadas, que incluyen la duración que se administran tales pautas, para un compuesto de la invención dependen de la enfermedad o trastorno que está tratándose, la gravedad de la enfermedad o trastorno que está tratándose, la edad y condición física del paciente que está tratándose, la historia médica del paciente que va a tratarse, la naturaleza de terapia concurrente, el efecto terapéutico deseado, y factores similares dentro del conocimiento y experiencia del experto. Se entenderá adicionalmente por tales expertos en la materia que las pautas de dosificación adecuadas puede requerir ajuste dada la respuesta individual de un paciente a la pauta de dosificación o con el tiempo ya que cambian las necesidades individuales del paciente. Las dosificaciones diarias totales oscilan de 1 mg a 2000 mg, preferentemente las dosificaciones diarias totales oscilan de 1 mg a 250 mg.

Para su uso en terapia, los compuestos de la invención se formularán normalmente, pero no necesariamente, en una composición farmacéutica antes de administración a un paciente. Por consiguiente, la invención también se dirige a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse y envasarse en forma a granel en la que una

cantidad eficaz de un compuesto de la invención puede extraerse y después administrarse al paciente tal como con polvos, jarabes y disoluciones para inyección. Alternativamente, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse y envasarse en forma de dosificación unitaria. Para aplicación oral, por ejemplo, pueden administrarse uno o más comprimidos o cápsulas. Una dosis de la composición farmacéutica contiene al menos una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Cuando se preparan en forma de dosificación unitaria, las composiciones farmacéuticas pueden contener de 1 mg a 1000 mg de un compuesto de la presente invención.

Como se proporciona en el presente documento, las formas de dosificación unitaria (composiciones farmacéuticas) que contienen de 1 mg a 1000 mg de un compuesto de la invención pueden administrarse una, dos, tres o cuatro veces al día, preferentemente una, dos o tres veces al día, y más preferentemente una o dos veces al día, para efectuar el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por quinasas RIP1.

Las composiciones farmacéuticas de la invención normalmente contienen un compuesto de la invención. Sin embargo, en ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de la invención contienen más de un compuesto de la invención. Además, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden comprender opcionalmente además uno o más compuestos farmacéuticamente activos adicionales.

Como se usa en el presente documento, "excipiente farmacéuticamente aceptable" significa un material, composición o vehículo implicado en dar forma o consistencia a la composición. Cada excipiente debe ser compatible con los otros componentes de la composición farmacéutica cuando se combinen de forma que se eviten las interacciones que reducirían sustancialmente la eficacia del compuesto de la invención cuando se administrara a un paciente y las interacciones que producirían composiciones farmacéuticas que no serían farmacéuticamente aceptables. Además, cada excipiente debe, por supuesto, ser de pureza suficientemente alta para convertirlo en farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la invención y el excipiente o excipientes farmacéuticamente aceptables normalmente se formularán en una forma de dosificación adaptada para administración al paciente por la vía de administración deseada. Las formas de dosificación convencionales incluyen aquellas adaptadas para (1) administración por vía oral tales como comprimidos, cápsulas, comprimidos oblongos, píldoras, trociscos, polvos, jarabes, elixires, suspensiones, disoluciones, emulsiones, sobres y sellos; (2) administración parenteral tal como disoluciones estériles, suspensiones y polvos para reconstitución; (3) administración transdérmica tal como parches transdérmicos; (4) administración rectal tal como supositorios; (5) inhalación tal como aerosoles y disoluciones; y (6) administración tópica tal como cremas, pomadas, lociones, disoluciones, pastas, pulverizadores, espumas y geles.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados variarán dependiendo de la forma de dosificación particular elegida. Además, los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados pueden elegirse para una función particular para la que puedan servir en la composición. Por ejemplo, ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden elegirse para su capacidad para facilitar la producción de formas de dosificación uniformes. Ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden elegirse para su capacidad para facilitar la producción de formas de dosificación estables. Ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden elegirse para su capacidad para facilitar el llevar o transportar el compuesto o compuestos de la invención una vez administrados al paciente de un órgano, o porción del cuerpo, a otro órgano, o porción del cuerpo. Ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden elegirse para su capacidad para potenciar el cumplimiento del paciente.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen los siguientes tipos de excipientes: diluyentes, cargas, aglutinantes, disgregantes, lubricantes, deslizantes, agentes de granulación, agentes de recubrimiento, agentes humectantes, disolventes, co-disolventes, agentes de suspensión, emulsionantes, edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes de enmascaramiento del sabor, agentes colorantes, agentes antiapelmazantes, humectantes, agentes quelantes, plastificantes, agentes que aumentan la viscosidad, antioxidantes, conservantes, estabilizadores, tensioactivos y agentes de tamponamiento. El experto apreciará que ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden servir a más de una función y pueden servir a funciones alternativas dependiendo de cuánto del excipiente esté presente en la formulación y qué otros componentes estén presentes en la formulación.

Los expertos en la materia poseen el conocimiento y habilidad en la materia para permitirles seleccionar excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados en cantidades apropiadas para su uso en la invención. Además, hay varios recursos que están disponibles para el experto que describen excipientes farmacéuticamente aceptables y pueden ser útiles en seleccionar excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados. Algunos ejemplos incluyen Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company), The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited) y The Handbook of Pharmaceutical Excipients (the American Pharmaceutical Association y the Pharmaceutical Press).

Las composiciones farmacéuticas de la invención se preparan usando técnicas y procedimientos conocidos para aquellos expertos en la materia. Algunos de los procedimientos comúnmente usados en la materia se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company).

En un aspecto, la invención se dirige a una forma de dosificación oral sólida tal como un comprimido o cápsula que

comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la invención y un diluyente o carga. Algunos diluyentes y cargas adecuados incluyen lactosa, sacarosa, dextrosa, manitol, sorbitol, almidón (por ejemplo, almidón de maíz, almidón de patata y almidón pregelatinizado), celulosa y sus derivados (por ejemplo, celulosa microcristalina), sulfato de calcio y fosfato de calcio dibásico. La forma de dosificación sólida oral puede comprender además un aglutinante. Algunos aglutinantes adecuados incluyen almidón (por ejemplo, almidón de maíz, almidón de patata y almidón pregelatinizado), gelatina, goma arábica, alginato de sodio, ácido algínico, tragacanto, goma guar, povidona y celulosa y sus derivados (por ejemplo, celulosa microcristalina). La forma de dosificación sólida oral puede comprender además un disgregante. Algunos disgregantes adecuados incluyen crospovidona, glicolato sódico de almidón, croscarmelosa, ácido algínico y carboximetilcelulosa de sodio. La forma de dosificación sólida oral puede comprender además un lubricante. Lubricantes adecuados incluyen ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio y talco.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos y ejemplos de referencia ilustran la invención.

Las reacciones descritas en el presente documento son aplicables para producir compuestos de la divulgación que tienen una diversidad de diferentes grupos de sustituyentes (por ejemplo, R^1 , R^2 , etc.), como se define en el presente documento. El experto apreciará que si un sustituyente particular no es compatible con los procedimientos sintéticos descritos en el presente documento, el sustituyente puede protegerse con un grupo protector adecuado que es estable a las condiciones de reacción. El grupo protector puede retirarse en un momento adecuado en la secuencia de reacción proporcionando un producto intermedio deseado o compuesto diana. Grupos protectores adecuados y los procedimientos para proteger y desproteger diferentes sustituyentes usando tales grupos protectores adecuados son muy conocidos para aquellos expertos en la materia; ejemplos de los cuales pueden encontrarse en T. Greene y P. Wuts, *Protecting Groups in Chemical Synthesis* (3ª ed.), John Wiley & Sons, NY (1999).

Los nombres para el producto intermedio y los compuestos finales descritos en el presente documento se generaron usando el programa de software de nombrado ACD/Name Pro V6.02 disponible de Advanced Chemistry Development, Inc., 110 Yonge Street, 14th Floor, Toronto, Ontario, Canadá, M5C 1T4 (<http://www.acdlabs.com/>) o el programa de nombrado en ChemDraw, Struct=Name Pro 12.0, como parte de ChemBioDraw Ultra, disponible de CambridgeSoft, 100 CambridgePark Drive, Cambridge, MA 02140 USA (www.cambridgesoft.com).

Se apreciará por aquellos expertos en la materia que en ciertos casos estos programas pueden nombrar un compuesto estructuralmente representado como un tautómero de ese compuesto. Debe entenderse que cualquier referencia a un compuesto nombrado o un compuesto estructuralmente representado pretende englobar todos los tautómeros de tales compuestos y cualquier mezcla de tautómeros de los mismos.

Ejemplos

En las siguientes descripciones experimentales pueden usarse las siguientes abreviaturas:

Abreviatura	Significado
AcOH	ácido acético
ac.	acuoso
BOC, tBOC	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
salmuera	cloruro sódico acuoso saturado
BuOH	butanol
CDCl ₃	cloroformo deuterado
CDI	1,1'-carbonildiimidazol
CH ₂ Cl ₂ o DCM	cloruro de metileno o diclorometano
CH ₃ CN o MeCN	acetonitrilo
CH ₃ NH ₂	metilamina
d	día
DAST	trifluoruro de dietilaminoazufre
DCE	1,2-dicloroetano

(continuación)

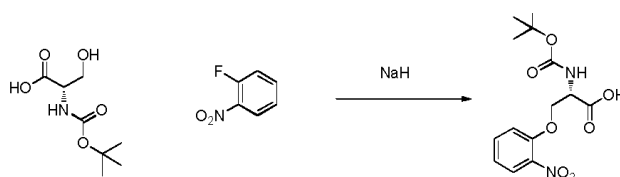
DCM	1,2-diclorometano
DIEA o DIPEA	diisopropiletilamina
DMA	dimetilacetamida
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
EDC	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
equiv	equivalentes
Et	etilo
Et ₃ N o TEA	triethylamina
Et ₂ O	éter dietílico
EtOAc	acetato de etilo
FCC	cromatografía ultrarrápida en columna
h	hora u horas
HATU	hexafluorofosfato de <i>O</i> -(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
HCl	ácido clorhídrico
HPLC	cromatografía de líquidos de alta resolución
ICI	monocloruro de yodo
<i>i</i> -Pr ₂ NEt	<i>N',N'</i> -diisopropiletilamina
KOt-Bu	<i>tert</i> -butóxido de potasio
KOH	hidróxido potásico
CL-EM	cromatografía de líquidos-espectroscopía de masas
LiHDMS	hexametildisilazida de litio
LiOH	hidróxido de litio
Me	metilo
MeOH o CH ₃ OH	metanol
MgSO ₄	sulfato de magnesio
min	minuto o minutos
EM	espectro de masas
μw	microondas
NaBH ₄	borohidruro sódico
Na ₂ CO ₃	carbonato sódico
NaHCO ₃	bicarbonato sódico
NaOH	hidróxido sódico
Na ₂ SO ₄	sulfato sódico
NBS	<i>N</i> -Bromosuccinimida
N ₂ H ₂	hidrazina
NH ₄ G	cloruro de amonio

(continuación)

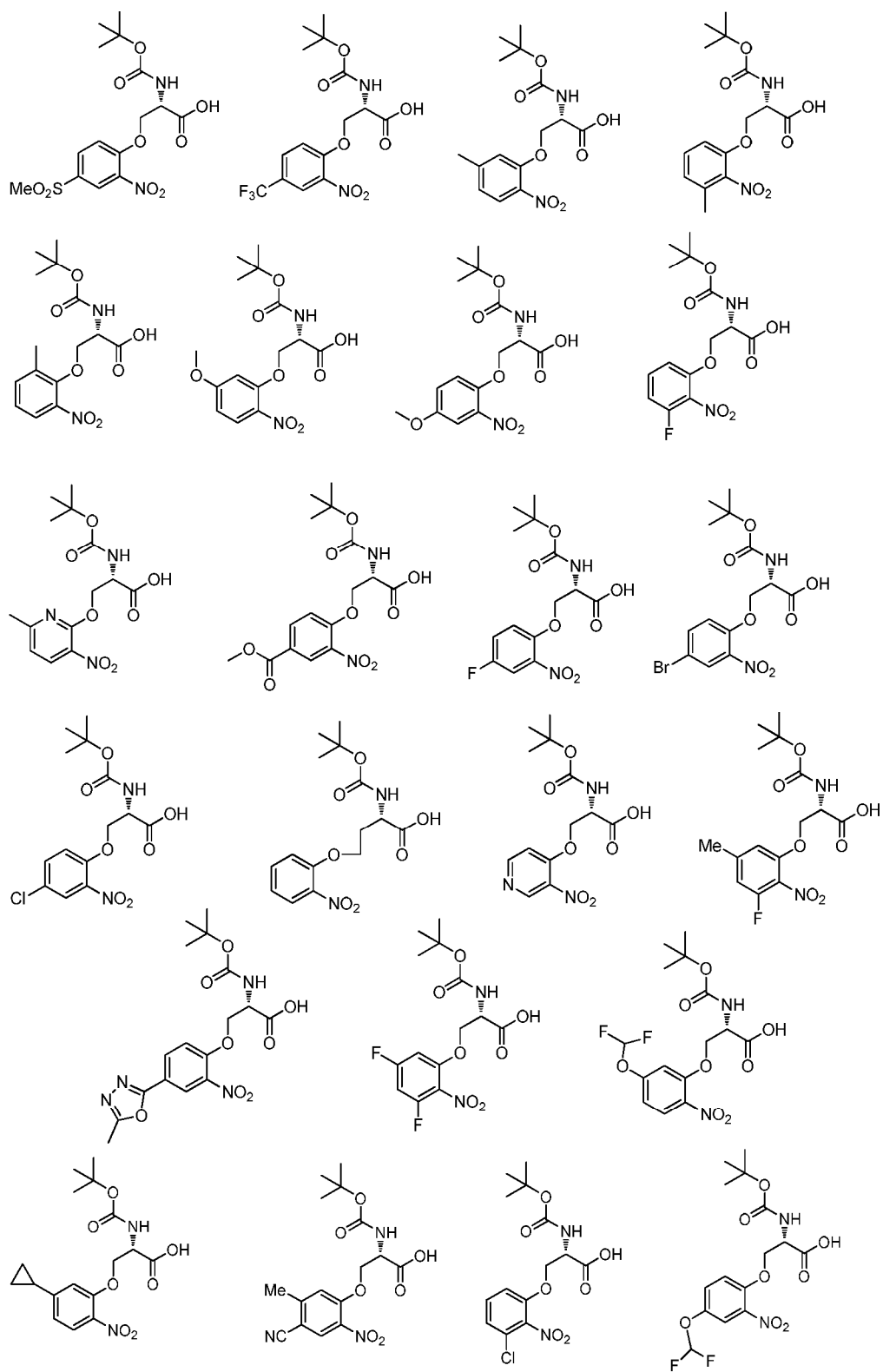
NH ₄ OH	hidróxido de amonio
NiCl ₂ ·6H ₂ O	cloruro de níquel (II) hexahidrato
NMP	<i>N</i> -metil-2-pirrolidona
RMN	resonancia magnética nuclear
Pd/C	paladio sobre carbono
Ph	fenilo
POCl ₃	cloruro de fosforilo
psi	libra-fuerza por pulgada cuadrada
mr	mezcla de reacción
ta	temperatura ambiente
sat.	saturado
mp	material de partida
TEA	triethylamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TMEDA	tetrametiletilendiamina
TMSI	yoduro de trimetilsililo
TMSN ₃	trimetilsililazida
T3P	2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrfosforinano
<i>t</i> _R o R _f	tiempo de retención

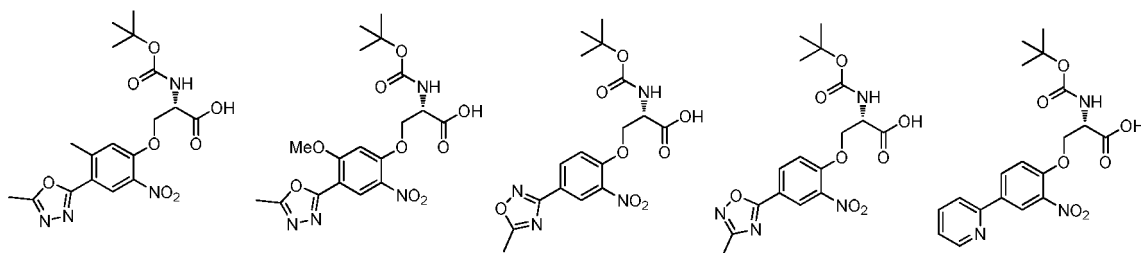
Preparación 1

Ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(2-nitrofenoxi)propanoico

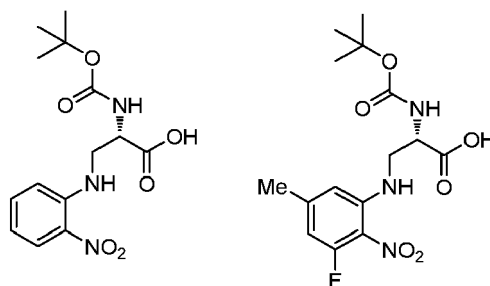


- 5 A una suspensión de hidruro de sodio (9,75 g, 244 mmol) en DMF (250 ml) se añadió gota a gota una solución de ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-hidroxiopropanoico (25 g, 122 mmol) en 50 ml de DMF durante 10 min a 0 °C. Se observó un vigoroso desprendimiento de gas. Una vez había cesado el desprendimiento de gas, se añadió gota a gota 1-fluoro-2-nitrobenceno (12,85 ml, 122 mmol) puro a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó con agitación a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (1000 ml) y solución 0,5 M de HCl (1000 ml). Las fases se separaron, la fase orgánica se lavó con agua (3 x 400 ml), salmuera (400 ml) y se concentró a presión reducida proporcionando el producto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por columna de gel de sílice usando 0-10 % de MeOH en DCM proporcionando ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(2-nitrofenoxi)propanoico (32 g, 76 mmol, rendimiento del 62,3 %) como un semisólido amarillo rojizo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,88 (dd, *J*=8,46, 1,64 Hz, 1 H), 7,52 - 7,61 (m, 1 H), 7,06 - 7,15 (m, 2 H), 5,68 (d a, 1 H), 4,75 (s a, 1 H), 4,60 - 4,72 (m, 1 H), 2,07 (s, 2 H), 1,48 (s, 9 H). EM (*m/z*) 325,13 (M-H⁺).
- 10
- 15 Los siguientes productos intermedios usados para la preparación de los compuestos de ejemplo del título se sintetizaron usando procedimientos análogos a los descritos anteriormente.





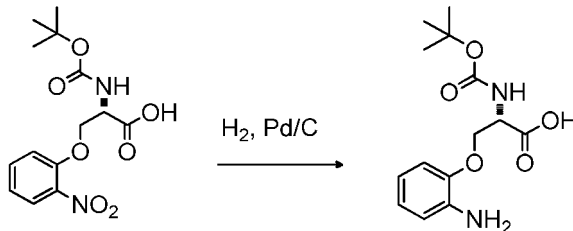
Los siguientes productos intermedios usados para la preparación de los compuestos de ejemplo del título se sintetizaron usando ácido (S)-3-amino-2-((terc-butoxicarbonil)amino)propanoico como se describe por Scott B. Hoyt y col. en la solicitud de patente WO 2008/106077.



5

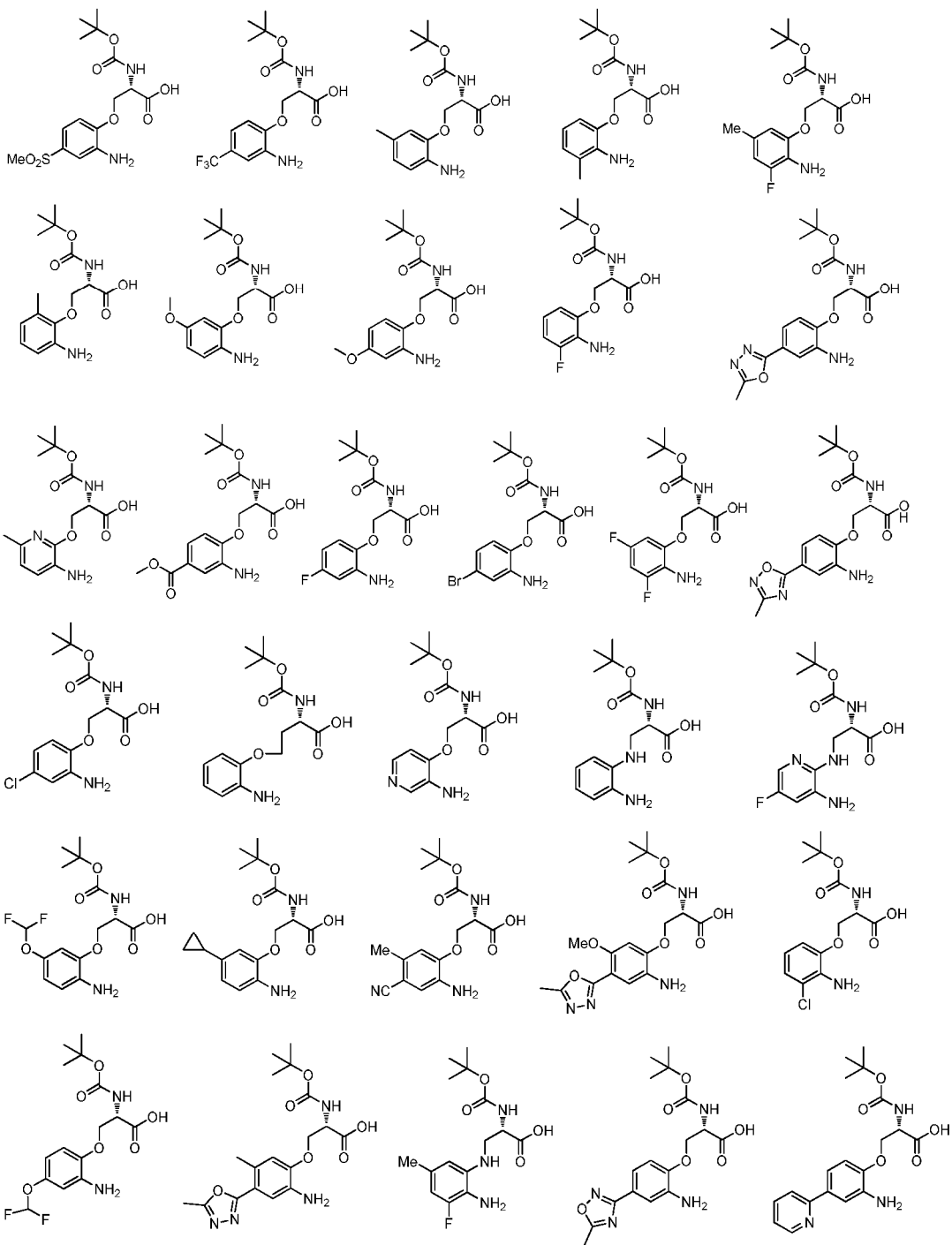
Preparación 2

Ácido (S)-3-(2-aminofenoxi)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)propanoico



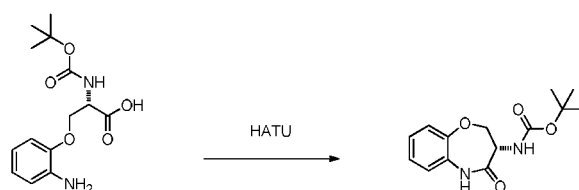
- Una solución de ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(2-nitrofenoxi)propanoico (32 g, 98 mmol) y Pd/C (2,82 g, 2,65 mmol) en metanol (500 ml) se hidrogenó usando aparato de Parr con 0,41 MPa a ta durante 2 h. La CCF (10 % de MeOH en DCM; Rf: 0,4) mostró la completa conversión de todo el material de partida y la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite. El lecho de Celite se lavó con metanol (130 ml, 3 veces) y el filtrado combinado se concentró proporcionando ácido (S)-3-(2-aminofenoxi)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)propanoico (32 g, 95 mmol, rendimiento del 97 %) como un semisólido marrón pálido. El residuo se usó en la siguiente etapa sin más purificación.
- RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 7,42 (s a, 1H), 6,74 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,64 - 6,70 (m, 1H), 6,57 - 6,62 (m, 1H), 6,47 (td, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 4,40 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 4,24 (dd, J = 9,5, 4,9 Hz, 1H), 4,00 (dd, J = 9,6, 3,5 Hz, 1H), 1,41 (s, 9H). EM (m/z) 295,19 (M-H⁺), 222,15 (grupo -tBuO).

Los siguientes productos intermedios usados para la preparación de los compuestos de ejemplo del título se sintetizaron usando procedimientos análogos a los descritos anteriormente.



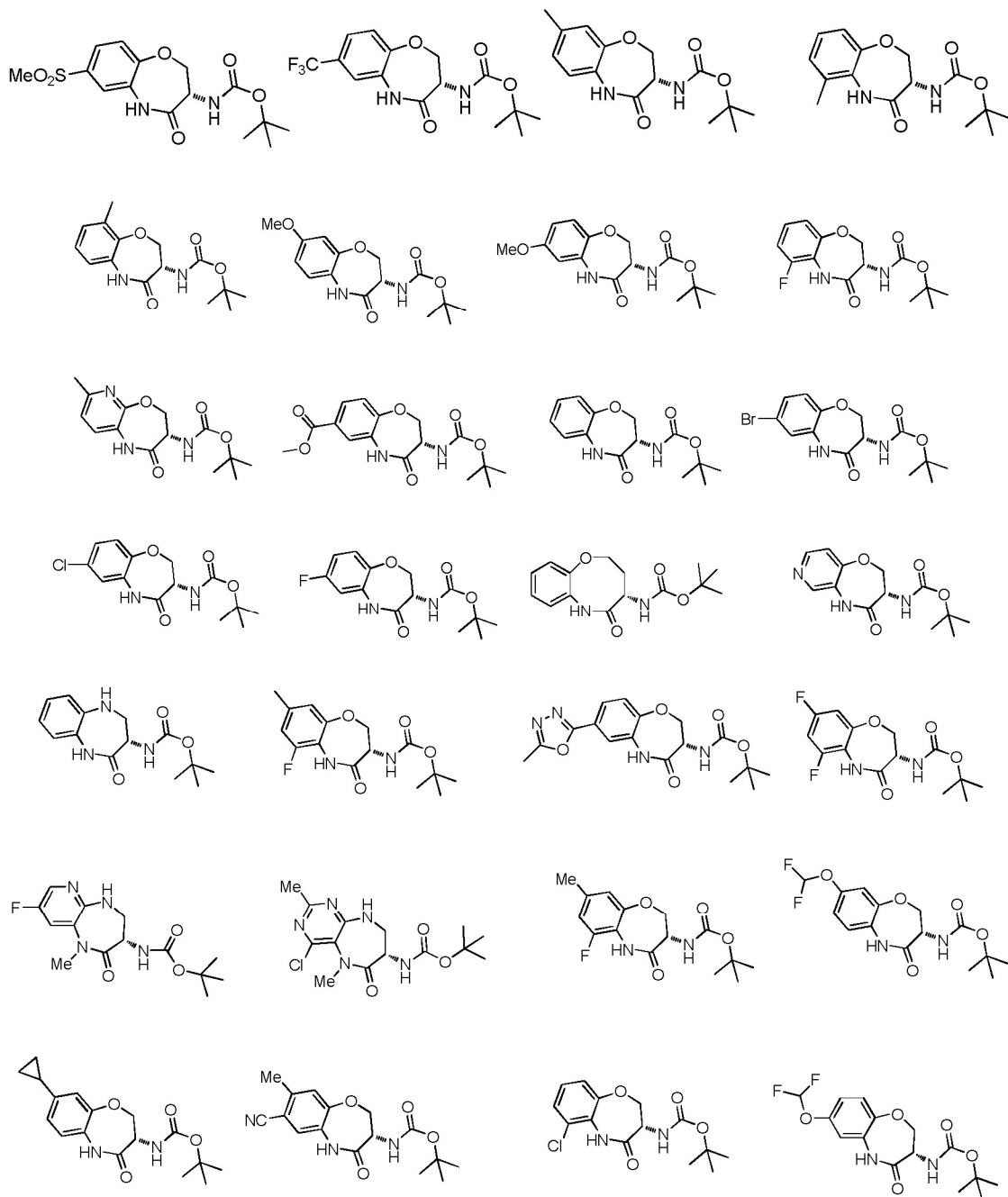
Preparación 3

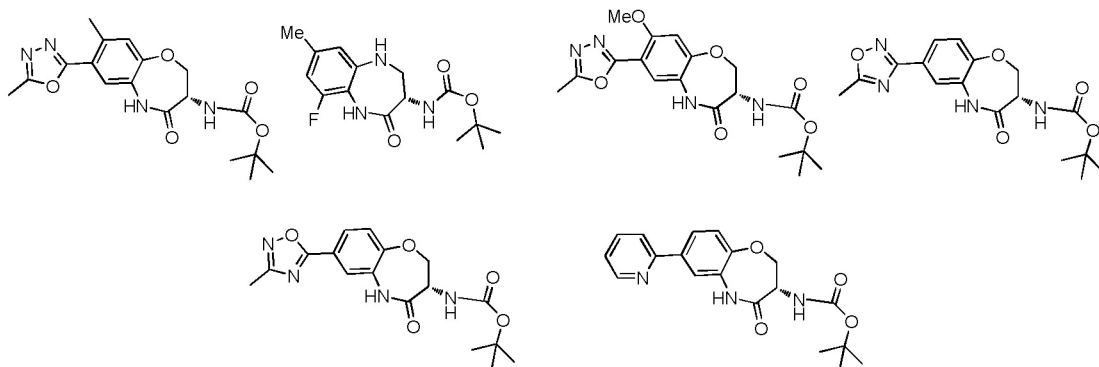
(4-Oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)carbamato de (S)-terc-butilo



A una solución de ácido (S)-3-(2-aminofenoxi)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)propanoico (23 g, 78 mmol) y DIPEA (14,91 ml, 85 mmol) en DMSO (230 ml) con agitación bajo nitrógeno a 10 °C se añadió HATU (29,5 g, 78 mmol) en porciones durante 15 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se inactivó con agua (900 ml) (produciendo la formación de un sólido) y se agitó a 18 °C durante 20 min. El sólido resultante se filtró, se lavó con agua en exceso (3 veces) y se secó al vacío (alto vacío) proporcionando (4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)carbamato de (S)-terc-butilo (18 g, 61,6 mmol, rendimiento del 79 %) como un sólido marrón pálido. CCF: 50 % de EtOAc en hexano; R_f: 0,55. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,92 (s, 1 H), 6,99 - 7,21 (m, 5 H), 4,17 - 4,45 (m, 3 H), 1,36 (s, 9 H). EM (m/z): 179,16 ([M-BOC] + H⁺).

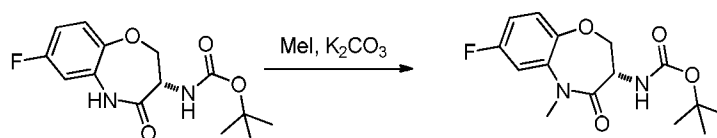
Los siguientes productos intermedios usados para la preparación de los compuestos de ejemplo del título se sintetizaron usando procedimientos análogos a los descritos anteriormente.





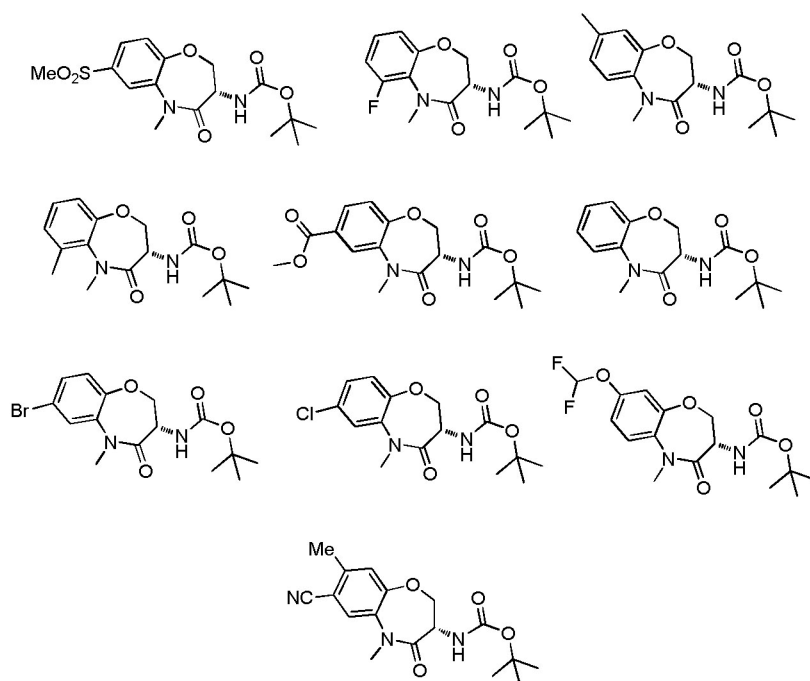
Preparación 4

(7-Fluoro-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)carbamato de (S)-terc-butilo



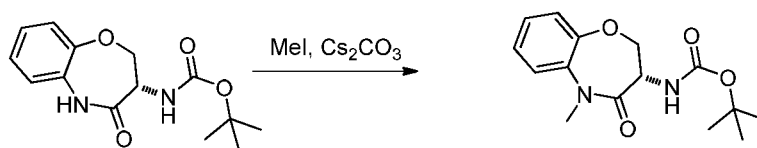
- 5 A una suspensión de (7-fluoro-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)carbamato de (S)-terc-butilo (0,89 g, 2,70 mmol) y K_2CO_3 (0,392 g, 2,84 mmol) en DMF (10,0 ml) a ta se añadió una solución de MeI (0,161 ml, 2,57 mmol) en DMF. La mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche, entonces se añadieron 0,74 eq adicionales de MeI y K_2CO_3 y la reacción se monitorizó por CL-EM. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, después se lavó con agua (2x), NH_4Cl ac. sat. y salmuera. La fase orgánica se concentró al vacío, después se purificó por FCC [EtOAc/Hex: 15-50 %] dando el producto deseado (640 mg, 76 %). RMN 1H (DMSO- d_6) δ : 7,44 (dd, J = 9,9, 3,0 Hz, 1H), 7,17 - 7,25 (m, 2H), 7,10 (td, J = 8,5, 3,0 Hz, 1H), 4,23 - 4,42 (m, 3H), 3,28 (s, 3H), 1,35 (s, 9H). EM (m/z) 211,1 ($[M-BOC] + H^+$).
- 10

Los siguientes intermedios usados para la preparación de los compuestos de ejemplo del título se sintetizaron usando procedimientos análogos al descrito anteriormente.



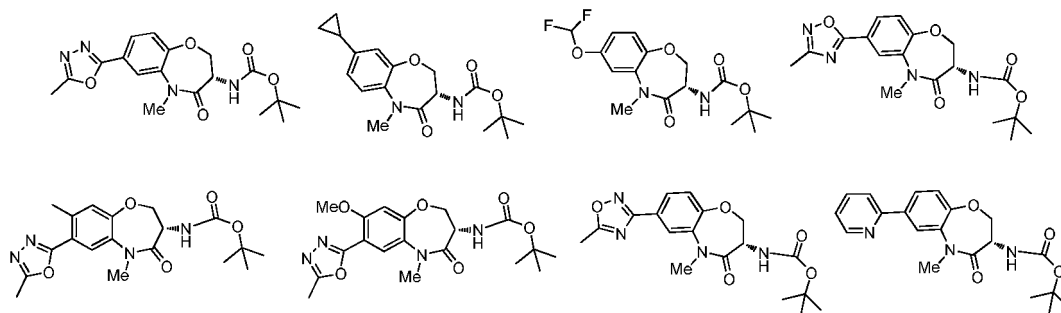
15 Preparación 5

(5-Metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)carbamato de (S)-terc-butilo



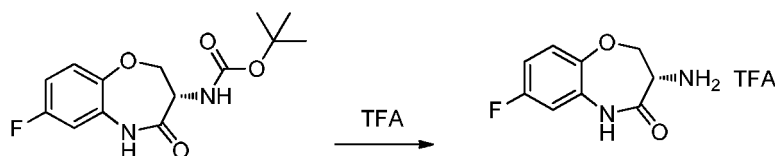
A una solución de (4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)carbamato de (S)-terc-butilo (30 g, 108 mmol) y Cs_2CO_3 (49,2 g, 151 mmol) en DMF (300 ml) con agitación bajo nitrógeno a temperatura ambiente se añadió gota a gota yoduro de metilo (8,09 ml, 129 mmol) durante 15 min. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. La CCF (30 % de EtOAc en hexano; Rf: 0,4) mostró que la reacción se había completado. La reacción se vertió en agua fría (1500 ml), que formó un sólido, el sólido resultante se filtró, la torta de filtración se lavó con agua (dos veces) y se secó al vacío proporcionando el compuesto en bruto. Éste se trituroó con 5 % de Et₂O en hexano (300 ml) proporcionando (5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)carbamato de (S)-terc-butilo (19 g, 62,7 mmol, rendimiento del 58,1 %) como un sólido marrón. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 7,47 (dd, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,23 - 7,33 (m, 2H), 7,14 - 7,21 (m, 2H), 4,25 - 4,41 (m, 3H), 3,28 (s, 3H), 1,34 (s, 9H). EM (m/z) 193,33 ([M-BOC] + H⁺).

Los siguientes productos intermedios usados para la preparación de los compuestos de ejemplo del título se sintetizaron usando procedimientos análogos al descrito anteriormente.



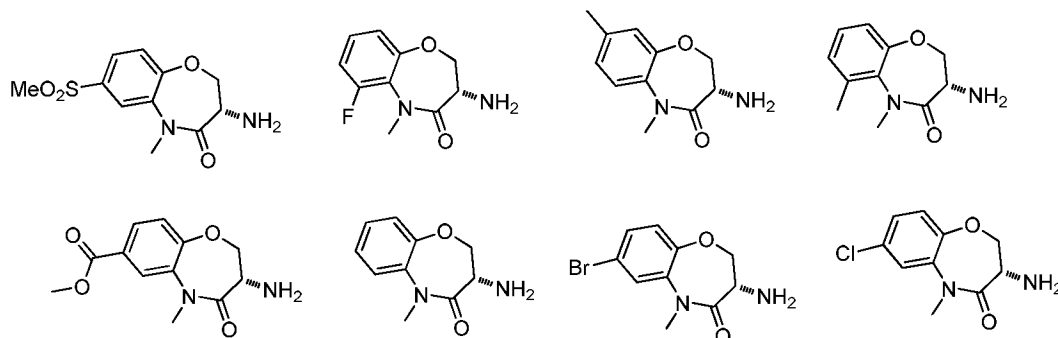
Preparación 6

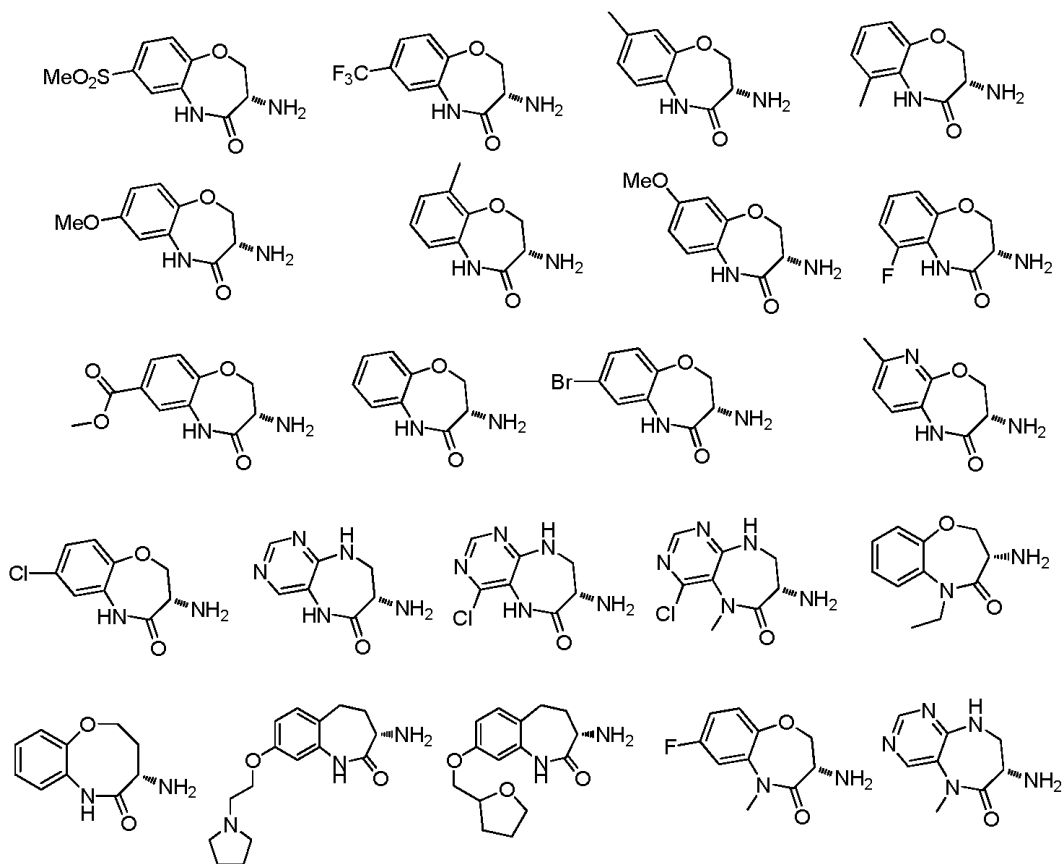
15 Trifluoroacetato de (S)-3-amino-7-fluoro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]oxazepin-4(5H)-ona



A una suspensión de (7-fluoro-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)carbamato de (S)-terc-butilo (105,0 mg, 0,354 mmol) en DCM (1,5 ml) se añadió TFA (0,191 ml, 2,481 mmol). La reacción se homogeneizó casi inmediatamente y se dejó con agitación a ta y se monitorizó por CL-EM (aproximadamente 2 h). La reacción se diluyó con éter etílico, después se concentró a presión reducida (se repitió 3 veces) dando el producto deseado como una sal de TFA. La muestra se destiló una vez azeotrópicamente con tolueno. Se supuso recuperación cuantitativa.

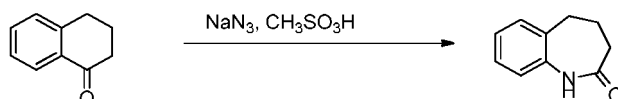
Los siguientes intermedios usados para la preparación de los compuestos de ejemplo del título se sintetizaron usando procedimientos análogos al descrito anteriormente.





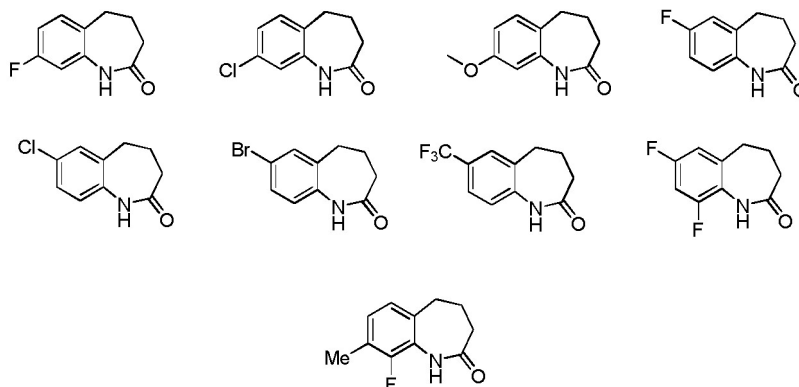
Preparación 7

4,5-Dihidro-1H-benzorblazepin-2(3H)-ona



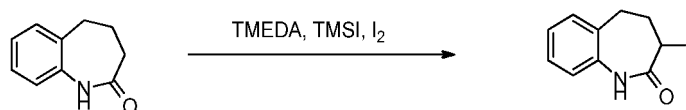
- 5 A una solución de 3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona (4,55 ml, 34,2 mmol) en ácido metanosulfónico (40 ml) enfriada en un baño de hielo/salmuera se añadió azida de sodio (2,5 g, 38,5 mmol) en 5 porciones durante 15 minutos. Desprendimiento de gas moderado. La mezcla se agitó enfriada durante 15 minutos, después a ta durante 30 minutos. La reacción se vertió sobre hielo y se agitó durante 10 minutos. El sólido resultante se filtró, se aclaró con agua y hexanos, y se secó dando 6,10 g de sólido de color tostado. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 9,51 (s a, 1H), 7,16 - 7,29 (m, 2H), 7,04 - 7,12 (m, 1H), 6,96 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 2,68 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,04 - 2,19 (m, 4H); EM (m/z) 162,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).
- 10

Los siguientes productos intermedios usados para la preparación de los compuestos de ejemplo del título se sintetizaron usando procedimientos análogos a los descritos anteriormente.



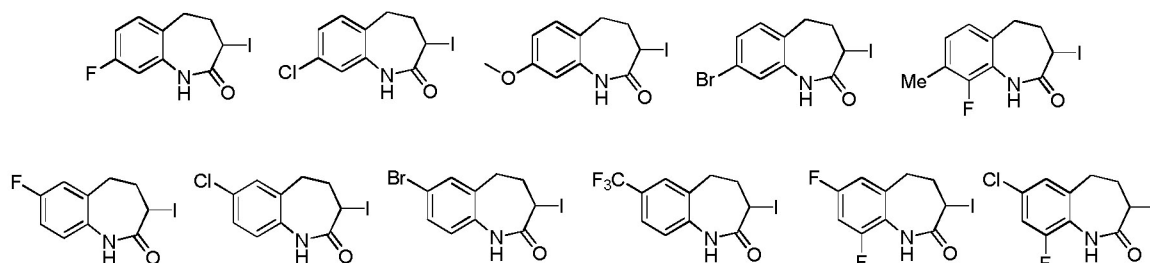
Preparación 8

3-Yodo-4,5-dihidro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-ona



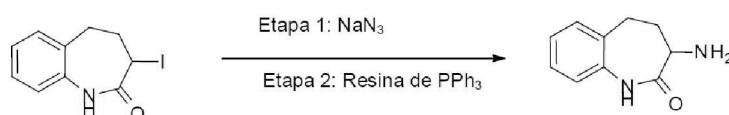
- 5 A una mezcla de 4,5-dihidro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-ona (10,6 g, 65,8 mmol) en DCM (150 ml) enfriada en un baño de hielo/agua se añadió TMEDA (29,8 ml, 197 mmol), después se añadió gota a gota durante 20 minutos TMSI (26,9 ml, 197 mmol). La mezcla se agitó enfriada durante 60 minutos, se añadió yodo (25,03 g, 99 mmol) y la mezcla se agitó enfriada durante otros 60 minutos. La reacción se inactivó con 5 % de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ y se agitó 15 minutos. El sólido resultante se filtró y se secó dando 11,3 g de sólido de color tostado. Las fases de filtrado se separaron. Los extractos orgánicos se concentraron dando un sólido, se trituró en éter dietílico y el sólido se filtró y se secó dando 5,52 g de sólido marrón claro (rendimiento del 87 %, ambos lotes). RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 9,93 (s, 1H), 7,22 - 7,30 (m, 2H), 7,09 - 7,17 (m, 1H), 6,99 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 4,63 (dd, $J = 9,1, 6,8$ Hz, 1H), 2,52 - 2,81 (m, 4H); EM (m/z) 288,0 (M+H $^+$).

Los siguientes intermedios usados para la preparación de los compuestos de ejemplo del título se sintetizaron usando procedimientos análogos a los descritos anteriormente.



15 Preparación 9

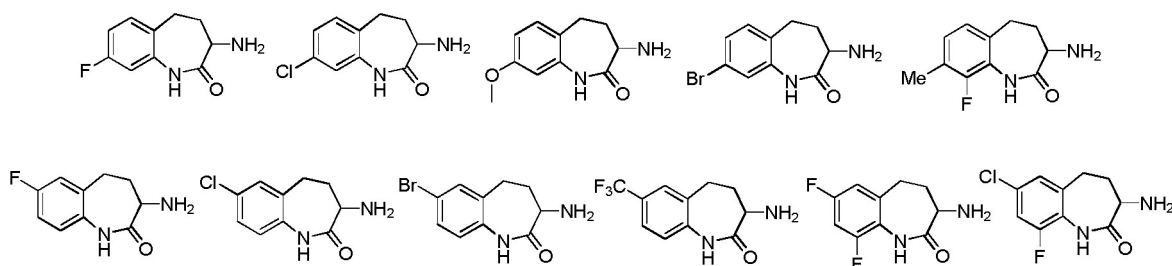
3-amino-4,5-dihidro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-ona



- 20 Etapa 1: A una solución de 3-yodo-4,5-dihidro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-ona (16,8 g, 58,5 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (100 ml) se añadió azida de sodio (4,57 g, 70,2 mmol) (suave exotermia) y la mezcla se agitó a ta durante 1 hora. Se formó un precipitado después de 30 minutos. Se añadió hielo a la reacción y después se diluyó con 300 ml de agua. Precipitó más sólido y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se filtró sólido de color tostado, se aclaró con agua y se usó como tal en la siguiente etapa (no se secó debido a que la siguiente etapa contuvo agua). Se secó una pequeña cantidad para análisis de RMN H. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 10,05 (s, 1H), 7,20 - 7,33 (m, 2H), 7,06 - 7,17 (m, 1H), 7,00 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 3,89 (dd, $J = 11,6, 8,1$ Hz, 1H), 2,65 - 2,81 (m, 2H), 2,41 (tt, $J = 12,7, 7,8$ Hz, 1H), 2,04 - 2,17 (m, 1H); EM (m/z) 203,0 (M+H $^+$).

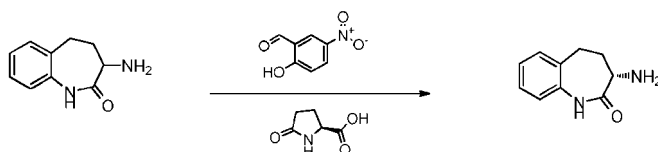
- 25 Etapa 2: A una solución de 3-azido-4,5-dihidro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-ona en THF (120 ml) se añadió 1,0 ml de agua y resina de PPh_3 (21,5 g, 3 mmol/g de carga, 1,1 eq, 64,4 mmol, Aldrich). Se agitó a ta durante 20 horas. La reacción se filtró para eliminar la resina, se aclaró con THF y el filtrado se concentró. Se trituró el sólido en 10 % de DCM/éter dietílico, se filtró y se secó dando un sólido de color tostado (9,13 g, rendimiento del 85 % durante 2 etapas).
30 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 9,68 (s a, 1H), 7,18 - 7,29 (m, 2H), 7,04 - 7,13 (m, 1H), 6,96 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 3,13 (dd, $J = 11,4, 7,8$ Hz, 1H), 2,55 - 2,70 (m, 2H), 2,27 (tt, $J = 12,9, 7,7$ Hz, 1H), 1,70 - 1,83 (m, 1H), 1,62 (s a, 2H); EM (m/z) 177,0 (M+H $^+$).

Los siguientes intermedios usados para la preparación de los compuestos de ejemplo del título se sintetizaron usando procedimientos análogos a los descritos anteriormente.



Preparación 10

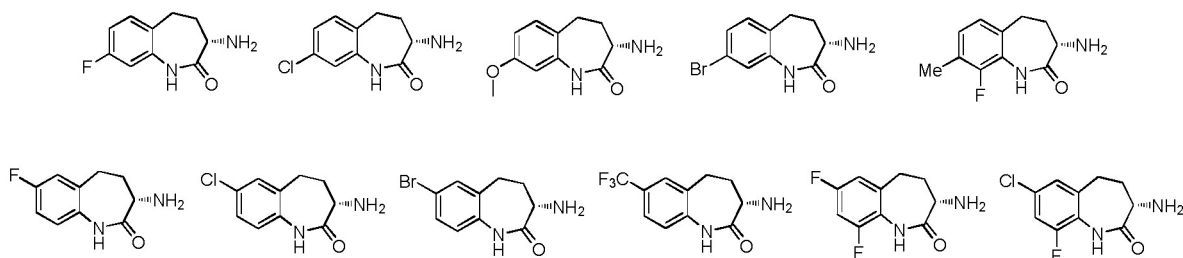
(S)-3-Amino-4,5-dihidro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-ona



- 5 A una solución de 3-amino-4,5-dihidro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-ona (24,1 g, 127 mmol) en isopropanol (300 ml) a 70 °C se añadió ácido L-pirolutámico (16,42 g, 127 mmol). Se agitó durante 30 minutos. Se añadieron 400 ml más de isopropanol para facilitar la agitación. Entonces se añadió 2-hidroxi-5-nitrobenzaldehído (0,638 g, 3,82 mmol) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 3,5 días. La mezcla se enfrió a ta, el sólido se filtró, aclarando con isopropanol y hexanos. El sólido se secó dando un sólido de color tostado como la sal de ácido pirolutámico (33 g, 84 %). % de ee = 97,4 % a 220 nm y 97,8 % a 254 nm. EM (m/z) 177,0 (M+H⁺).

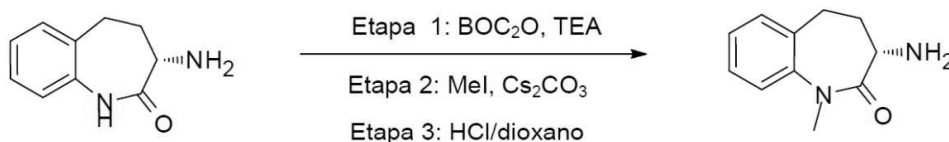
- 10 La sal de ácido pirolutámico de (S)-3-amino-4,5-dihidro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-ona (33 g) se basificó con cantidad mínima de NH₄OH concentrado y se extrajo cuatro veces con DCM. Los extractos orgánicos combinados se concentraron dando un sólido que se trituró en éter dietílico, se filtró y se secó dando un sólido de color naranja claro/tostado como base libre (19,01 g, 81 %). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 9,70 (s a, 1H), 7,17 - 7,30 (m, 2H), 7,05 - 7,13 (m, 1H), 6,96 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,15 (dd, J = 11,5, 8,0 Hz, 1H), 2,56 - 2,73 (m, 2H), 2,28 (tt, J = 12,9, 7,6 Hz, 1H), 2,04 (s a, 2H), 1,69 - 1,83 (m, 1H); EM (m/z) 177,0 (M+H⁺).

Los siguientes intermedios usados para la preparación de los compuestos de ejemplo del título se sintetizaron usando procedimientos análogos a los descritos anteriormente.



20 Preparación 11

(S)-3-amino-1-metil-4,5-dihidro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-ona, sal de HCl



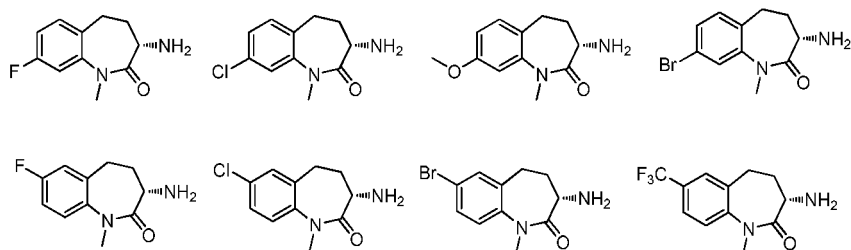
- 25 Etapa 1: A una mezcla de (S)-3-amino-4,5-dihidro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-ona (0,615 g, 3,49 mmol) en DCM (20 ml) se añadió TEA (0,730 ml, 5,24 mmol) y BOC₂O (0,851 ml, 3,66 mmol). La reacción se agitó a ta durante 1 hora, se diluyó con agua y las fases se separaron. Los extractos orgánicos se concentraron y se secaron dando 950 mg de (2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)carbamato de (S)-terc-butilo como un sólido blanquecino. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 9,71 (s, 1H), 7,22 - 7,30 (m, 2H), 7,08 - 7,15 (m, 1H), 6,95-7,03 (m, 2H), 3,87 (dt, J = 12,1, 8,2 Hz, 1H), 2,61 - 2,70 (m, 2H), 2,19 (ddd, J = 12,0, 8,0, 4,0 Hz, 1H), 2,01 - 2,12 (m, 1H), 1,34 (s, 9H); EM (m/z) 277 (M+H⁺).

- 30 Etapa 2: A una mezcla de carbonato de cesio (1,592 g, 4,89 mmol) y (2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)carbamato de (S)-terc-butilo (950 mg, 3,40 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (10 ml) se añadió yodometano

(0,262 ml, 4,19 mmol). La reacción se agitó a ta durante 20 horas, después se añadió agua (30 ml) y la mezcla se agitó vigorosamente durante 15 minutos. El sólido resultante se filtró, se aclaró con agua y hexanos y se secó dando 800 mg de (1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)carbamato de (S)-terc-butilo como un sólido blanquecino. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 7,34 - 7,39 (m, 2H), 7,29 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,18 - 7,24 (m, 1H), 7,03 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,86 (dt, J = 11,6, 8,3 Hz, 1H), 3,27 (s, 3H), 2,60 - 2,66 (m, 2H), 2,01 - 2,13 (m, 2H), 1,33 (s, 9H); EM (m/z) 291 (M+H⁺).

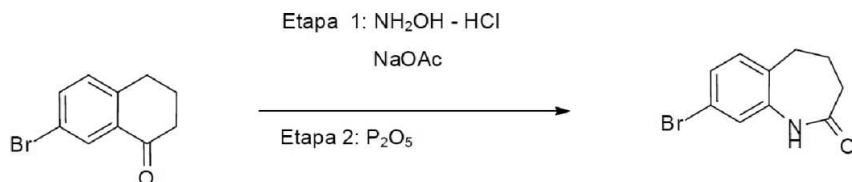
Etapa 3: A una solución de (1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)carbamato de (S)-terc-butilo (800 mg, 2,73 mmol) en DCM (20 ml) se añadió HCl (4,0 M en dioxano) (4,0 ml, 16,00 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 1,5 horas, después se concentró y se secó dando la sal de HCl de 670 mg de (S)-3-amino-1-metil-4,5-dihidro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-ona como un sólido de color tostado. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 8,33 (s a, 3H), 7,39 - 7,43 (m, 2H), 7,36 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,24 - 7,30 (m, 1H), 3,62 (dd, J = 11,4, 8,1 Hz, 1H), 3,57 (s, 3H), 2,70 - 2,77 (m, 2H), 2,44 (ddd, J = 12,1, 8,0, 4,2 Hz, 1H), 2,07 - 2,17 (m, 1H); EM (m/z) 191 (M+H⁺).

Los siguientes intermedios usados para la preparación de los compuestos de ejemplo del título se sintetizaron usando procedimientos análogos a los descritos anteriormente.



Preparación 12

8-bromo-4,5-dihidro-1H-benzor[1]azepin-2(3H)-ona

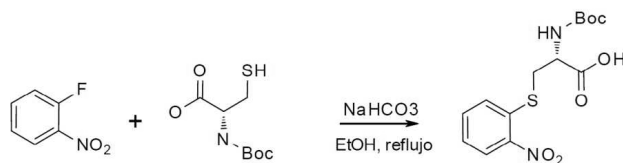


Etapa 1: A una solución de acetato sódico (7,47 g, 91 mmol) en agua (13,33 ml) se añadió clorhidrato de hidroxilamina (6,33 g, 91 mmol), después etanol (40 ml) y 7-bromo-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona (10,25 g, 45,5 mmol). La suspensión blanca se calentó a 80 °C durante 45 minutos. La reacción se retiró del calor, se agitó durante 10 minutos, después se vertió sobre hielo y se agitó hasta que se había fundido todo el hielo. Se filtró el sólido resultante, se aclaró con agua y se secó dando un sólido blanco (10,58 g, 95 %). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 11,29 (s, 1H), 7,94 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 2,66 (dt, J = 16,9, 6,3 Hz, 4H), 1,74 (quin, J = 6,4 Hz, 2H); EM (m/z) 240/242 (M+H⁺), patrón de fraccionamiento de bromo.

Etapa 2: A ácido metanosulfónico (100 ml) se añadió pentóxido de fósforo (9,70 g, 68,3 mmol) y mezcla se calentó a 90 °C durante 1,5 horas. Se retiró del calor y se añadió oxima de 7-bromo-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona (10,58 g, 43,2 mmol) en porciones durante 10 minutos. La mezcla se calentó a 80 °C durante 20 horas. La reacción se retiró del calor y se vertió sobre hielo, después se añadió lentamente 50 % en peso/peso de NaOH junto con hielo para controlar la temperatura. El precipitado resultante se agitó durante 10 minutos, se filtró, se aclaró con agua y se secó dando un polvo rosa que tuvo el 80 % de pureza (9,81 g, 74 %). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 9,61 (s, 1H), 7,19 - 7,32 (m, 2H), 7,13 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 2,66 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,04 - 2,21 (m, 4H); EM (m/z) 240/242 (M+H⁺), patrón de fraccionamiento de bromo.

Preparación 13

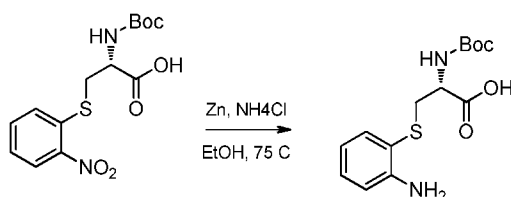
Ácido (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-((2-nitrofenil)tio)propanoico



A una solución de ácido (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-mercaptopropanoico (5,02 g, 22,69 mmol) en agua (32 ml) se añadió NaHCO_3 (5,72 g, 68,1 mmol), se agitó a 25 °C, se añadió lentamente una solución de 1-fluoro-2-nitrobenceno (3,20 g, 22,69 mmol) en etanol (40 ml). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 4 h y se enfrió a ta. La CL-EM indicó que la reacción se había completado. El etanol se eliminó al vacío y la fase acuosa resultante se diluyó con agua (50 ml), se lavó con éter (2 x 100 ml) (se desechó la fase etérea, la CL-EM mostró producto secundario). La acuosa se acidificó a pH 4 con HCl acuoso 1 N y se extrajo con DCM (2 x 300 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío proporcionando el compuesto del título como ácido (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-((2-nitrofenil)tio)propanoico sólido amarillo (7 g, 20,4 mmol, rendimiento del 90 %). EM (m/z) 343 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Preparación 14

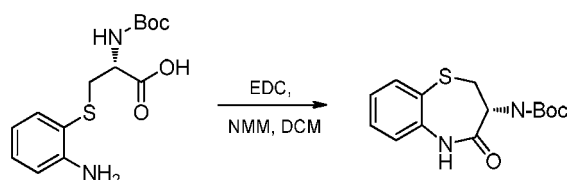
Ácido (R)-3-((2-aminofenil)tio)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)propanoico



A una solución de ácido (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-((2-nitrofenil)tio)propanoico (0,8 g, 2,337 mmol) en MeOH (100 ml) se añadió cloruro de amonio (0,250 g, 4,67 mmol) y cinc (1,528 g, 23,37 mmol) a 25 °C. Después de agitar a ta durante 1 h, la mezcla se calentó a 75 °C durante 2 h. La mezcla resultante se filtró después directamente a través de Celite y el Celite se lavó con MeOH hirviendo (2 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se concentraron parcialmente al vacío (25 ml) y el residuo se dejó reposar durante la noche a ta. Las sales sólidas se eliminaron por filtración, después se añadió DCM (100 ml) y agua (100 ml) al filtrado, la fase orgánica resultante se lavó con agua (3 x 100 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío proporcionando el compuesto del título como ácido (R)-3-((2-aminofenil)tio)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)propanoico sólido (700 mg, 2,241 mmol, rendimiento del 96 %). EM (m/z) 313 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Preparación 15

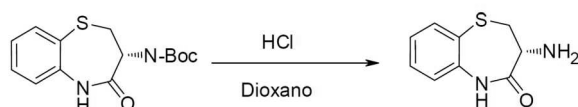
(4-Oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-3-il)carbamato de (R)-terc-butilo



A una solución de ácido (R)-3-((2-aminofenil)tio)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)propanoico (3,3 g, 10,56 mmol) en DCM (100 ml) se añadió clorhidrato de N1-((etilimino)metilen)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina (2,228 g, 11,62 mmol). Se agitó a ta durante 5 min, después se añadió 4-metilmorfolina (1,742 ml, 15,85 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 5 h. La CL-EM mostró producto y la reacción se completó. Se eliminó todo el DCM y se añadieron 200 ml de EtOAc y la mezcla se lavó con agua, HCl 0,1 N (ac), $\text{NaHCO}_{3(\text{ac})}$ y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida proporcionando el producto en bruto. La purificación por ISCO (eluyendo con 0-70 % de EtOAc en hexano) proporcionó el compuesto puro del título como (4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-3-il)carbamato de (R)-terc-butilo (1,5 g, 5,10 mmol, rendimiento del 48,2 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,73 - 7,57 (m, 1 H), 7,39 (td, J = 1,4, 7,6 Hz, 2 H), 7,27 - 7,03 (m, 2 H), 5,58 (s, 1 H), 4,49 (dt, J = 7,2, 11,8 Hz, 1 H), 3,85 (dd, J = 6,7, 11,0 Hz, 1 H), 2,95 (t, J = 11,4 Hz, 1 H), 1,42 (s, 9 H). EM (m/z) 295 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Preparación 16

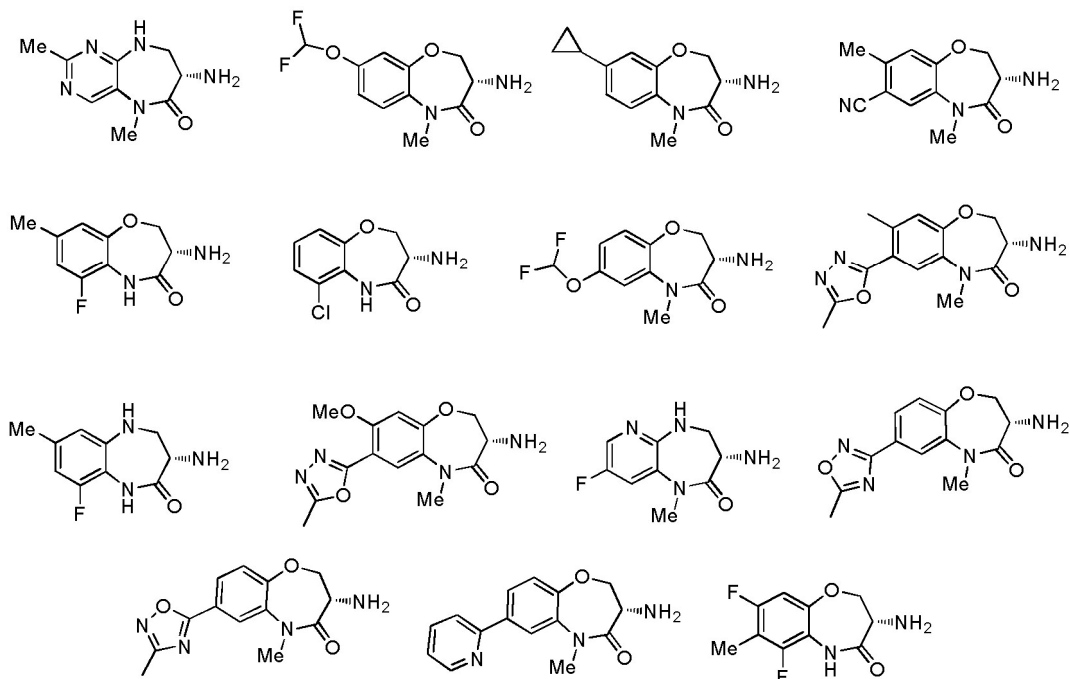
(R)-3-amino-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]tiazepin-4(5H)-ona, clorhidrato



A una solución de (4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-3-il)carbamato de (R)-terc-butilo (100 mg, 0,340 mmol) en dioxano (3 ml) se añadió HCl (0,425 ml, 1,699 mmol, 4 M en dioxano). La mezcla de reacción se agitó a 25

°C durante 18 h. La CL-EM indicó producto sin material de partida. Se eliminaron todos los disolventes y se lavó el sólido con éter y el sólido se usó sin más purificación. EM (m/z) 195 (M+H⁺).

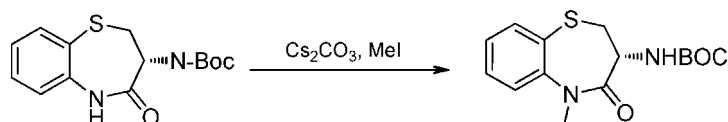
Los siguientes intermedios usados para la preparación de los compuestos de ejemplo del título se sintetizaron usando procedimientos análogos a los descritos anteriormente.



5

Preparación 17

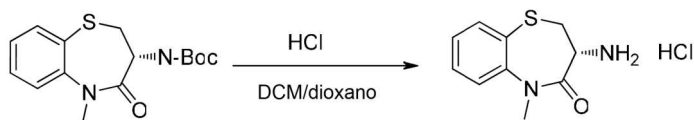
(5-Metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-3-il)carbamato de (R)-terc-butilo



- 10 A una solución de (4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-3-il)carbamato de (R)-terc-butilo (200 mg, 0,679 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (5 ml) se añadió Cs₂CO₃ (332 mg, 1,019 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 5 min, después se añadió MeI (0,051 ml, 0,815 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h y la CL-EM mostró que la reacción se había completado. Se añadió EtOAc y se lavó con agua, salmuera y se secó sobre Aa₂SO₄. Se eliminó todo el disolvente proporcionando el compuesto del título como (5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-3-il)carbamato de (R)-terc-butilo (200 mg, 0,649 mmol, rendimiento del 95 %). EM (m/z) 309 (M+H⁺).

Preparación 18

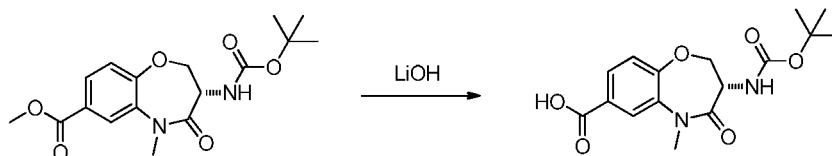
Clorhidrato de (R)-3-amino-5-metil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]tiazepin-4(5H)-ona



- 20 A una solución de (5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-3 il)carbamato de (R)-terc-butilo (290 mg, 0,940 mmol) en DCM (3 ml) se añadió HCl (7,05 ml, 28,2 mmol, 4 M en dioxano). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 3 h. La CL-EM indicó producto sin material de partida. Se eliminaron todos los disolventes y el sólido (200 mg, 87 %) se lavó con éter y hexano y se usó sin más purificación. EM (m/z) 209 (M+H⁺).

Preparación 19

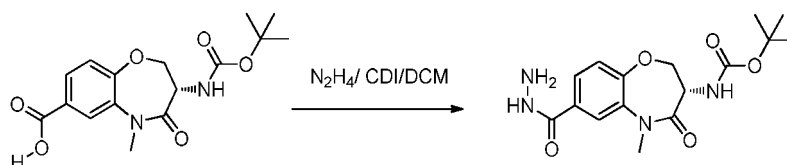
Ácido (S)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-carboxílico



A una solución de éster (500,0 mg, 1,427 mmol) en THF (16 ml)/agua (5 ml) se añadió LiOH (2,141 ml, 2,141 mmol) como una solución en agua (1,0 ml). Después de 3 h, la mezcla de reacción se vertió en agua fría (70 ml), después se extrajo dos veces con EtOAc. La fase acuosa se acidificó a pH~3, después se extrajo dos veces con EtOAc para extraer el producto deseado. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, después se concentró al vacío. El sólido se destiló azeotrópicamente dos veces con tolueno, después se concentró dando un sólido final que fue suficientemente puro como para usarse en la siguiente etapa. No pareció necesaria más purificación. Rendimiento: 456 mg (90 %) de sólido blanco. EM (m/z) 337,3 (M+H⁺).

Preparación 20

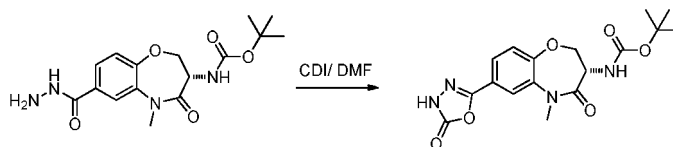
(7-(Hidrazinocarbonil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzobir1,41oxazepin-3-il)carbamato de (S)-terc-butilo



A una suspensión de ácido (S)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-carboxílico (228 mg, 0,678 mmol) en DCM seco (5,5 ml) se añadió CDI (115 mg, 0,712 mmol) como un sólido. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h 30 min, después esta mezcla se añadió lentamente gota a gota a una solución con agitación separada de hidracina anhidra (217 mg, 6,78 mmol) en 3,0 ml de DCM seco a ta. Después de 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con DCM, después se lavó con agua y salmuera. Después del secado de la muestra sobre Na₂SO₄ y concentración, el producto sólido tuvo suficiente pureza como para llevarlo a la siguiente etapa, (164 mg, 69 %). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 9,84 (s, 1H), 7,88 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,55 (s a, 1H), 4,30 - 4,41 (m, 4H), 3,31 (s, 3H), 1,34 (s, 9H). EM (m/z) 351,3 (M+H⁺).

Preparación 21

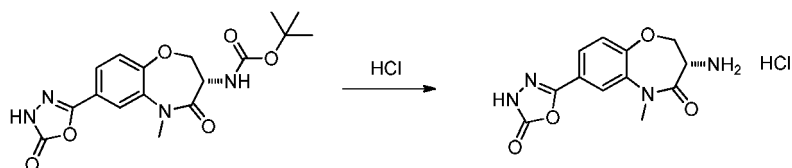
(5-Metil-4-oxo-7-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)carbamato de (S)-terc-butilo



A una solución de (7-(hidrazinocarbonil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4] oxazepin-3-il)carbamato de (S)-terc-butilo (191,0 mg, 0,545 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (3,0 ml) se añadió TEA (0,114 ml, 0,818 mmol) seguido de CDI (97 mg, 0,600 mmol). La mezcla se agitó a ta. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, después se lavó con HCl diluido frío, agua (2x) y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, después se concentró al vacío. El residuo se lavó con una pequeña cantidad de DCM, después se filtró y se recogió como un polvo blanco, después se usó en la siguiente etapa sin más purificación (150,0 mg, 80 %). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 12,67 (s a, 1H), 7,83 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,32 - 4,45 (m, 3H), 1,35 (s, 9H). EM (m/z) 377,3 (M+H⁺).

Preparación 22

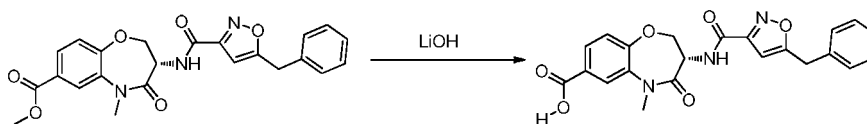
Clorhidrato de (S)-3-amino-5-metil-7-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4] oxazepin-4(5H)-ona



A una solución de (5-metil-4-oxo-7-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)carbamato de (S)-terc-butilo (40,0 mg, 0,106 mmol) en DCM (1,0 ml) se añadió una solución de HCl 4 M en 1,4 dioxano (0,531 ml, 2,126 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, después se destiló azeotrópicamente dos veces con tolueno dando el producto deseado. EM (m/z) 277,1 (M+H⁺).

Preparación 23

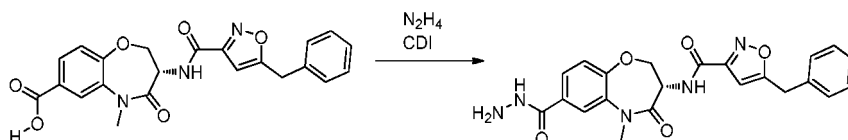
Ácido (S)-3-(5-bencilisoxazol-3-carboxamido)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-carboxílico



A una solución de 3-(5-bencilisoxazol-3-carboxamido)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-carboxilato de (S)-metilo (332 mg, 0,762 mmol) en THF (6 ml)/agua (2,0 ml) se añadió LiOH (1,144 ml, 1,144 mmol) como una solución en agua. La reacción se agitó a ta durante aproximadamente 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua, después se extrajo dos veces con EtOAc. La fase acuosa se acidificó a pH~3,0, después se extrajo con EtOAc. La última fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, después se filtró y se concentró al vacío dando el producto deseado como un sólido. El sólido se calentó en tolueno, después se decantó dando el producto sólido final que se usó directamente en la siguiente etapa. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 13,18 (s a, 1H), 8,87 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,25 - 7,38 (m, 6H), 6,55 (s, 1H), 4,87 (dt, J = 11,8, 7,7 Hz, 1H), 4,64 (dd, J = 11,6, 10,1 Hz, 1H), 4,46 (dd, J = 9,9, 7,6 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H). EM (m/z) 422,3 (M+H⁺).

Preparación 24

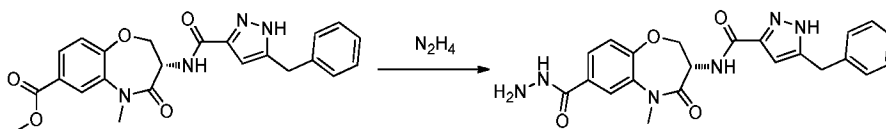
(S)-5-Bencil-N-(7-(hidrazinocarbonil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida



A una suspensión de ácido (S)-3-(5-bencilisoxazol-3-carboxamido)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-carboxílico (178,0 mg, 0,422 mmol) en DCM (6,0 ml) se añadió CDI (75 mg, 0,465 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h 30 min. La mezcla después se añadió lentamente gota a gota a una solución de hidracina (0,199 ml, 6,34 mmol) en 0,50 ml de DCM. Después de 1 h, la CL-EM indicó aproximadamente el 79 % de conversión en el producto deseado. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, después se lavó con agua y salmuera. Después del secado de la muestra sobre Na₂SO₄ y concentración, el producto sólido tuvo suficiente pureza como para llevarlo a la siguiente etapa. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 9,86 (s, 1H), 8,90 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,27 - 7,38 (m, 6H), 6,55 (s, 1H), 4,85 (dt, J = 11,8, 7,9 Hz, 1H), 4,62 (dd, J = 11,6, 10,1 Hz, 1H), 4,54 (s a, 2H), 4,44 (dd, J = 9,9, 7,8 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,33 (s, 3H). EM (m/z) 436,2 (M+H⁺).

Preparación 25

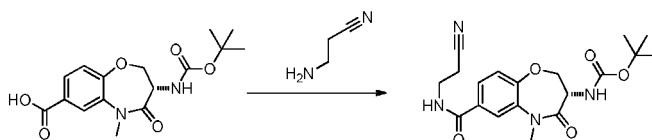
(S)-5-Bencil-N-(7-(hidrazinocarbonil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida



A una solución de 3-(5-bencil-1H-pirazol-3-carboxamido)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-carboxilato de (S)-metilo (191,0 mg, 0,440 mmol) en MeOH (5,0 ml) se añadió hidracina monohidratada (0,058 ml, 1,199 mmol) como una solución en MeOH (1,0 ml). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante la noche, después se diluyó con EtOAc y se repartió con agua. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, después se concentró al vacío. El residuo se purificó por FCC (MeOH-DCM: 0-7,0 %) dando el producto deseado (119,0 mg, 62,3 %). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 13,22 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,18 - 7,34 (m, 6H), 6,37 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 4,84 (dt, J = 7,8 Hz, 1H), 4,48 - 4,62 (m, 3H), 4,36 - 4,47 (m, 1H), 3,99 (s, 2H). EM (m/z) 435,2 (M+H⁺).

Preparación 26

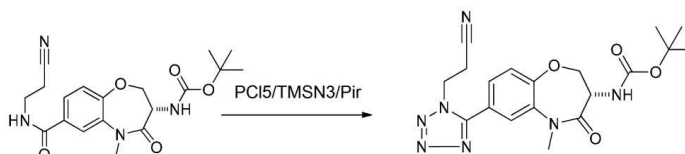
(7-((2-Cianoetil)carbamoil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)carbamato de (S)-terc-butilo



A una suspensión de ácido (S)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetra-hidrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-carboxílico (185,0 mg, 0,550 mmol) en DCM (5,0 ml) se añadió gota a gota 1-cloro-N,N,2-trimetilprop-1-en-1-amina (88 mg, 0,660 mmol) como una solución en DCM (0,10 ml) durante 1 min. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h y se convirtió en una solución homogénea. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo, después se añadió 3-aminopropanonitrilo (154 mg, 2,200 mmol) gota a gota como una solución en DCM (0,25 ml). Después de 10 min, el baño de hielo se retiró, después se añadió solución ac. al 10 % de ácido cítrico y la mezcla se agitó vigorosamente durante 15 min. La fase orgánica se separó, se lavó con bicarbonato sódico ac. sat., salmuera, después se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por FCC [EtOAc-Hex: 45-80 %] dando el producto deseado (190,0 mg, 89 %). EM (m/z) 389,3 (M+H⁺).

Preparación 27

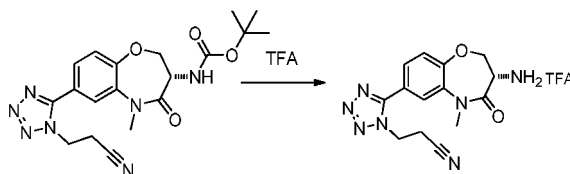
(7-(1-(2-Cianoetil)-1H-tetrazol-5-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)carbamato de (S)-terc-butilo



A una solución de (7-((2-cianoetil)carbamoil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)carbamato de (S)-terc-butilo (188,0 mg, 0,484 mmol) y piridina (0,243 ml, 3,00 mmol) en DCM (2,0 ml) se añadió pentacloruro de fósforo (161 mg, 0,774 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3,0 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, después se añadió TMSN₃ (0,257 ml, 1,936 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. A las 20 h se añadieron 5,0 eq de TMS-N₃ seguido de 3,0 eq de piridina. La mezcla de reacción se calentó en un baño de aceite a 45 °C durante ~ 4 h. La mezcla de reacción se extinguió inicialmente cuidadosamente con algunas gotas de NaHCO₃ ac. sat., después, después de 5 min se añadió NaHCO₃ en exceso y la mezcla se agitó durante 15 min. La fase orgánica se separó y se lavó con 10 % de ácido cítrico ac. y salmuera. La solución orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por FCC (EtOAc-Hex: 50-70 %) dando el producto deseado (152,0 mg, 72 %). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 7,87 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,73 - 4,87 (m, 2H), 4,35 - 4,54 (m, 3H), 3,24 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 1,36 (s, 9H). EM (m/z) 414,3 (M+H⁺).

Preparación 28

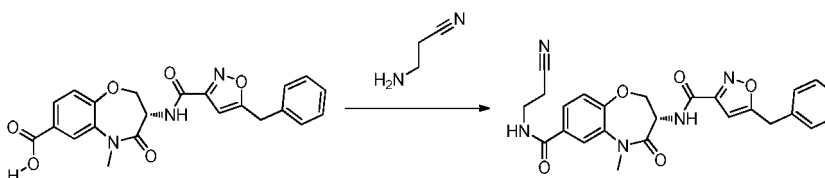
Sal de ácido trifluoroacético de (S)-3-(5-(3-amino-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-il)-1H-tetrazol-1-il)propanonitrilo



A una solución de (7-(1-(2-cianoetil)-1H-tetrazol-5-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)carbamato de (S)-terc-butilo (152 mg, 0,368 mmol) en DCM (1,0 ml) se añadió TFA (0,50 ml, 6,49 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 1 h, después la mezcla de reacción se concentró al vacío dando un residuo que se destiló azeotrópicamente con tolueno dando producto sólido que se usó directamente en la siguiente etapa (149,0 mg, 95 %). EM (m/z) 314,2 (M+H⁺).

Preparación 29

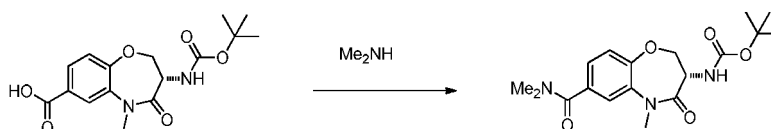
(S)-3-(5-Bencilisoxazol-3-carboxamido)-N-(2-cianoetil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-carboxamida



A una suspensión de ácido (S)-3-(5-bencilisoxazol-3-carboxamido)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-carboxílico (87,0 mg, 0,206 mmol) en DCM (2,0 ml) se añadió gota a gota 1-cloro-N,N,2-trimetilprop-1-en-1-amina (33,1 mg, 0,248 mmol) como una solución en DCM (0,10 ml) durante 1 min. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h y se convirtió en una solución homogénea. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo, después se añadió gota a gota 3-aminopropanonitrilo (57,9 mg, 0,826 mmol) como una solución en DCM (0,25 ml). El baño de hielo se retiró, después se añadió solución ac. al 10 % de ácido cítrico y la mezcla se agitó vigorosamente durante 15 min. La fase orgánica se separó, se lavó con bicarbonato sódico ac. sat. y salmuera, después se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó por FCC (EtOAc-Hex: 60-80 %) dando el producto deseado (67,0 mg, 68,5 %). EM (m/z) 474,4 (M+H⁺).

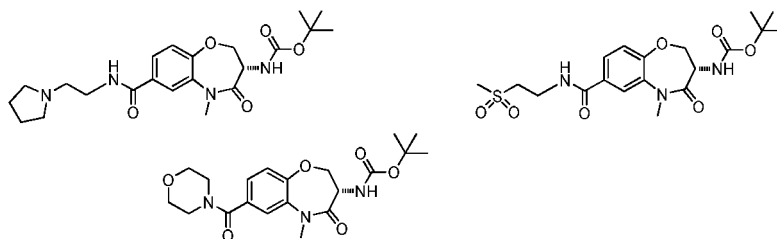
Preparación 30

(5-Metil-7-(morfolina-4-carbonil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)carbamato de (S)-terc-butilo



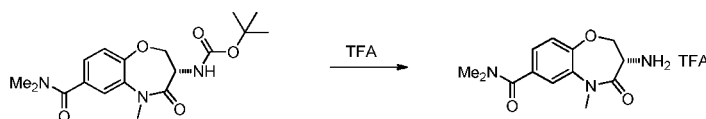
A una solución de ácido (S)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-carboxílico (100,0 mg, 0,297 mmol), DMSO (2,0 ml) se añadió DIEA (0,109 ml, 0,624 mmol), después HATU (113 mg, 0,297 mmol). Después de 5 min se añadieron dimetilamina (0,156 ml, 0,312 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, después se lavó con NH₄Q ac. sat., agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por FCC [EtOAc-Hex: 15-50 %] dando el producto deseado (44,0 mg, 40,7 %). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 7,53 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,27 - 7,31 (m, 1H), 7,21 - 7,25 (m, 1H), 7,18 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,27 - 4,44 (m, 3H), 3,29 (s, 3H), 2,99 (s a, 6H), 1,35 (s, 9H). EM (m/z) 364,0 (M+H⁺).

Los siguientes intermedios usados para la preparación de los compuestos de ejemplo del título se sintetizaron usando procedimientos análogos a los descritos anteriormente.

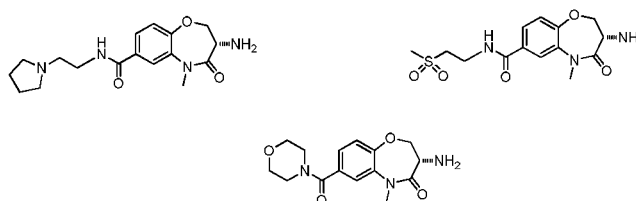


Preparación 31

Trifluoroacetato de (S)-3-amino-N,N,5-trimetil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-carboxamida

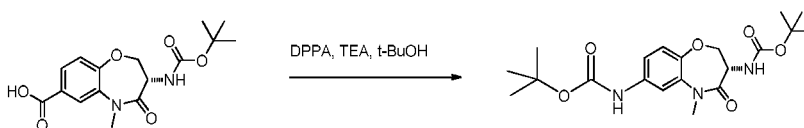


- 5 A una suspensión de (5-metil-7-(morfolina-4-carbonil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)carbamato de (S)-terc-butilo (46,0 mg, 0,113 mmol) en DCM (1,5 ml) se añadió TFA (0,175 ml, 2,269 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a rt y se encontró que estaba completa por CL/EM. La mezcla de reacción se concentró al vacío, después se destiló azeotrópicamente dos veces con tolueno. El residuo se usó sin más purificación y se usó directamente en la siguiente etapa. EM (m/z) 264,0 ($M+H^+$).
- 10 Los siguientes intermediarios usados para la preparación de los compuestos de ejemplo del título se sintetizaron usando procedimientos análogos a los descritos anteriormente.



Preparación 32

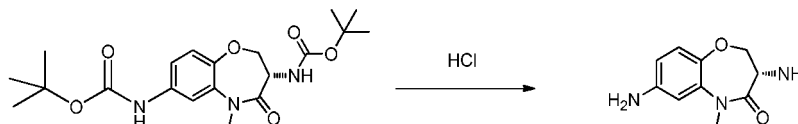
(5-Metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3,7-diil)dicarbamato de (S)-di-terc-butilo



- 15 Una mezcla de ácido (S)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-carboxílico (78,0 mg, 0,232 mmol), difenilfosforilazida (DPPA) (0,070 ml, 0,325 mmol), TEA (0,091 ml, 0,649 mmol) y t-BuOH (0,439 ml, 4,59 mmol) en tolueno se calentó primero a 70 °C durante 30 min, después a 100 °C durante la noche. Después de 20 min se observó algún producto deseado; la mezcla de reacción se dejó durante la noche y pareció completarse. El disolvente se eliminó al vacío, después el residuo se purificó por FCC [E/H 25 %] (No se necesitó procesamiento y la muestra se purificó bien por columna); RMN 1H (DMSO- d_6) δ : 9,47 (s, 1H), 7,54 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 8, 5, 1,9 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,30 - 4,39 (m, 1H), 4,20 - 4,26 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 1,48 (s, 9H), 1,35 (s, 9H). EM (m/z) 408,3 ($M+H^+$).
- 20

Preparación 33

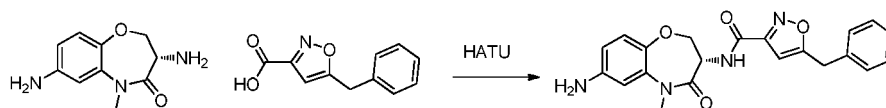
- 25 (S)-3,7-Diamino-5-metil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]oxazepin-4(5H)-ona



A una suspensión de (5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3,7-diil)dicarbamato de (S)-di-terc-butilo (75,0 mg, 0,184 mmol) en DCM (1,5 ml) se añadió HCl (0,782 ml, 3,13 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a ta. El disolvente se evaporó, después el residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno obteniéndose un residuo sólido que se usó en la siguiente etapa sin más purificación; se supuso rendimiento cuantitativo. EM (m/z) 208,1 (M+H⁺).

Preparación 34

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



Una solución de ácido 5-bencilisoxazol-3-carboxílico (37,4 mg, 0,184 mmol) y HATU (77 mg, 0,202 mmol) en acetonitrilo (2,5 ml) (1 ml) se agitó durante 1 h. Esta mezcla se añadió lentamente a una segunda mezcla de (9,0 eq) N-metilmorfolina (0,182 ml, 1,656 mmol) y 2 clorhidrato de (S)-3,7-diamino-5-metil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]oxazepin-4(5H)-ona (51,5 mg, 0,184 mmol). La CL-EM mostró predominantemente un 70 % de producto más 23 % bis-acoplado. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, después se lavó con agua y salmuera. Después de secar sobre sulfato de sodio, y filtrar la muestra, se concentró al vacío y se purificó por FCC [EtOAc-Hex: 20 - 60 %]. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 8,78 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,27 - 7,39 (m, 5H), 6,87 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,43 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,77 - 4,87 (m, 1H), 4,36 - 4,44 (m, 1H), 4,20 - 4,27 (m, 3H), 3,22 (s, 3H). EM (m/z) 393,2 (M+H⁺).

Preparación 35

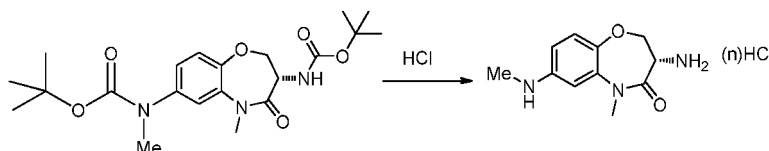
(3-((terc-Butoxicarbonil)amino)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-il)(metil)carbamato de (S)-terc-butilo



A una suspensión de (5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3,7-diil)dicarbamato de (S)-di-terc-butilo (60,0 mg, 0,147 mmol) DMF (1,0 ml) se añadió Cs₂CO₃ (48,0 mg, 0,147 mmol), después MeI (9,21 µl, 0,147 mmol). La mezcla de reacción se combinó con un segundo lote de reacción de 40 mg de escala y ambas se procesaron juntas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, después se lavó sucesivamente con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El residuo concentrado se purificó por FCC (EtOAc-Hex: 15 - 35 %) dando una mezcla de 86,0 mg de producto deseado con algo de material de partida (7:3 por EM/CL) que se usó en la siguiente etapa. EM (m/z) 422,4 (M+H⁺).

Preparación 36

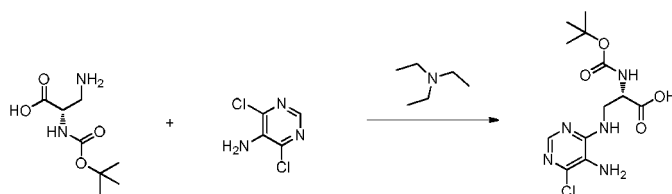
(S)-3-Amino-5-metil-7-(metil-amino)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]oxazepin-4(5H)-ona



A una mezcla de (3-((fec-butoxicarbonil)amino)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-il)(metil)carbamato de (S)-terc-butilo de la etapa previa (86,0 mg, 0,204 mmol) en DCM (3,0 ml) se añadió HCl (1,020 ml, 4,08 mmol) como una solución 4 M de HCl en 1,4-dioxano. La mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche, después se añadieron 0,5 ml adicionales de HCl 4 M en 1,4-dioxano y la agitación continuó 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, después se destiló azeotrópicamente con tolueno dando sólido residual que tenía el producto deseado que se usó directamente en la siguiente etapa. EM (m/z) 222,1 (M+H⁺).

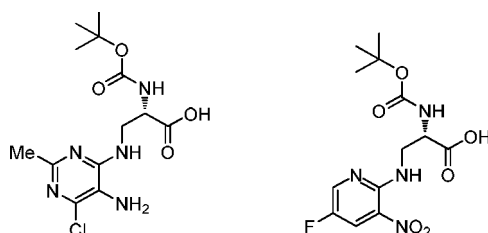
Preparación 37

Ácido (S)-3-((5-amino-6-cloropirimidin-4-il)amino)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)propanoico



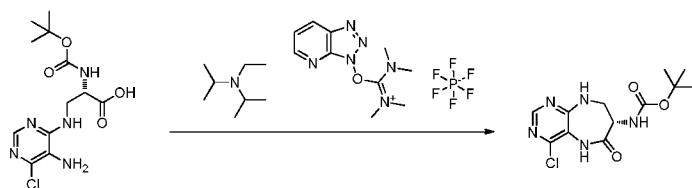
A una suspensión de 4,6-dicloropirimidin-5-amina (0,402 g, 2,448 mmol) y trietilamina (0,751 ml, 5,39 mmol) en BuOH (10 ml) se añadió ácido (S)-3-amino-2-((terc-butoxicarbonil)amino)propanoico (0,5 g, 2,448 mmol) a ta. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C. Después de calentar durante 1 h, se añadieron otros 10 ml de BuOH y EtOH (15 ml) a la mezcla de reacción. Después de calentar durante 2 días (Nota: todavía quedaba algo de material de partida), la mezcla de reacción se concentró, después se diluyó con agua y EtOAc. Después de la separación, la solución acuosa se extrajo con EtOAc (x2) y después la solución acuosa se acidificó con HCl 1 N (pH aproximadamente 3). Después de la extracción con EtOAc (x3), la solución orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄. Después de la filtración y evaporación al vacío se obtuvo ácido (S)-3-((5-amino-6-cloropirimidin-4-il)amino)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)propanoico (430 mg, 1,296 mmol, rendimiento del 52,9 %) como sólidos parduzcos pálidos, que se usaron para la siguiente reacción sin más purificación. EM (m/z) 332,2 (M+H⁺). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 12,67 (s a, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,09 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,85 - 6,91 (m, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,24 (td, J = 8,0, 5,3 Hz, 1H), 3,71 - 3,82 (m, 1H), 3,55 - 3,68 (m, 1H), 1,35 - 1,41 (m, 9H).

Los siguientes intermedios usados para la preparación de los compuestos de ejemplo del título se sintetizaron usando un procedimiento análogo a los descritos anteriormente usando 4,6-dicloro-2-metilpirimidin-5-amina y 2-cloro-5-fluoro-3-nitropiridina en DMSO como disolvente a 70 °C.



Preparación 38

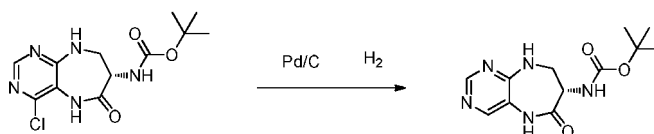
(4-Cloro-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-7-il)carbamato de (S)-terc-butilo



A una solución de ácido (S)-3-((5-amino-6-cloropirimidin-4-il)amino)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)propanoico (300 mg, 0,904 mmol) y HATU (378 mg, 0,995 mmol) en DMSO (4,0 ml) se añadió DIEA (0,237 ml, 1,356 mmol) a ta. Después de 5 h a ta se añadieron otros 378 mg de HATU y 0,24 ml de DIEA. Después de agitar durante la noche a ta se añadió agua, después se extrajo con EtOAc (x3). La solución orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO₄. Después de la filtración y evaporación al vacío, el material en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Biotage, cartucho de 25 g, 10 % al 60 % de EtOAc en hexano) dando (4-cloro-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-7-il)carbamato de (S)-terc-butilo (125 mg, 0,394 mmol, rendimiento del 43,6 %) como un sólido incoloro. EM (m/z) 314,2 (M+H⁺). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 9,49 (s, 1H), 8,14 - 8,22 (m, 1H), 8,07 (s, 1H), 6,95 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 4,23 - 4,34 (m, 1H), 3,41 - 3,51 (m, 2H), 1,39 (s, 9H).

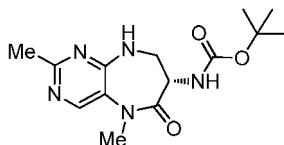
Preparación 39

(6-Oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-7-il)carbamato de (S)-terc-butilo



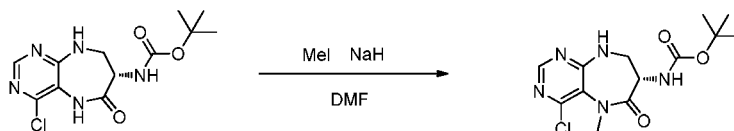
A una suspensión de (4-cloro-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4,5-b][1,4]diazepin-7-il)carbamato de (S)-terc-butilo (300 mg, 0,956 mmol) en EtOH (5 ml), EtOAc (5,00 ml) y MeOH (7,5 ml) se añadió Pd/C (153 mg, 0,143 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó bajo globo de H₂ durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con EtOAc y MeOH. El filtrado combinado se evaporó al vacío y el (6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4,5-b][1,4]diazepin-7-il)carbamato de (S)-terc-butilo sólido resultante (260 mg, 0,912 mmol, rendimiento del 95 %) se usó para la siguiente reacción sin más purificación. EM (m/z) 280,2 (M+H⁺). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 10,32 (s, 1H), 9,41 (s a, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,06 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 4,36 - 4,50 (m, 1H), 3,53 - 3,63 (m, 1H), 3,40 - 3,52 (m, 1H), 1,40 (s, 9H).

El siguiente intermedio usado para la preparación de los compuestos de ejemplo del título se sintetizó a partir de (4-cloro-2,5-dimetil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4,5-b][1,4]diazepin-7-il)carbamato de (S)-terc-butilo usando procedimientos análogos a los descritos anteriormente.



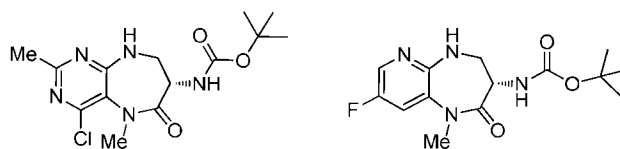
Preparación 40

(4-Cloro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4,5-b][1,4]diazepin-7-il)carbamato de (S)-terc-butilo



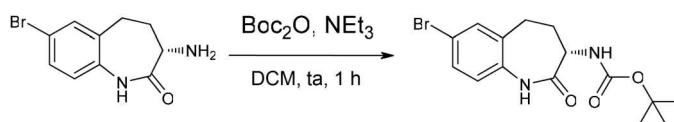
A una solución de (4-cloro-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4,5-b][1,4]diazepin-7-il)carbamato de (S)-terc-butilo (0,7 g, 2,231 mmol) en DMF (10 ml) se añadió NaH (0,094 g, 2,343 mmol) a ta. Después de 30 min a ta se añadió yodometano (0,146 ml, 2,343 mmol) y se agitó durante 1 h 20 min. La adición de agua desencadenó una precipitación. El sólido se filtró y se lavó con agua y hexano. El sólido húmedo se recogió y se secó a 50 °C en una estufa de vacío dando (4-cloro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4,5-b][1,4]diazepin-7-il)carbamato de (S)-terc-butilo (620 mg, 1,797 mmol, rendimiento del 81 %) como un sólido incoloro, que se usó para la siguiente reacción sin más purificación. EM (m/z) 328,2 (M+H⁺). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 8,18 (s, 1H), 8,09 (d a, 1H), 7,02 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,38 - 4,48 (m, 1H), 3,37 - 3,54 (m, 2H), 3,12 (s, 3H), 1,38 (s, 9H).

Los siguientes intermedios usados para la preparación de los compuestos de ejemplo del título se sintetizaron usando procedimientos análogos a los descritos anteriormente.



Preparación 41

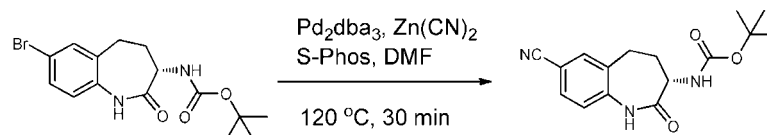
(7-Bromo-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)carbamato de (S)-terc-butilo



A una mezcla de (S)-3-amino-7-bromo-4,5-dihidro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-ona (800 mg, 3,14 mmol) en DCM (20 ml) se añadió NEt₃ (0,656 ml, 4,70 mmol) y BOC₂O (0,764 ml, 3,29 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 1 h, y después se diluyó con H₂O (20 ml). La fase orgánica se separó y se concentró. El residuo resultante se purificó por Isco Combiflash (20 %-80 % de EtOAc/hexano; columna RediSep de 40 g). Las fracciones recogidas que contenían el producto se combinaron y se concentraron dando el producto deseado como un sólido blanco (900 mg, rendimiento del 81 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm 9,21 (s, 1H), 7,32 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 8,3 Hz, 4H), 5,68 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,17 - 4,31 (m, 1H), 2,76 - 2,95 (m, 1H), 2,52 - 2,68 (m, 2H), 1,94 - 2,01 (m, 1H), 1,39 (s, 9H); EM (m/z): 355 (M+H⁺).

Preparación 42

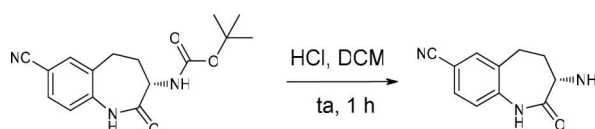
(7-Ciano-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)carbamato de terc-butilo



- Se mezclaron (7-bromo-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)carbamato de terc-butilo (200 mg, 0,563 mmol), cianuro de cinc (99 mg, 0,845 mmol), Pd₂dba₃ (258 mg, 0,282 mmol) y S-Phos (277 mg, 0,676 mmol) en un vial de microondas de 5 ml. El vial se lavó 3 veces con N₂ y después se añadieron 2 ml de DMF. La mezcla de reacción se sometió a microondas usando un Emrys Optimizer (150W, absorción normal, 120 °C, 20 min). La mezcla se filtró después y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por Isco Combiflash (20 %-50 % de EtOAc/hexano; columna RediSep de 40 g). Las fracciones recogidas que contenían el producto se combinaron y se concentraron dando el producto deseado como un aceite marrón. Este aceite se liofilizó dando un sólido amarillo pálido (146 mg, rendimiento del 86 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ -ppm 9,18 (s, 1H), 7,47 - 7,59 (m, 2H), 7,13 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,50 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,26 (dt, J = 11,4, 7,7 Hz, 1H), 2,84 - 3,00 (m, 1H), 2,62 - 2,79 (m, 2H), 1,98 - 2,12 (m, 1H), 1,41 (s, 9H); EM (m/z): 302 (M+H⁺).

Preparación 43

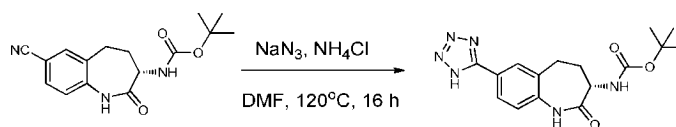
- 3-Amino-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-carbonitrilo



- A una mezcla de (7-ciano-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)carbamato de terc-butilo (70 mg, 0,234 mmol) en DCM (5 ml) se añadió HCl (4 N en dioxano) (0,31 ml, 1,23 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. La mezcla se concentró después y se secó. Este material en bruto se llevó a la siguiente etapa sin purificación (47 mg, rendimiento del 100 %). EM (m/z): 202 (M+H⁺).

Preparación 44

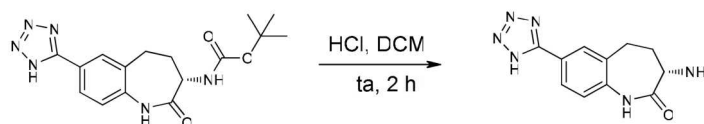
(2-Oxo-7-(1H-tetrazol-5-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)carbamato de (S)-terc-butilo



- Se disolvió (7-ciano-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)carbamato de (S)-terc-butilo (100 mg, 0,332 mmol) en DMF (2 ml), y después se añadieron azida de sodio (64,9 mg, 0,999 mmol) y cloruro de amonio (53,8 mg, 1,006 mmol). La mezcla se mantuvo a 120 °C durante 16 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró después y el residuo se purificó por Isco Combiflash (2 %-10 % de MeOH/CH₂Cl₂, 10 % de NEt₃ en MeOH; columna RediSep de 12 g). Las fracciones recogidas que contenían el producto se combinaron y se concentraron dando el producto deseado como un aceite incoloro (114 mg, rendimiento del 100 %). EM (m/z): 345 (M+H⁺).

Preparación 45

(S)-3-Amino-7-(1H-tetrazol-5-il)-4,5-dihidro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-ona

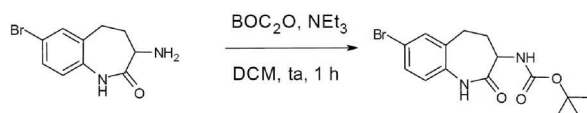


Se disolvió (2-oxo-7-(1H-tetrazol-5-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)carbamato de (S)-terc-butilo (114 mg, 0,332 mmol) en DCM (2 ml) y después se añadió HCl (4 N en dioxano, 0,83 ml). La mezcla se mantuvo a ta durante 2

h. La mezcla de reacción se concentró dando un sólido blanquecino. EM (m/z): 245 (M+H⁺).

Preparación 46

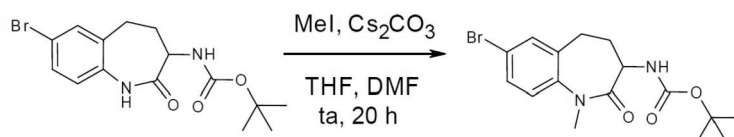
(7-Bromo-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[blazepin-3-il)carbamato de terc-butilo



- 5 A una mezcla de 3-amino-7-bromo-4,5-dihidro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-ona (1,7 g, 6,66 mmol) en DCM (50 ml) se añadió NEt₃ (1,393 ml, 10,00 mmol) y BOC₂O (1,625 ml, 7,00 mmol). La mezcla se mantuvo a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó después con agua y la fase orgánica se separó, se concentró y se secó bajo alto vacío durante 16 h. Este material en bruto se llevó a la siguiente etapa sin más purificación (2,36 g, rendimiento del 100 %). EM (m/z): 355 (M+H⁺).

10 Preparación 47

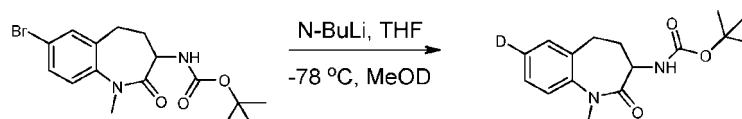
(7-Bromo-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)carbamato de terc-butilo



- 15 A una mezcla de carbonato de cesio (3,04 g, 9,33 mmol) y (7-bromo-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)carbamato de terc-butilo (2,36 g, 6,66 mmol) en una solución mixta de 1 ml de DMF y THF (50 ml) se añadió yodometano (0,500 ml, 8,00 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a ta durante 20 h. La mezcla se filtró después y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por Isco Combiflash (10 %-50 % de EtOAc/hexano; columna RediSep de 330 g). Las fracciones recogidas que contenían el producto se combinaron y se concentraron dando el producto deseado como un sólido blanco (1,6 g, rendimiento del 65 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm 7,44 (dd, J = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,47 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,23 (dt, J = 11,5, 7,5 Hz, 1H), 3,39 (s, 3H), 2,73 - 2,91 (m, 1H), 2,49 - 2,65 (m, 2H), 1,87 - 2,03 (m, 1H), 1,42 (s, 9H); EM (m/z): 369 (M+H⁺).

Preparación 48

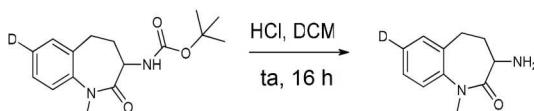
(1-Metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-3-il)carbamato-d1 de 1,1-dimetiletilo



- 25 Se disolvió (7-bromo-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)carbamato de terc-butilo (80 mg, 0,217 mmol) en 50 ml de THF y después se enfrió a -78 °C. Se añadió gota a gota N-butil-litio (2,5 M en hexano) (0,217 ml, 0,542 mmol) a -78 °C. La mezcla de reacción se mantuvo a -78 °C durante 30 min, y después se inactivó por MeOD. La mezcla se lavó con NaHCO₃ (ac) sat. La fase orgánica se separó y se purificó por Isco Combiflash (20 %-80 % de EtOAc/hexano; columna RediSep de 12 g). Las fracciones recogidas que contenían el producto se combinaron y se concentraron dando el producto deseado como un sólido blanco (64 mg, rendimiento del 100 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,41 (s, 9 H) 1,95 (dd, J=7,45, 3,92 Hz, 1 H) 2,51 - 2,68 (m, 2 H) 2,73 - 2,98 (m, 1 H) 3,41 (s, 3 H) 4,19 - 4,34 (m, 1 H) 5,37 - 5,64 (m, 1 H) 7,11 - 7,24 (m, 2 H) 7,23 - 7,38 (m, 1 H); EM (m/z): 292 (M+H⁺).

Preparación 49

3-Amino-1-metil-1,3,4,5-tetrahidro-2H-1-benzazepin-2-ona-d1

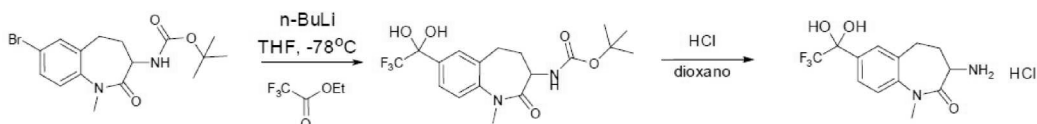


- 35 Se disolvió (1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-3-il)carbamato-d1 de 1,1-dimetiletilo (64 mg) en 2 ml de

DCM, y después se añadieron gota a gota 0,54 ml de HCl (4 N en dioxano). La mezcla de reacción se mantuvo a ta durante 4 h. La mezcla se concentró después y el material en bruto se llevó a la siguiente etapa sin más purificación (35 mg, rendimiento del 84 %). EM (m/z): 192 (M+H⁺).

Preparación 50

5 (1-Metil-2-oxo-7-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)carbamato de terc-butilo

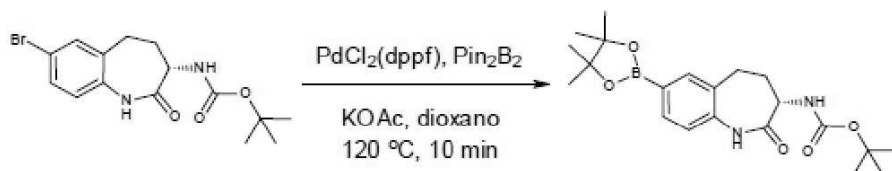


Se disolvió (7-bromo-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)carbamato de terc-butilo (100 mg, 0,271 mmol) en 50 ml de THF y después se enfrió a -78 °C. Se añadió gota a gota N-butil-litio (2,5 M en hexano, 0,271 ml, 0,677 mmol) a -78 °C. Esta mezcla se mantuvo a -78 °C durante 30 min, y después se añadió gota a gota 2,2,2-trifluoroacetato de etilo (0,129 ml, 1,083 mmol) a -78 °C. La mezcla se convirtió en una solución incolora después de la adición. Esta mezcla se mantuvo a -78 °C durante 1 h, y después se calentó lentamente a ta. La mezcla de reacción se inactivó por MeOH, y después se lavó con NH₄Cl (ac) sat. La fase orgánica se separó y se concentró. El residuo se purificó por Isco CombiFlash (20 %-80 % de EtOAc/hexano; columna RediSep de 40 g). Las fracciones recogidas que contenían el producto se combinaron y se concentraron dando el producto deseado como un aceite amarillo (24 mg, rendimiento del 23 %). EM (m/z): 404 (M+H⁺).

Se disolvió [1-metil-2-oxo-7-(2,2,2-trifluoro-1,1-dihidroxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-3-il]carbamato de 1,1-dimetiletilo (125 mg, 0,324 mmol) en DCM (2 ml) y después se añadió HCl (4 N en dioxano) (0,809 ml, 3,24 mmol). La solución amarilla se mantuvo a temperatura ambiente durante 16 horas. Esta solución se concentró después dando la 3-amino-1- metil-7-(2,2,2-trifluoro-1,1-dihidroxi-etil)-1,3,4,5-tetrahidro-2H-1-benzazepin-2-ona como un aceite amarillo (92 mg, rendimiento del 100 %). EM (m/z): 304 (M+H⁺).

Preparación 51

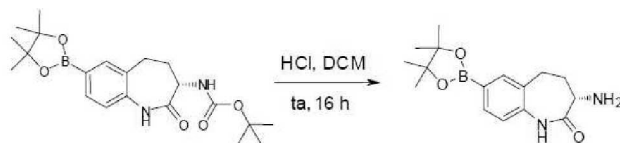
(2-Oxo-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)carbamato de (S)-terc-butilo



Se mezclaron (7-bromo-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)carbamato de (S)-terc-butilo (200 mg, 0,563 mmol), bis(pinacolato)diboro (157 mg, 0,619 mmol), aducto de PdQ₂(dppf)-CH₂Q₂ (46,0 mg, 0,056 mmol) y acetato de potasio (182 mg, 1,858 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml). La mezcla de reacción se puso en un Emrys Optimizer (150W, absorción normal, 120 °C, 10 min). La mezcla de reacción se repartió después entre H₂O y DCM. La fase orgánica se lavó por salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró dando un residuo marrón. Este residuo se purificó por Isco Combiflash (10 %-80 % de EtOAc/hexano; columna RediSep de 40 g). Las fracciones recogidas que contenían el producto se combinaron y se concentraron dando el producto deseado como un sólido blanco (82 mg, rendimiento del 36 %). EM (m/z): 402 (M+H⁺).

Preparación 52

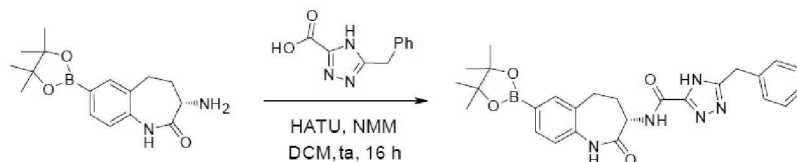
(S)-3-Amino-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4,5-dihidro-1H-benzo [b] azepin-2(3H)-ona



Se disolvió (2-oxo-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)carbamato de (S)-terc-butilo (82 mg, 0,205 mmol) en 2 ml de DCM y después se añadió gota a gota HCl (4 N en dioxano, 1,408 ml, 5,63 mmol). La solución de reacción se mantuvo a ta durante 16 h. La solución se concentró después dando un aceite amarillo (62 mg, rendimiento del 100 %). EM (m/z): 302 (M+H⁺).

Preparación 53

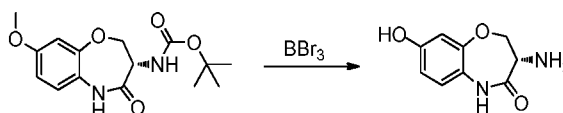
(S)-5-Bencil-N-(2-oxo-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida



- 5 A una solución magnéticamente agitada de ácido 5-bencil-4H-1,2,4-triazol-3-carboxílico (41,7 mg, 0,205 mmol) en 5 ml de DCM a ta se añadió 4-metilmorfolina (66,4 mg, 0,657 mmol) y HATU (94 mg, 0,246 mmol). Una solución de (S)-3-amino-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4,5-dihidro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-ona (62 mg, 0,205 mmol) y en 2 ml de DCM se añadió a esta mezcla. La mezcla de reacción se mantuvo a ta durante 16 h. La mezcla en bruto se purificó después por Isco Combiflash (20 %-50 % de EtOAc/hexano; columna RediSep de 40 g). Las fracciones
- 10 recogidas que contenían el producto se combinaron y se concentraron dando el producto deseado como un sólido amarillo (65 mg, rendimiento del 65 %). EM (m/z): 488 (M+H⁺).

Preparación 54

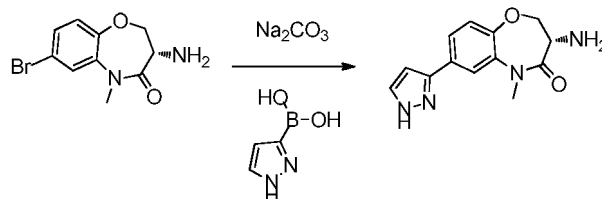
(S)-3-Amino-8-hidroxi-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]oxazepin-4(5H)-ona



- 15 Se disolvió (8-metoxi-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)carbamato de (S)-terc-butilo (300 mg, 0,973 mmol) en DCM (15 ml) y se enfrió en un baño de hielo/salmuera. Entonces se añadió tribromuro de boro (2,92 ml, 2,92 mmol) y la reacción se agitó enfriada durante 10 minutos. Se retiró el baño de hielo y se agitó a ta durante 60 minutos. Se añadieron otros 2,0 ml de BBr₃ y se agitó durante 45 minutos, después se añadieron otros 2 ml de BBr₃ y se agitó durante otros 20 minutos. La reacción se enfrió en un baño de hielo, se extinguió con 5 ml de NaHCO₃ sat. y se agitó
- 20 vigorosamente durante 5 minutos. El pH de la fase acuosa fue ~ 7-8. Las fases se separaron y la acuosa se extrajo con 10 % de MeOH/DCM: ambos extractos orgánicos contuvieron impurezas y la acuosa contuvo la mayoría del producto. La fase acuosa se concentró dando 2,4 g de sólido en bruto (contuvo sales inorgánicas). Se usó como tal en la siguiente etapa. EM (m/z) 195,0 (M+H⁺).

Preparación 55

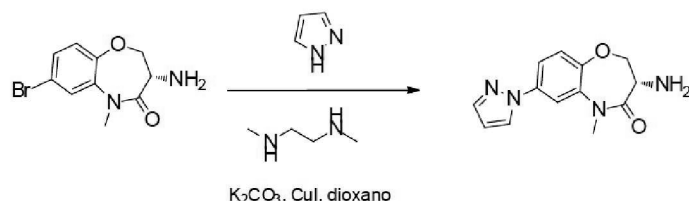
- 25 (S)-3-Amino-5-metil-7-(1H-pirazol-3-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]oxazepin-4(5H)-ona



- Se combinaron (S)-3-amino-7-bromo-5-metil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]oxazepin-4(5H)-ona (50,5 mg, 0,186 mmol), ácido (1H-pirazol-3-il)borónico (31,3 mg, 0,279 mmol), carbonato sódico (59,2 mg, 0,559 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (21,53 mg, 0,019 mmol) en DME (2 ml) y agua (0,7 ml) y la reacción se calentó a 85 °C en baño de aceite durante 3 horas. Después de 2 horas se añadieron más Pd(PPh₃)₄ (15 mg) y ácido borónico (15 mg). Después de 3 horas en baño de
- 30 aceite la reacción se puso en microondas a 120 °C durante 15 min. La reacción se repartió entre 10 % de MeOH/DCM y agua. Los extractos orgánicos se concentraron y se purificaron por Biotage (columna de sílice de 4 g; 0,5-5 % de MeOH/DCM (más NH₄OH), 15 min) dando 30 mg de aceite amarillo claro con un rendimiento del 60 %. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 7,79 (m, 2H), 7,66 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 6,76 (m, 1H), 4,27 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 1,72 (s a, 2H); EM (m/z) 259,1 (M+H⁺).
- 35

Preparación 56

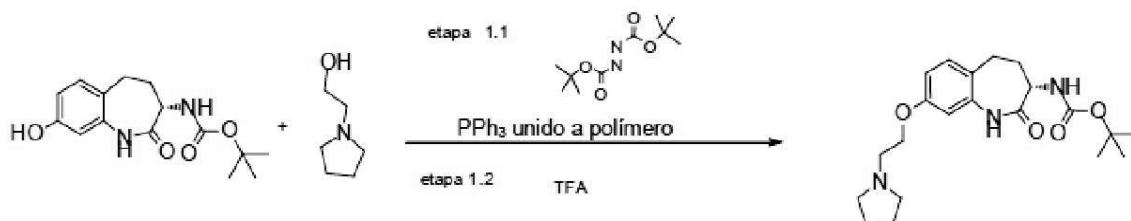
(S)-3-Amino-5-metil-7-(1H-pirazol-1-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]oxazepin-4(5H)-ona



Se añadieron (S)-3-amino-7-bromo-5-metil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]oxazepin-4(5H)-ona (100 mg, 0,369 mmol), 1H-pirazol (50,2 mg, 0,738 mmol) y carbonato de potasio (153 mg, 1,107 mmol) a 1,4-dioxano (2,0 ml) y mezcla se desgasificó durante 10 minutos bajo nitrógeno. Entonces se añadieron yoduro de cobre (I) (35,1 mg, 0,184 mmol) y N1,N2-dimetiletano-1,2-diamina (0,020 ml, 0,184 mmol) y la mezcla se calentó a 100 °C durante 3 días. Se enfrió a ta, se diluyó con agua y 10 % de MeOH/DCM y se separaron las fases. Los extractos orgánicos se concentraron y se purificaron por Biotage (columna de sílice de 12 g; 0,5-3 % de MeOH/DCM (más NH_4OH), 15 min; 3-4,5 %, 3 min; 4,5 % 5 min) dando 18 mg de sólido marrón claro con un rendimiento del 19 %. RMN ^1H (DMSO-d_6) δ : 8,54 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 8,7, 2,7 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,54 - 6,59 (m, 1H), 4,29 (dd, J = 9,9, 7,6 Hz, 1H), 4,02 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 3,68 (s a, 1H), 3,36 (s, 3H), 1,75 (s a, 2H); EM (m/z) 259,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Preparación 57

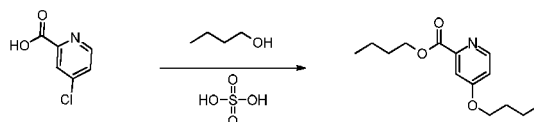
(2-Oxo-8-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzorblazepin-3-il)carbamato de (S)-terc-butilo



PPh₃ unido a polímero (3 mmol/g de carga, 2,5 eq, 330 mg), (8-hidroxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)carbamato de (S)-terc-butilo (130 mg, 0,400 mmol) y 2-(pirrolidin-1-il)etanol (0,094 ml, 0,800 mmol) se combinaron en THF (4 ml). A continuación se añadió azodicarboxilato de di-terc-butilo (184 mg, 0,800 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 3 días. Se añadieron 0,5 eq más de los siguientes reactivos: PPh₃ unido a polímero, azodicarboxilato de di-terc-butilo y 2-(pirrolidin-1-il)etanol y se agitó durante otras 24 horas. La reacción se filtró a través de un pequeño tapón de Celite, aclarando con 10 % de MeOH/DCM. El filtrado se concentró, se repartió entre DCM y NaOH 6 N y las fases se separaron. El bruto se concentró y se purificó por Biotage (columna de sílice de 4 g; 1-5 % de MeOH/DCM (más NH_4OH), 15 min) dando 74 mg de espuma blanca con un rendimiento del 46 %. RMN ^1H (DMSO-d_6) δ : 9,64 (s, 1H), 7,15 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 8,3, 2,5 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 3,96 - 4,10 (m, 2H), 3,88 (dt, J = 11,9, 8,3 Hz, 1H), 2,77 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,54 - 2,62 (m, 2H), 2,53 (m, 1H), 2,09 - 2,22 (m, 2H), 1,95 - 2,07 (m, 2H), 1,62 - 1,71 (m, 5H), 1,34 (s, 9H); EM (m/z) 390,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

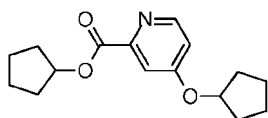
Preparación 58

4-Butoxipicolinato de butilo



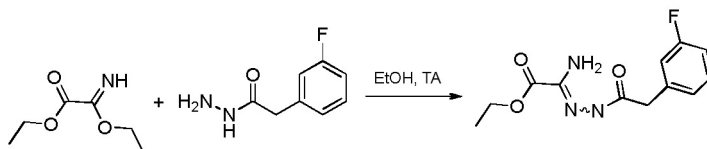
A una mezcla de ácido 4-cloropicolínico (1 g, 6,35 mmol) y butan-1-ol (5,80 ml, 63,5 mmol) se añadió ácido sulfúrico (0,101 ml, 1,904 mmol) y se calentó a 80 °C durante 2 días. Después de enfriarse a ta, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se neutralizó con solución 1 N de NaOH a pH 5-6, después se extrajo con EtOAc (x3). Después del secado sobre MgSO_4 , filtración y evaporación al vacío, el residuo se purificó por Biotage (cartucho de 50 g, 0 % al 40 % de EtOAc en hexano) dando 4-butoxipicolinato de butilo (765 mg, 3,04 mmol, rendimiento del 48,0 %). EM (m/z) 252,1 ($\text{M}+\text{H}^+$). RMN ^1H (CDCl_3) δ : 8,55 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,95 (dd, J = 5,7, 2,7 Hz, 1H), 4,42 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 4,09 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 1,77 - 1,87 (m, 4H), 1,43-1,57 (m, 4H), 0,97-1,03 (m, 6H).

Los siguientes intermedios usados para la preparación de los compuestos de ejemplo del título se sintetizaron usando procedimientos análogos a los descritos anteriormente.



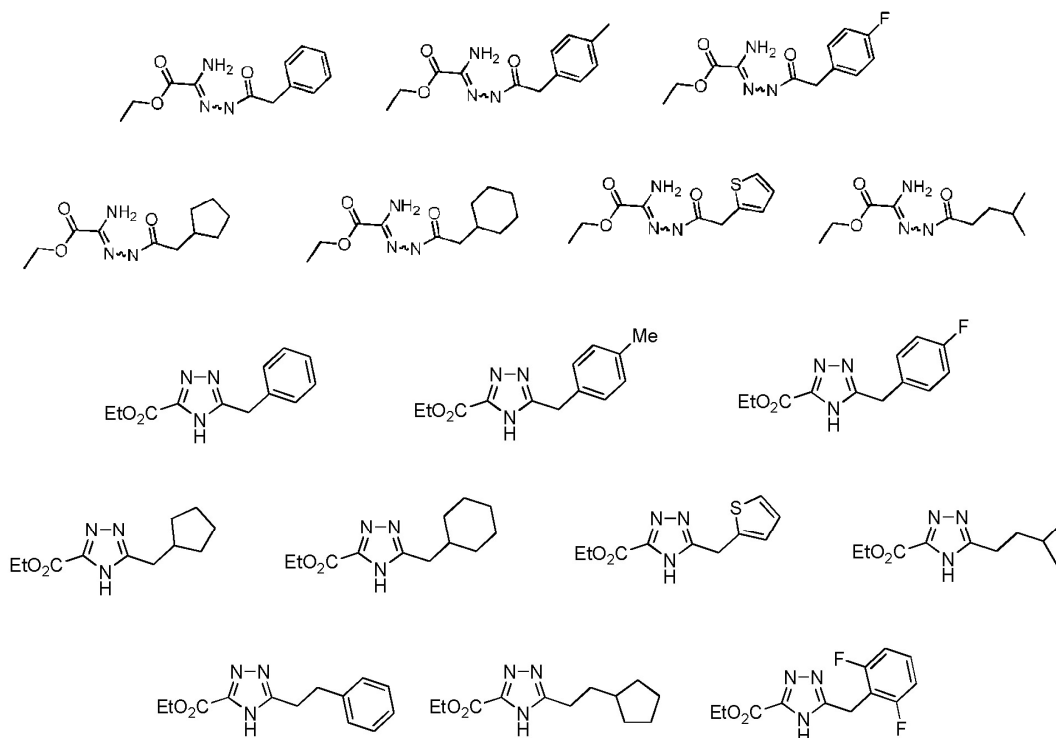
Preparación 59

2-Amino-2-(2-(2-(3-fluorofenil)acetil)hidrazono)acetato de etilo



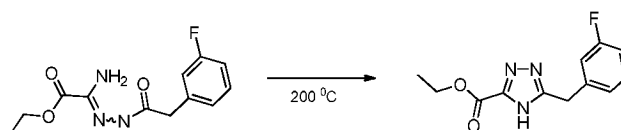
- 5 Se agitó 2-(3-fluorofenil)acetohidrazida (2,90 g, 17,22 mmol) y 2-etoxi-2-iminoacetato de etilo (2,5 g, 17,22 mmol) en etanol (30 ml) bajo nitrógeno a ta durante la noche, la suspensión resultante se filtró. El sólido blanco se lavó con EtOH y se secó al vacío dando el compuesto del título 2-amino-2-(2-(2-(3-fluorofenil)acetil)hidrazono)acetato de etilo (3 g, 11,23 mmol, rendimiento del 65,2 %) que se usó sin más purificación. EM (m/z) 268 (M+H⁺).

- 10 Los siguientes intermedios usados para la preparación de los compuestos de ejemplo del título se sintetizaron usando procedimientos análogos a los descritos anteriormente.



Preparación 60

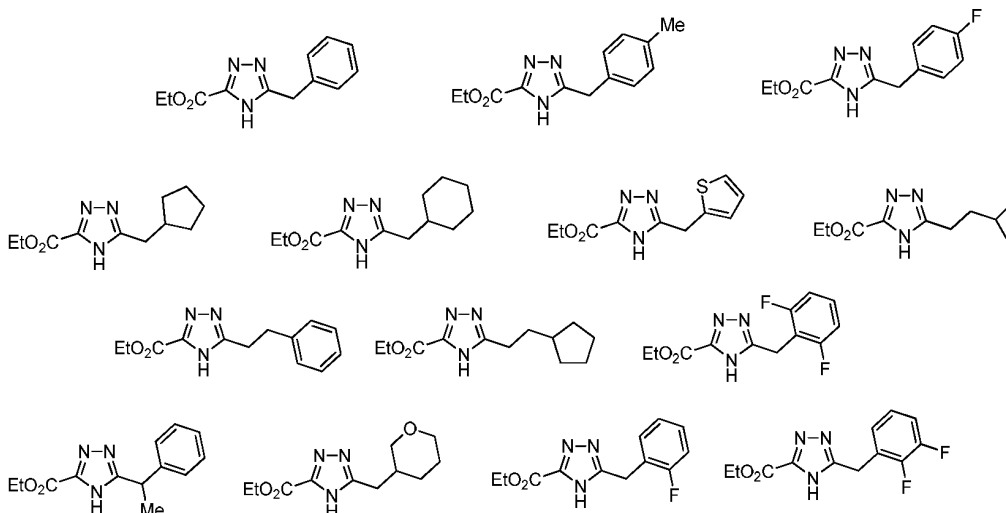
5-(3-Fluorobencil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de etilo



- 15 Se dispuso 2-amino-2-(2-(2-(3-fluorofenil)acetil)hidrazono)acetato de etilo (3 g, 11,23 mmol) en un matraz en un baño de aceite precalentado a 200 °C durante 15 minutos. El fundido se dejó enfriar, el sólido resultante se recogió en MeOH (20 ml) y después el disolvente se evaporó. El sólido resultante blanco se suspendió en éter (30 ml), se agitó durante 10 minutos, se separó por filtración, se lavó con éter (40 ml) y se secó al vacío dando el compuesto del título

5-(3-fluorobencil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de etilo (1,2 g, 4,81 mmol, rendimiento del 42,9 %), que se usó sin más purificación. EM (m/z) 250 (M+H⁺).

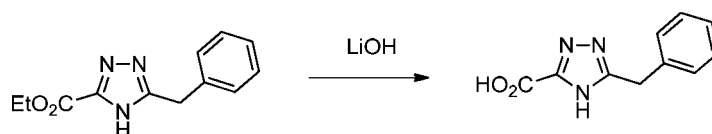
Los siguientes intermedios usados para la preparación de los compuestos de ejemplo del título se sintetizaron usando procedimientos análogos a los descritos anteriormente.



5

Preparación 61

Ácido 5-bencil-4H-1,2,4-triazol-3-carboxílico

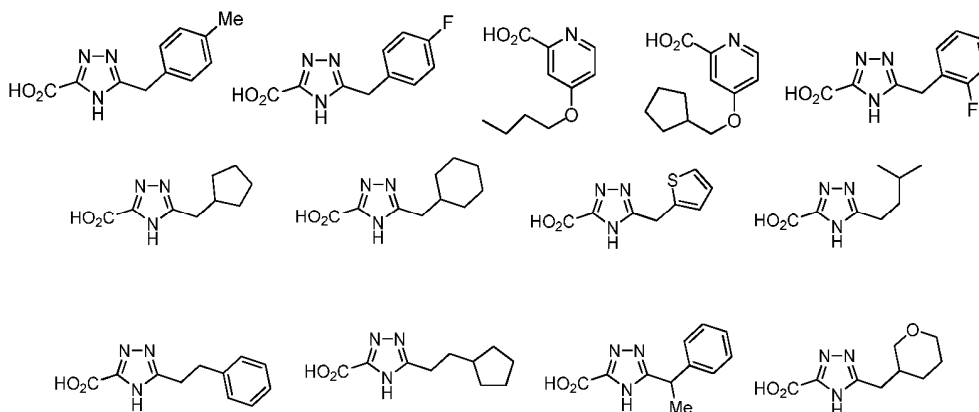


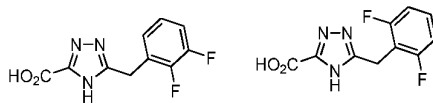
10

A una solución de 5-bencil-4H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de etilo (8,29 g, 35,85 mmol) en THF (100 ml) se añadió una solución de hidróxido de litio (2,00 g, 84 mmol) en agua (20 ml). La mezcla se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente. La reacción se concentró para eliminar el THF y se añadió HCl conc. hasta que el pH ~ 2, momento en el que precipitó un sólido. La suspensión se agitó durante 15 minutos en un baño de hielo/agua, se filtró, se aclaró con agua fría y se secó al vacío dando 6,93 g (rendimiento del 80 %) de clorhidrato de ácido 5-bencil-4H-1,2,4-triazol-3-carboxílico. EM (m/z) 204 (M+H⁺).

15

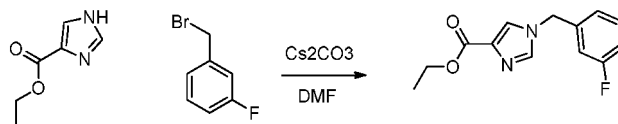
Los siguientes intermedios usados para la preparación de los compuestos de ejemplo del título se sintetizaron usando procedimientos análogos a los descritos anteriormente.





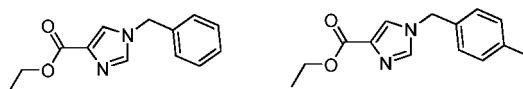
Preparación 62

1-(3-Fluorobencil)-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo



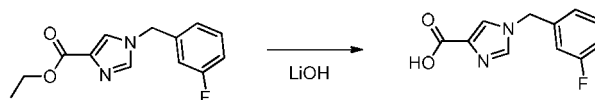
- 5 A una solución de 1H-imidazol-4-carboxilato de etilo (1 g, 7,14 mmol), Cs_2CO_3 (2,56 g, 7,85 mmol) y en N,N-dimetilformamida (DMF) (5 ml) fue 1-(bromometil)-3-fluorobenceno (1,349 g, 7,14 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 h. La CL-EM mostró que la reacción se había completado con producto. Se añadieron 150 ml de EtOAc y se extrajo con agua, salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . Se evaporaron todos los disolventes proporcionando el producto en bruto como 1-(3-fluorobencil)-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo (1,7 g, 6,85 mmol, rendimiento del 96 %).
- 10 EM (m/z) 250 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Los siguientes intermedios usados para la preparación de los compuestos de ejemplo del título se sintetizaron usando procedimientos análogos a los descritos anteriormente.



Preparación 63

15 Ácido 1-(3-fluorobencil)-1H-imidazol-4-carboxílico



- Se añadió hidróxido de litio recientemente preparado (34,2 ml, 68,5 mmol) a una solución a temperatura ambiente con agitación de 1-(3-fluorobencil)-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo (1,7 g, 6,85 mmol) en THF (25 ml) bajo N_2 . La reacción se agitó después a ta durante la noche y la CL-EM mostró que se había completado. La reacción se concentró y después se disolvió en H_2O (10 ml). Se añadió gota a gota HCl 2 N hasta que el pH=3. El sólido blanco que precipitó en la reacción se separó por filtración y se lavó con H_2O fría. El sólido se secó al vacío durante la noche para obtener el producto del título, ácido 1-(3-fluorobencil)-1H-imidazol-4-carboxílico (1,2 g, 79,5 %). EM (m/z) 221 ($\text{M}+\text{H}^+$).
- 20

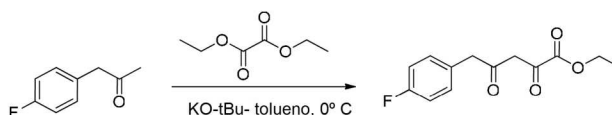
Los siguientes intermedios usados para la preparación de los compuestos de ejemplo del título se sintetizaron usando procedimientos análogos a los descritos anteriormente.



25

Preparación 64

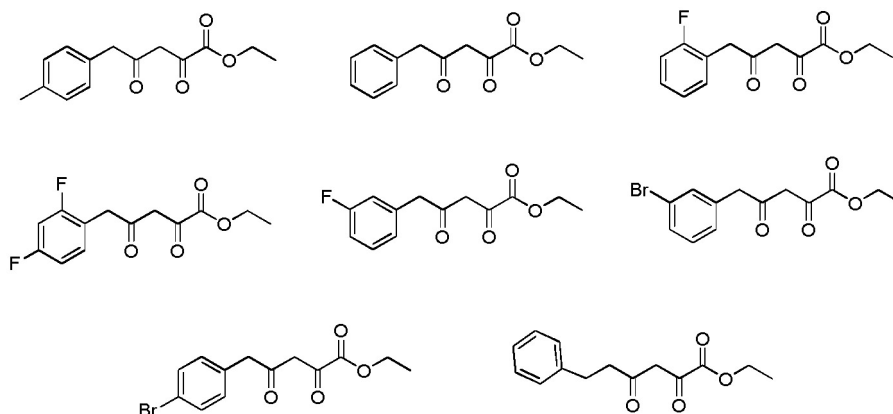
5-(4-Fluorofenil)-2,4-dioxopentanoato de etilo



A una solución de 1-(4-fluorofenil)propan-2-ona (25 g, 164 mmol), oxalato de dietilo (28,8 g, 197 mmol) en tolueno

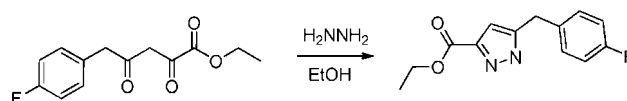
(300 ml) con agitación bajo nitrógeno a 0 °C se añadió terc-butoxido de potasio (23,97 g, 214 mmol) en tolueno (300 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas más y después a ta durante la noche. La CL-EM indicó que la reacción se había completado. Se eliminó todo el tolueno y el residuo se disolvió en agua y se neutralizó a pH =6 y se extrajo dos veces con EtOAc. La fase orgánica se combinó y se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Se eliminaron todos los disolventes proporcionando el compuesto del título que se usó sin más purificación (32 g, 77 %). EM (m/z) 253 (M+H⁺).

Los siguientes intermedios usados para la preparación de los compuestos de ejemplo del título se sintetizaron usando procedimientos análogos a los descritos anteriormente.



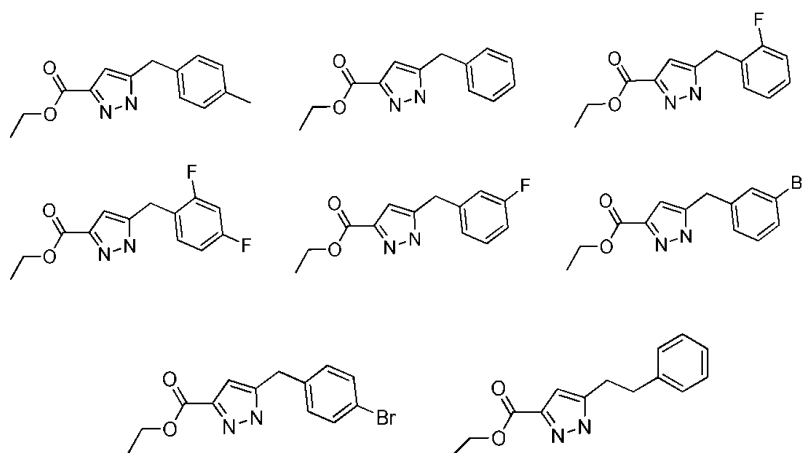
10 Preparación 65

5-(4-Fluorobencil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



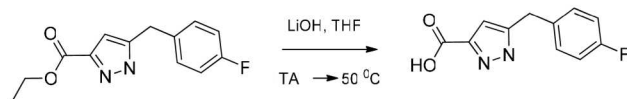
Se añadió hidracina (1,095 ml, 34,9 mmol) a una solución a temperatura ambiente con agitación de 5-(4-fluorofenil)-2,4-dioxopentanoato de etilo (8 g, 31,7 mmol) en etanol (100 ml) bajo N₂. La reacción se calentó después a reflujo (baño de aceite de 95 °C) hasta que se juzgó que se había completado por HPLC (3 h). La reacción se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice (carga de sólido, Isco, 0-45 % de EtOAc en hexano). Solo se combinaron las fracciones puras y se concentraron para obtener producto como 5-(4-fluorobencil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (4 g, 16,11 mmol, rendimiento del 50,8 %). EM (m/z) 249 (M+H⁺).

Los siguientes intermedios usados para la preparación de los compuestos de ejemplo del título se sintetizaron usando procedimientos análogos a los descritos anteriormente.



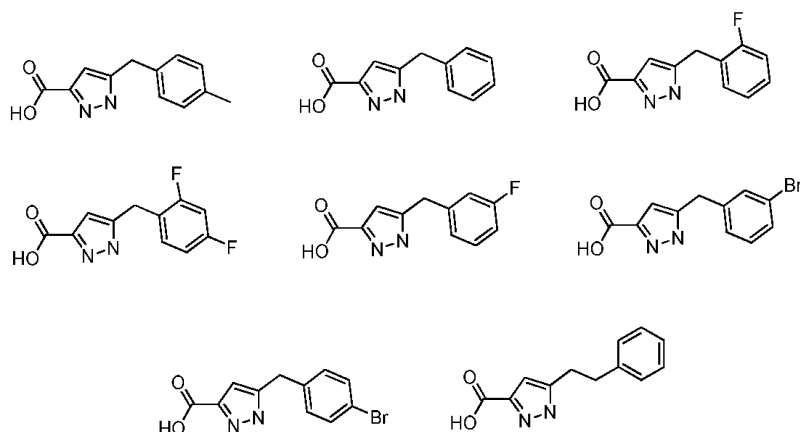
Preparación 66

Ácido 5-(4-fluorobencil)-1H-pirazol-3-carboxílico



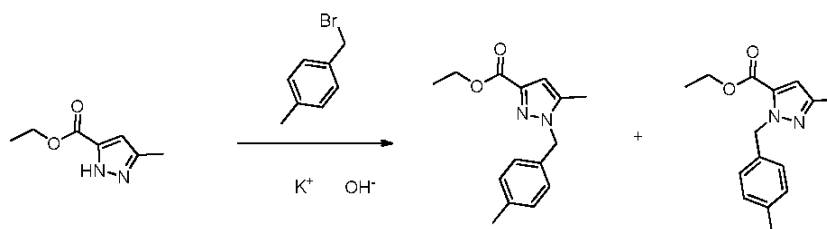
Se añadió solución acuosa de LiOH 2 M recientemente preparada (64,5 ml, 129 mmol) a una solución a temperatura ambiente con agitación de 5-(4-fluorobencil)-1H-pirazol-3- carboxilato de etilo (4 g, 16,11 mmol) en THF (65 ml) bajo N₂. La reacción se agitó después a ta durante 12 horas y la CL-EM mostró que se había completado el 70 %. Se calentó a 50 °C durante 2 h y la reacción se completó. La reacción se concentró y después se disolvió en 20 ml de H₂O. A una solución acuosa con agitación se añadió gota a gota HCl 2 N hasta que el pH=4. El sólido blanco que precipitó en la reacción se separó por filtración y se lavó con H₂O fría. El sólido se secó al vacío durante la noche (a 40 °C) obteniéndose el producto del título como ácido 5-(4-fluorobencil)-1H- pirazol-3-carboxílico (3 g, 85 %). EM (m/z) 221 (M+H⁺). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 12,59 - 13,70 (m, 1H), 7,01 - 7,41 (m, 4H), 6,46 (s, 1H), 3,95 (s, 2H).

Los siguientes intermedios usados para la preparación de los compuestos de ejemplo del título se sintetizaron usando procedimientos análogos a los descritos anteriormente.



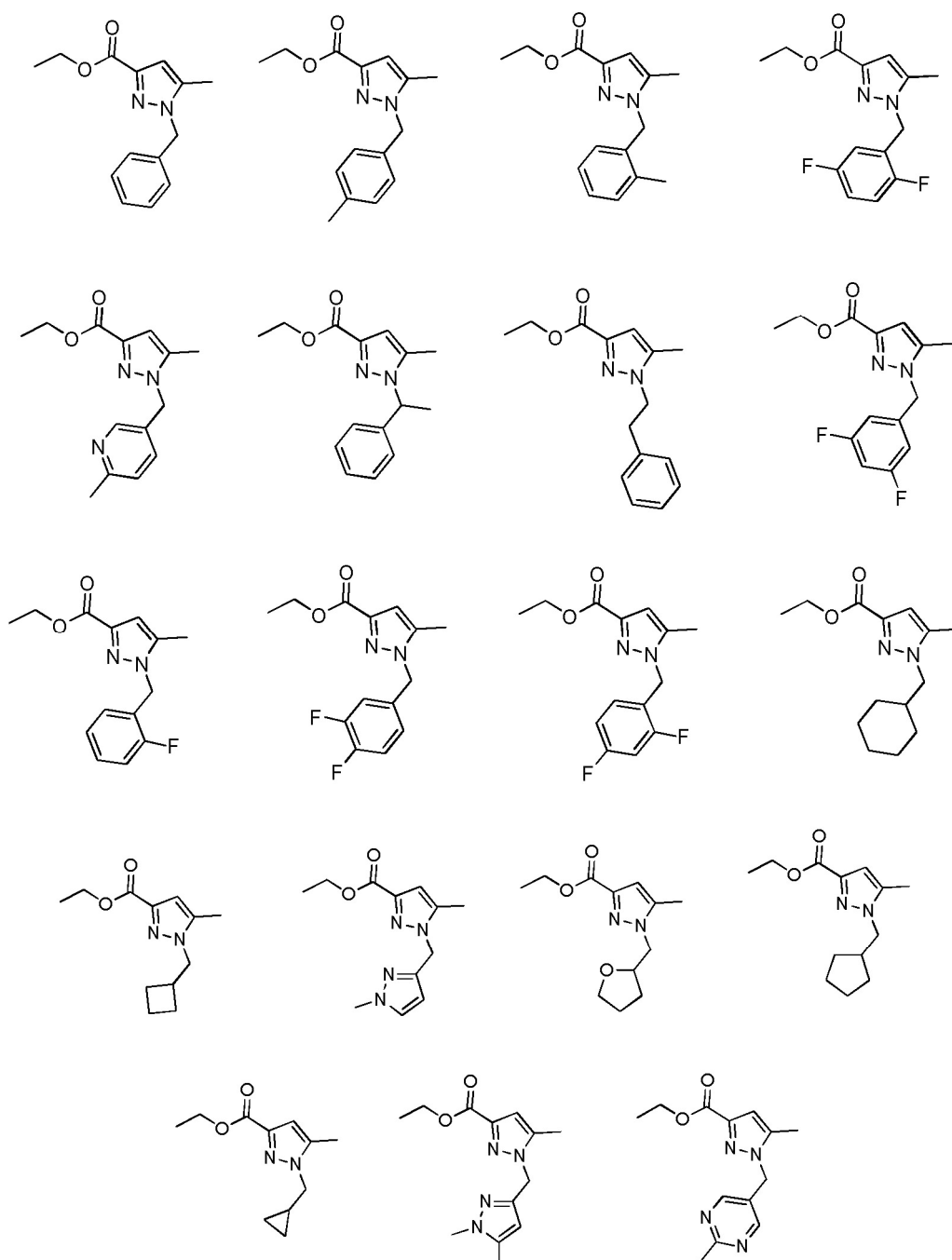
Preparación 67

5-Metil-1-(4-metilbencil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



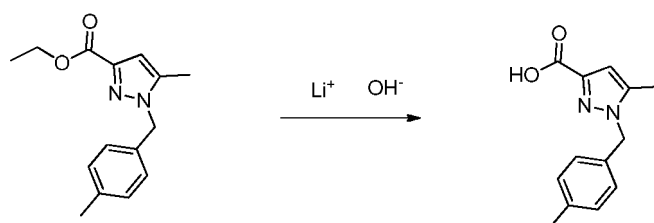
A una solución de 3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (607 mg, 3,94 mmol) en THF (20 ml) se añadió KOH (221 mg, 3,94 mmol). Después de agitar durante 1 h a ta, la mezcla de reacción se convirtió en la suspensión, después se añadió 1-(bromometil)-4-metilbenceno (729 mg, 3,94 mmol) y se calentó a reflujo. Después de durante la noche, la mezcla de reacción se enfrió a ta y se concentró. El residuo se sometió a Biotage (cartucho de 50 g / pre-húmedo 5 % de EtOAc/Hex / eluyente: 5 % al 25 % de EtOAc, después se mantuvo 25 % de EtOAc/Hex) dando 5- metil-1-(4-metilbencil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (833 mg, 3,16 mmol, rendimiento del 80 %) como un producto deseado y el regioisómero 3-metil-1-(4-metilbencil)-1H-pirazol-5- carboxilato de etilo (58 mg, 0,220 mmol, rendimiento del 5,59 %). 5-Metil-1-(4-metilbencil)-1H- pirazol-3-carboxilato de etilo: RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,13 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 7,03 (d, 2H), 6,62 (s a, 1H), 5,36 (s a, 2H), 4,42 (dd, J = 7,1, 1,3 Hz, 2H), 2,34 (s a, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,35 - 1,50 (m, 3H); EM (m/z) 259,1 (M+H⁺). Regioisómero 3-metil-1-(4-metilbencil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo: RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,05 - 7,24 (m, 4H), 6,66 (s a, 1H), 5,67 (s a, 2H), 4,19 - 4,42 (m, 2H), 2,32 (d, J = 3,0 Hz, 6H), 1,27 - 1,40 (m, 3H).

Los siguientes intermedios usados para la preparación de los compuestos de ejemplo del título se sintetizaron usando procedimientos análogos a los descritos anteriormente.



Preparación 68

Ácido 5-metil-1-(4-metilbencil)-1H-pirazol-3-carboxílico

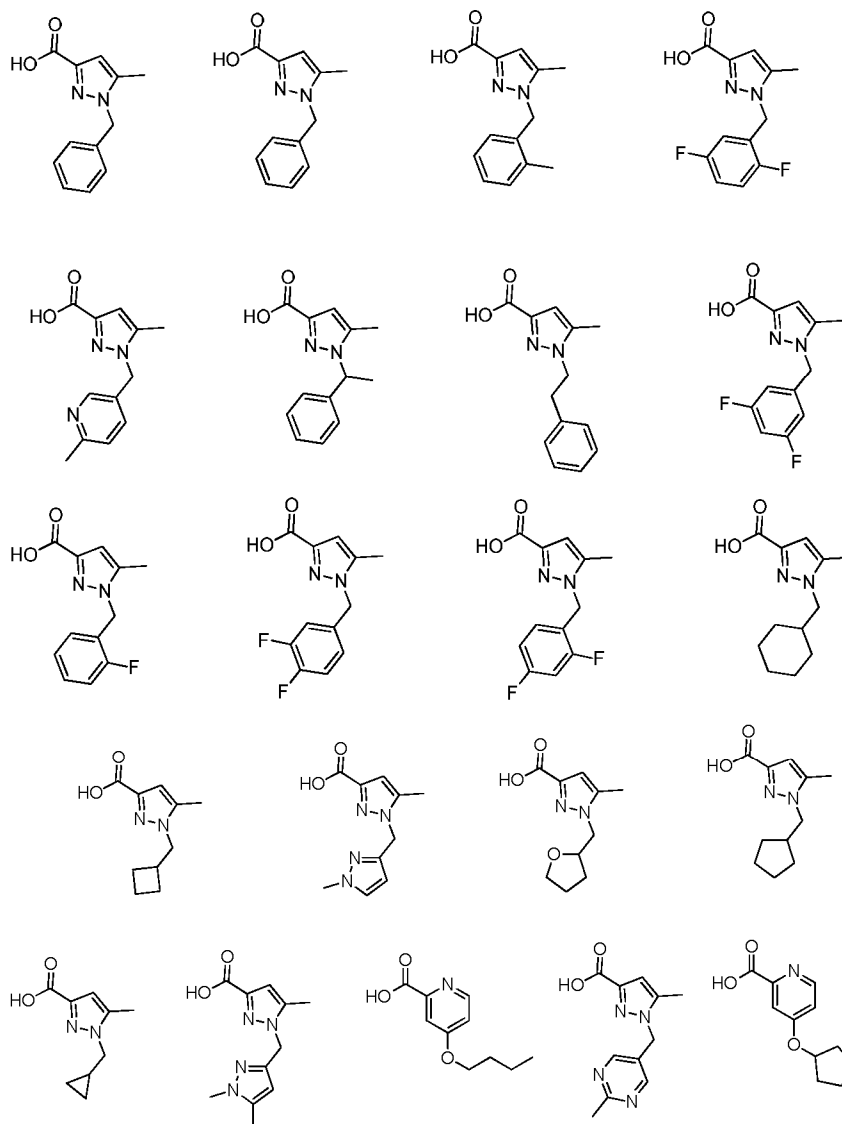


- 5 A una solución de 5-metil-1-(4-metilbencil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (830 mg, 3,21 mmol) en THF (3,0 ml) y agua (3,0 ml) se añadió hidróxido de litio, H₂O (539 mg, 12,85 mmol) a ta. Después de agitar durante la noche a ta, la

mezcla de reacción se concentró al vacío. La solución acuosa se diluyó con agua (5 ml) y se acidificó con HCl 1 N (aproximadamente 5,1 ml) a pH 3-4. El sólido resultante blanco se recogió y se secó bajo una estufa de vacío dando ácido 5- metil-1-(4-metilbencil)-1H-pirazol-3-carboxílico (670 mg, 2,88 mmol, rendimiento del 90 %) como sólidos blancos. EM (m/z) 231,1 (M+H⁺). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 12,58 (s a, 1H), 7,16 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,03 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 6,51 (s, 1H), 5,32 (s, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,22 (s, 3H).

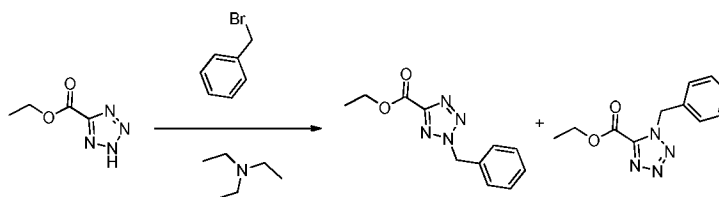
5

Los siguientes intermedios usados para la preparación de los compuestos de ejemplo del título se sintetizaron usando procedimientos análogos a los descritos anteriormente.



Preparación 69

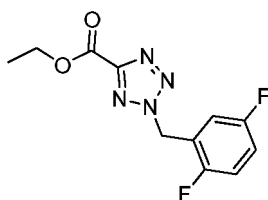
10 2-Bencil-2H-tetrazol-5-carboxilato de etilo



A una solución de sal de sodio de 2H-tetrazol-5-carboxilato de etilo (800 mg, 4,85 mmol) en DMF (8 ml) se añadió (bromometil)benceno (1,151 ml, 9,69 mmol) a ta. Después de agitar durante 48 h a ta se añadió Et₃N (1,013 ml, 7,27

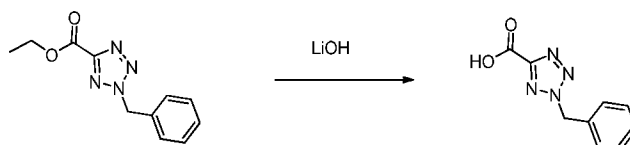
mmol) a la mezcla de reacción, después se agitó durante la noche. Después de añadir agua, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. La solución orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO_4 . Después de la filtración y concentración, el residuo se sometió a Biotage (cartucho de gel de sílice de 50 g; eluyente: 5 % al 15 % de EtOAc, después se mantuvo 15 % de EtOAc/Hex) dando 2-bencil-2H-tetrazol-5-carboxilato de etilo (342 mg, 1,473 mmol, rendimiento del 30,4 %, sin optimizar) como producto principal: EM (m/z) 233,1 ($\text{M}+\text{H}^+$); RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 7,36 - 7,46 (m, 5H), 6,05 (s, 2H), 4,40 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,33 (t, 3H). El regioisómero 1-bencil-1H-tetrazol-5-carboxilato de etilo (87 mg, 0,375 mmol, rendimiento del 7,73 %) se obtuvo como un producto secundario: RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 7,29 - 7,43 (m, 5H), 5,92 (s, 2H), 4,44 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,33 (t, 3H) (Nota: también se obtuvo algo de la mezcla de ambos productos).

- 10 El siguiente intermedio usado para la preparación de los compuestos de ejemplo del título se sintetizó usando procedimientos análogos a los descritos anteriormente.



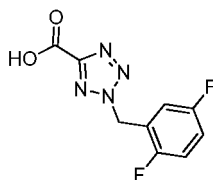
Preparación 70

Ácido 2-bencil-2H-tetrazol-5-carboxílico



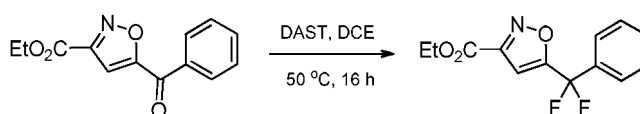
- 15 A una solución de 2-bencil-2H-tetrazol-5-carboxilato de etilo (338 mg, 1,455 mmol) en THF (3 ml) y agua (3,00 ml) se añadió LiOH (183 mg, 4,37 mmol). Después de agitar durante 1 h a ta, la mezcla de reacción se concentró al vacío y la solución acuosa residual se acidificó con HCl 1 N (aproximadamente pH ~2-3). Precipitó una pequeña cantidad de sólidos blancos. Después de recoger los sólidos, la solución acuosa se dispuso en una campana y se permitió la lenta evaporación del agua. Se obtuvo otro sólido blanco (esta etapa se siguió dos más veces. Nota: todavía se detectó algo de producto en agua). El sólido combinado se secó en una estufa de vacío a 50 °C dando ácido 2-bencil-2H-tetrazol-5-carboxílico (167,4 mg, 0,820 mmol, rendimiento del 56,3 %) como sólidos blancos. EM (m/z) 205,0 ($\text{M}+\text{H}^+$). RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 14,30 (s a, 1H), 7,33 - 7,49 (m, 5H), 6,03 (s, 2H).

- 25 Los siguientes intermedios usados para la preparación de los compuestos de ejemplo del título se sintetizaron usando procedimientos análogos a los descritos anteriormente.



Preparación 71

5-(Difluoro(fenil)metil)isoxazol-3-carboxilato de etilo

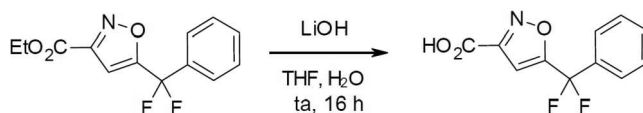


- 30 Se disolvió 5-benzoilisoxazol-3-carboxilato de etilo (630 mg, 2,57 mmol) en 2 ml de dicloroetano (DCE), y después se añadió gota a gota una solución de DAST (0,944 ml, 7,71 mmol) en 2 ml de DCE a 0 °C. La mezcla de reacción se mantuvo a 50 °C durante 16 h, y después se concentró la mezcla. El residuo marrón resultante se purificó por Isco

Combiflash (10 %-30 % de EtOAc/hexano; columna Isco RediSep de 80 g). Las fracciones recogidas que contenían el producto se combinaron y se concentraron dando el producto deseado como un aceite amarillo (207 mg, rendimiento del 31 %). RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm 7,56 - 7,64 (m, 2H), 7,45 - 7,56 (m, 3H), 6,87 (s, 1H), 4,45 (q, $J = 7,2$ Hz, 4H), 1,41 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); EM (m/z): 268 ($M+H^+$).

5 Preparación 72

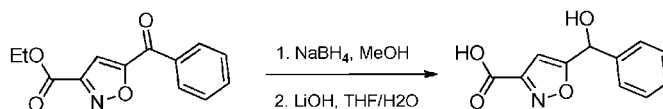
Ácido 5-(difluoro(fenil)metil)isoxazol-3-carboxílico



- 10 Se disolvió 5-(difluoro(fenil)metil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (207 mg, 0,775 mmol) en 2 ml de THF, y después se añadió hidróxido de litio monohidratado (48,8 mg, 1,162 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se neutralizó añadiendo una solución de HCl 4 N/dioxano gota a gota. La mezcla se filtró después y el filtrado se concentró dando un aceite amarillo (185 mg, rendimiento del 100 %). EM (m/z): 240 ($M+H^+$).

Preparación 73

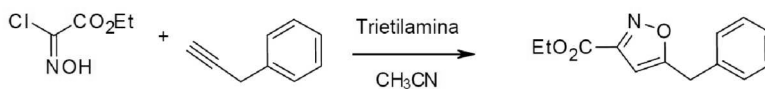
Ácido 5-(hidroxi(fenil)metil)isoxazol-3-carboxílico



- 15 Se disolvió 5-benzoylisoxazol-3-carboxilato de etilo (400 mg, 1,631 mmol) en 5 ml de MeOH, y después se añadió NaBH_4 (93 mg, 2,447 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se mantuvo a ta durante 16 h. La mezcla se concentró, y después se repartió entre NaHCO_3 (ac) sat. y DCM. La fase orgánica se concentró y se disolvió en 1 ml de THF. Se añadió una solución acuosa de LiOH (1,2 ml, 50 mg/ml de solución) a esta solución de THF. La mezcla se mantuvo a ta durante 16 h. Se añadió una solución de HCl (0,8 ml, 4 N en dioxano) a la mezcla. La fase orgánica se separó y se concentró dando un aceite amarillo (190 mg, rendimiento del 53 %). RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,26 - 7,54 (m, 6H), 6,50 (s, 2H), 5,91 (s, 1H); EM (m/z): 220 ($M+H^+$).
- 20

Preparación 74

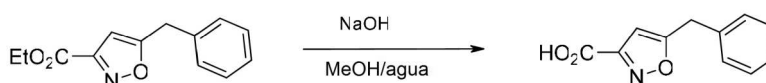
5-Bencilisoxazol-3-carboxilato de etilo



- 25 Se dispensó una solución de 2-cloro-2-(hidroxiimino)acetato de etilo (39,1 g, 258 mmol) a una solución de prop-2-in-1-ilbenceno (10 g, 86 mmol) y trietilamina (29,4 ml, 430 mmol) en CH_3CN (300 ml). Después de reposar durante la noche a 80 °C, el disolvente se eliminó al vacío. El bruto se disolvió en EtOAc (200 ml) y se lavó con solución saturada de bicarbonato sódico (50 ml), agua (50 ml) y salmuera saturada (50 ml). La fase orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó al vacío dando 5-bencilisoxazol-3-carboxilato de etilo (6 g, 25,9 mmol, rendimiento del 30 %) como un sólido amarillo. Se usó directamente en la siguiente etapa sin más purificación. EM (m/z): 232 ($M+H^+$).
- 30

Preparación 75

Ácido 5-bencilisoxazol-3-carboxílico

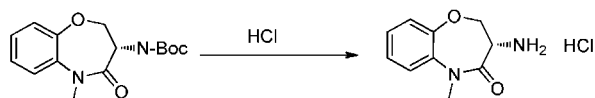


- 35 Se dispensó una solución de 5-bencilisoxazol-3-carboxilato de etilo (6 g, 25,9 mmol) en una solución de hidróxido sódico (2,1 ml, 78 mmol) en metanol (100 ml) y agua (10 ml). Después de reposar durante 2 h a 20 °C, el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se acidificó con HCl diluido (20 ml) y después se extrajo con EtOAc (50 ml). La fase orgánica se lavó con agua (20 ml) y salmuera saturada (20 ml), y se secó sobre sulfato de sodio. La evaporación al

vacío dio ácido 5-bencilisoxazol-3-carboxílico (3,2 g, 15,31 mmol, rendimiento del 59,0 %) como un sólido amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm 14,0 (s a, 1H), 7,2 - 7,4 (m, 5H), 6,6 (s, 1H), 4,2 (s, 2H); EM (m/z): 204 (M+H⁺).

Preparación 76

Clorhidrato de (S)-3-amino-5-metil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]oxazepin-4(5H)-ona

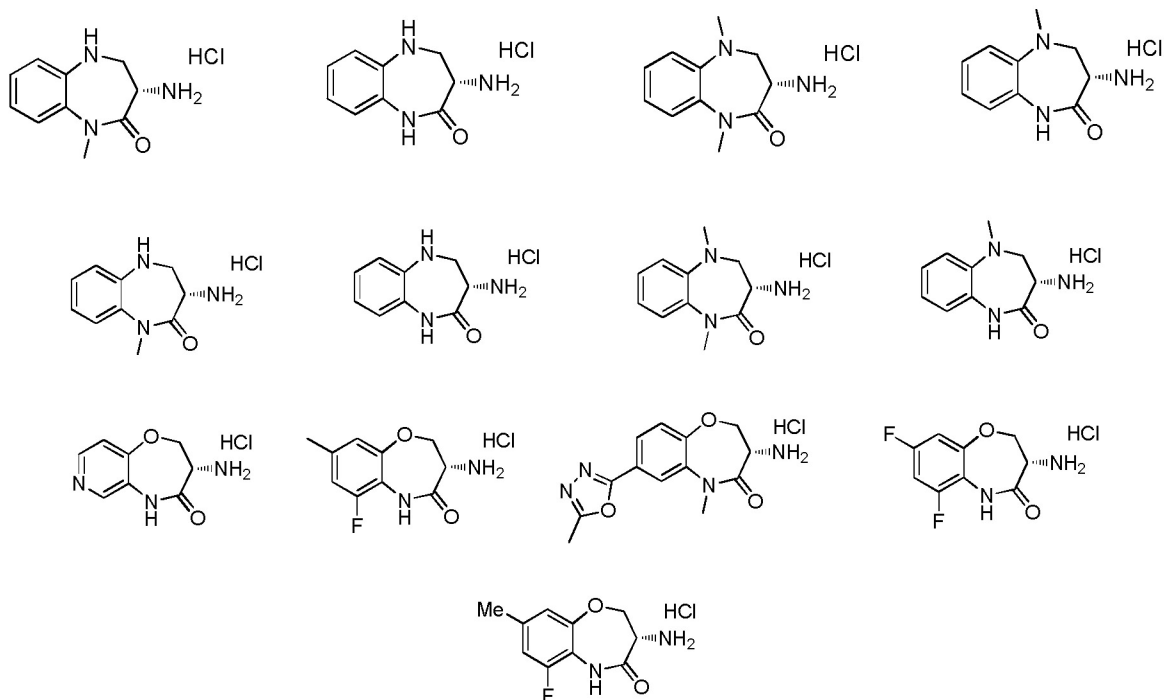


5

A una solución de (5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)carbamato de (S)-terc-butilo (28 g, 96 mmol) en DCM (300 ml) se añadió HCl 4 M (71,8 ml, 287 mmol) y la reacción se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante 3 h. Los disolventes se evaporaron a sequedad dando el compuesto en bruto, que se trituró con éter dietílico (200 ml), se filtró y se secó al vacío proporcionando clorhidrato de (S)-3-amino-5-metil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]oxazepin-4(5H)-ona (22,2 g, 97 mmol, rendimiento del 101 %) como un sólido marrón. EM (m/z): 193,20 (M+H⁺).

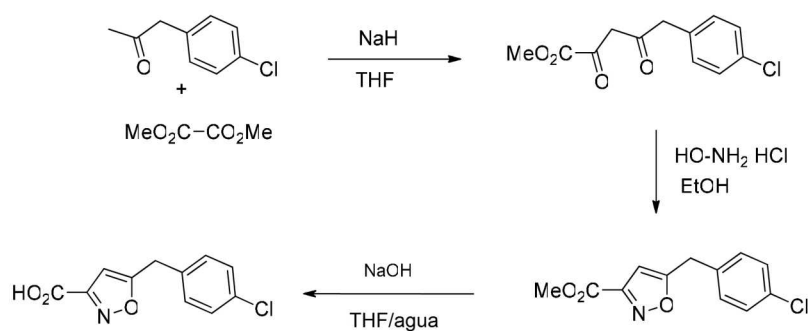
10

Los siguientes intermedios usados para la preparación de los compuestos de ejemplo del título se sintetizaron usando procedimientos análogos a los descritos anteriormente.



15 Preparación 77

Ácido 5-(4-clorobencil)isoxazol-3-carboxílico



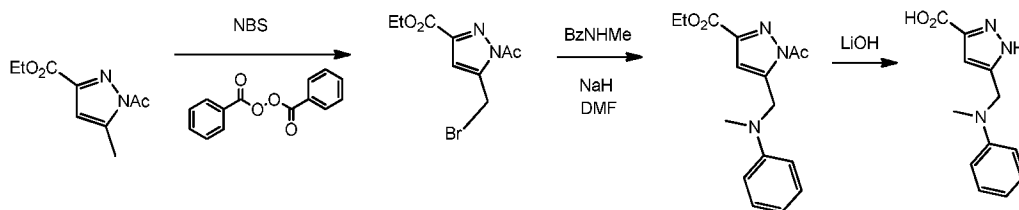
A una solución de 1-(4-clorofenil)propan-2-ona (10 g, 59,3 mmol) en THF (150 ml) en un baño de hielo se añadió NaH (1,423 g, 59,3 mmol) en porciones durante 30 min. Se añadió oxalato de dimetilo (7,0 g, 59,3 mmol) a temperatura ambiente durante 1 hora y la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en EtOAc, que se lavó con agua. La fase acuosa se separó y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío dando 5-(4-clorofenil)-2,4-dioxopentanoato de metilo (15 g, 50,1 mmol, rendimiento del 84 %) como un aceite que se usó en la siguiente etapa sin más purificación. EM (m/z): 255/257 (M+H⁺).

A una solución de 5-(4-clorofenil)-2,4-dioxopentanoato de metilo (5 g, 19,63 mmol) en etanol (80 ml) se añadió clorhidrato de hidroxilamina (1,364 g, 19,63 mmol) y después la mezcla se agitó monitorizada a 78 °C durante 2 horas. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en EtOAc, que se lavó con agua. La fase acuosa se separó y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío dando 5-(4-clorobencil)isoxazol-3-carboxilato de metilo (4,7 g, 16,81 mmol, rendimiento del 86 %) como un sólido, que se usó en la siguiente etapa sin más purificación. EM (m/z): 252/254 (M+H⁺).

A una solución de 5-(4-clorobencil)isoxazol-3-carboxilato de metilo (100 mg, 0,397 mmol) en THF (5 ml) en un baño de hielo se añadió una solución de NaOH (15,89 mg, 0,397 mmol) en agua (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en agua. La solución acuosa se acidificó mediante adición de HCl 1N a pH=2-3. El sólido resultante que se depositó se recogió por filtración y se secó al vacío dando ácido 5-(4-clorobencil)isoxazol-3-carboxílico puro (90 mg, 0,360 mmol, rendimiento del 91 %) como un sólido blanco. EM (m/z): 238/240 (M+H⁺).

Preparación 78

Ácido 5-((metil(fenil)amino)metil)-1H-pirazol-3-carboxílico



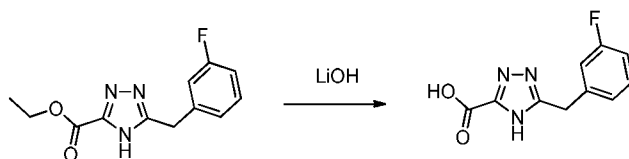
A una mezcla de 1-acetil-5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (2 g, 10,19 mmol) y NBS (1,996 g, 11,21 mmol) en CCl₄ (20 ml) se añadió peroxianhídrido benzoico (0,123 g, 0,51 mmol) a temperatura ambiente, seguido de reflujo durante 5 horas. La CL-EM mostró producto, quedando algo de material de partida. Se eliminó todo el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida por carga de sólido (eluyendo 0-30 % de acetato de etilo en hexano) proporcionando el producto. Las fracciones se combinaron y se eliminaron todos los disolventes proporcionando el producto en bruto como 1-acetil-5-(bromometil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (1,6 g, 5,82 mmol, rendimiento del 57,1 %) EM (m/z) 232 /234 (M + H⁺, - Acetilo).

A una solución de N-metilanilina (42,9 mg, 0,4 mmol) en DMF (2 ml) a 20 °C se añadió NaH (21,84 mg, 0,546 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 min. Entonces se añadió 1-acetil-5-(bromometil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (100 mg, 0,364 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas más. La CL-EM indicó que la reacción se había completado. La reacción se inactivó con goteo de agua y los disolventes se eliminaron a sequedad. El 1-acetil-5-((metil(fenil)amino)metil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo en bruto (100 mg, 91 %) se usó para la hidrólisis sin más purificación. EM (m/z) 260 (M + H⁺ - Acetilo).

A una solución de 1-acetil-5-((metil(fenil)amino)metil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (110 mg, 0,365 mmol) en THF (2 ml) se añadió una solución de LiOH (1,825 ml, 3,65 mmol) en agua (1,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y después se calentó a 50 °C durante 4 h, momento en el que la CL-EM mostró que se había completado la hidrólisis. Se enfrió a 0 °C y se añadió HCl 1 N hasta que el pH=2. El sólido resultante se filtró y se secó al vacío. El ácido 5-((metil(fenil)amino)metil)-1H-pirazol-3-carboxílico (80 mg, 95 %) se usó como tal sin más purificación. EM (m/z) = 231 (M + H⁺)

Preparación 79

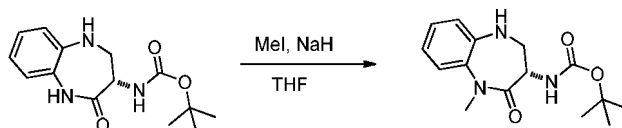
Ácido 5-(3-fluorobencil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxílico



Se añadió LiOH recientemente preparado (11,03 ml, 22,07 mmol) a una solución a temperatura ambiente con agitación de 5-(3-fluorobencil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de etilo (1,1 g, 4,41 mmol) en THF (10 ml) bajo N₂. La reacción se agitó después a ta durante 5 h y la CL-EM mostró que la reacción se había completado. La reacción se concentró y después se disolvió en 10,0 ml de H₂O. Se añadió gota a gota HCl 2 N hasta que el pH= 4. El sólido blanco que precipitó en la reacción se separó por filtración y se lavó con H₂O fría. El sólido se secó al vacío durante la noche para obtener el producto del título, ácido 5-(3-fluorobencil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxílico (750 mg, 3,39 mmol, rendimiento del 77 %). EM (m/z) 222 (M+H⁺).

Preparación 80

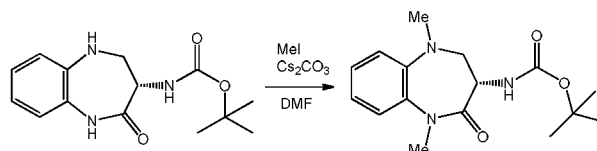
(1-Metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)carbamato de (S)-terc-butilo



A una suspensión de NaH (72,1 mg, 1,803 mmol) en THF (25 ml) con agitación bajo nitrógeno a temperatura ambiente se añadió gota a gota una solución de (2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)carbamato de (S)-terc-butilo (500 mg, 1,803 mmol) en THF (10 ml) durante 5 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se añadió gota a gota yodometano (0,114 ml, 1,821 mmol) durante 2 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 36 horas. La reacción se inactivó con agua (40 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 75 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anh. y se concentró, proporcionando el producto en bruto (700 mg). Éste se purificó en columna de gel de sílice usando 25-50 % de EtOAc en hexano proporcionando (1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)carbamato de (S)-terc-butilo (340 mg, 1,162 mmol, rendimiento del 64 %) como un sólido blanquecino. EM (m/z) 192, 15 ([M-BOC] + H⁺).

Preparación 81

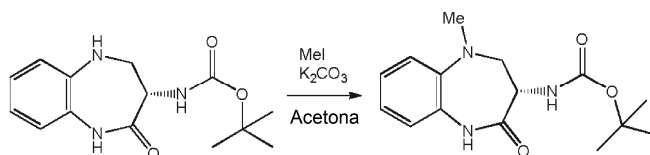
(1,5-Dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)carbamato de(S)-terc-butilo



A una solución de (2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)carbamato de (S)-terc-butilo (167 mg, 0,602 mmol) en DMF (2 ml) se añadió Cs₂CO₃ (785 mg, 2,409 mmol) seguido de MeI (0,113 ml, 1,807 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El material en bruto se purificó por columna Biotage (10 al 60 % de AE/hexano) proporcionando (1,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)carbamato de (S)-terc-butilo (123 mg, 0,403 mmol, rendimiento del 66,9 %).

Preparación 82

(1-Metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)carbamato de (S)-terc-butilo

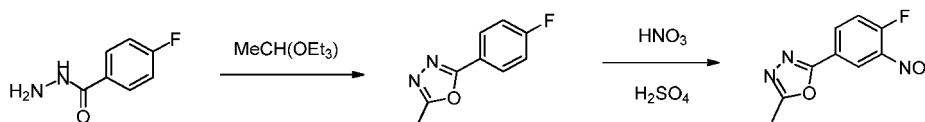


A una suspensión (2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)carbamato de (S)-terc-butilo (500 mg, 1,803 mmol) y carbonato de potasio (336 mg, 2,434 mmol) en acetona (10 ml) se añadió yodometano (1,240 ml, 19,83 mmol). La mezcla de reacción se cerró y se calentó a 80 °C usando operario de Microondas CEM durante 40 min. Después

de enfriarse, la mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida proporcionando el producto en bruto (600 mg). El bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (100-200 de malla) usando 20-40 % de acetato de etilo en hexano como eluyente proporcionando (1-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)carbamato de (S)-terc-butilo (390 mg, 1,298 mmol, rendimiento del 72,0 %). CCF: 30 % de EtOAc en hexano; Rf: 0,35. EM (m/z) 290,21 (M+H⁺).

Preparación 83

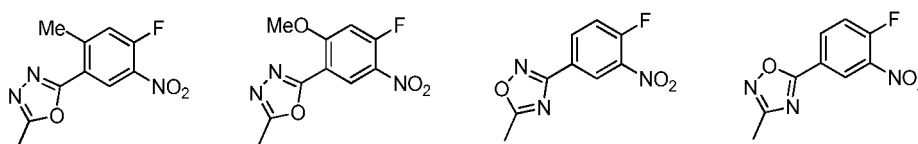
2-(4-Fluoro-3-nitrofenil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol



Una suspensión de 4-fluorobenzohidrazida (18 g, 117 mmol) en 1,1,1-trietoxietano (85 ml, 467 mmol) se calentó a 150 °C. Después de someter a reflujo durante 24 h a 150 °C, la solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después precipitó un sólido. Después de lavar con nitrógeno durante 2-3 minutos, el sólido resultante se trató con 1-2 % de éter etílico en hexano. Después de recoger y lavar el sólido con hexano seguido de secado al vacío a 50 °C se obtuvo 2-(4-fluorofenil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol (17,80 g, 99 mmol, rendimiento del 85 %) como un sólido marrón claro: EM (m/z) 179,0 (M+H⁺); RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 7,97 - 8,10 (m, 2H), 7,38 - 7,51 (m, 2H), 2,58 (s, 3H).

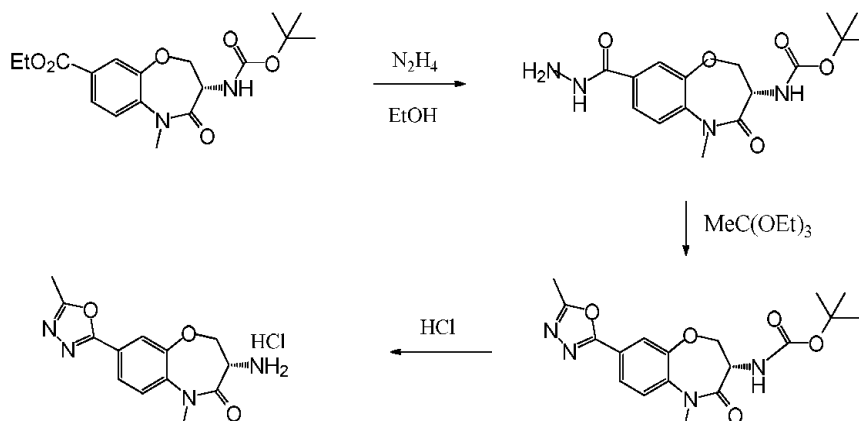
A una suspensión (una solución parcial, próxima a color rojo oscuro) de 2-(4-fluorofenil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol (2 g, 11,23 mmol) en H₂SO₄ concentrado (fumante) (8 ml) a 0 °C se añadió ácido nítrico (1,394 ml, 28,1 mmol) (el color de la solución cambió a amarillo anaranjado). Después de 30 min a 0 °C, la solución de reacción se vertió en agua fría (aproximadamente 300 ml). El sólido resultante se recogió por filtración y se lavó con agua. El sólido de color tostado claro se secó sobre una estufa de vacío a 50 °C durante la noche dando 2-(4-fluoro-3-nitrofenil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol (2,28 g, 10,22 mmol, rendimiento del 91 %); EM (m/z) 224,0 (M+H⁺); RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 8,61 (dd, J = 7,1, 2,3 Hz, 1H), 8,38 (ddd, J = 8,8, 4,3, 2,3 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 11,1, 8,8 Hz, 1H), 2,62 (s, 3H).

Los siguientes intermediarios usados para la preparación de los compuestos de ejemplo del título se sintetizaron usando procedimientos análogos a los descritos anteriormente.



Preparación 84

(S)-3-Amino-5-metil-8-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,3-dihidrobenzorpir1,41oxazepin-4(5H)-ona, bisclorhidrato-cloruro



Una mezcla de 3-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-8-carboxilato de (S)-etilo (0,45 g, 1,235 mmol) e hidracina anhidra (0,465 ml, 14,82 mmol) en EtOH (5,0 ml) se calentó a reflujo durante la noche. El disolvente se eliminó al vacío, después el residuo resultante se suspendió en éter etílico, se filtró y se lavó

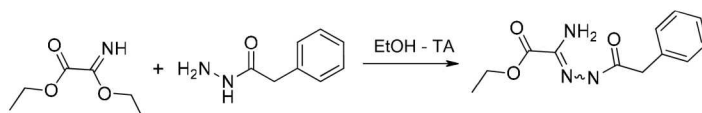
con éter etílico que tenía 5 % de etanol dando (8-(hidrazinocarbonil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)carbamato de (S)-terc-butilo (253,0 mg, 58,5 %); EM (m/z): 351,3 (M+H⁺).

Una suspensión de (8-(hidrazinocarbonil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)carbamato de (S)-terc-butilo (253,0 mg, 0,722 mmol) en 1,1,1-trietoxietano (2896 µl, 15,89 mmol) se calentó a 150 °C bajo nitrógeno. Después de 2 h la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Con el enfriamiento, el producto sólido precipitó y se recogió por filtración, después se lavó con una pequeña cantidad de éter etílico dando (5-metil-8-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)carbamato de (S)-terc-butilo (165,0 mg, rendimiento del 61 %). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 7,89 (dd, J = 8, 5, 1,9 Hz, 1H), 7,66 - 7,78 (m, 2H), 7,25 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,42 (s a, 3H), 3,33 (s a, 3H), 2,60 (s, 3H), 1,35 (s, 9H); EM (m/z): 375,3 (M+H⁺).

A una solución de (5-metil-8-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)carbamato de (S)-terc-butilo (165,0 mg, 0,441 mmol) en DCM (3,0 ml) se añadió una solución de HCl 4 M en 1,4-dioxano (1,653 ml, 6,61 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El producto sólido precipitó en la mezcla de reacción y se recogió por filtración, después se lavó con éter etílico, dando (S)-3-amino-5-metil-8-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]oxazepin-4(5H)-ona, sal de bis clorhidrato-cloruro (150,0 mg, 89 %). EM (m/z): 275,1 (M+H⁺).

Preparación 85

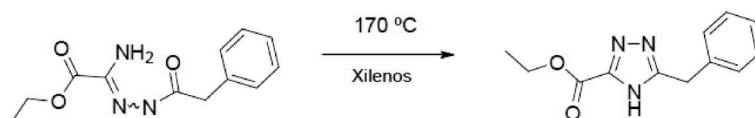
2-Amino-2-(2-(2-fenilacetil)hidrazono)acetato de etilo



A una solución de 2-fenilacetohidrazida (20 g, 133 mmol) en etanol (75 ml) y éter dietílico (250 ml) se añadió 2-etoxi-2-iminoacetato de etilo (20 g, 138 mmol). Se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Empezó a formarse un precipitado después de 10 minutos. El sólido resultante se separó por filtración, se aclaró con éter dietílico y se secó dando 2-amino-2-(2-(2-fenilacetil)hidrazono)acetato de etilo (27,85 g, rendimiento del 82 %) como un sólido blanco, que se usó sin más purificación. EM (m/z) 250 (M+H⁺).

Preparación 86

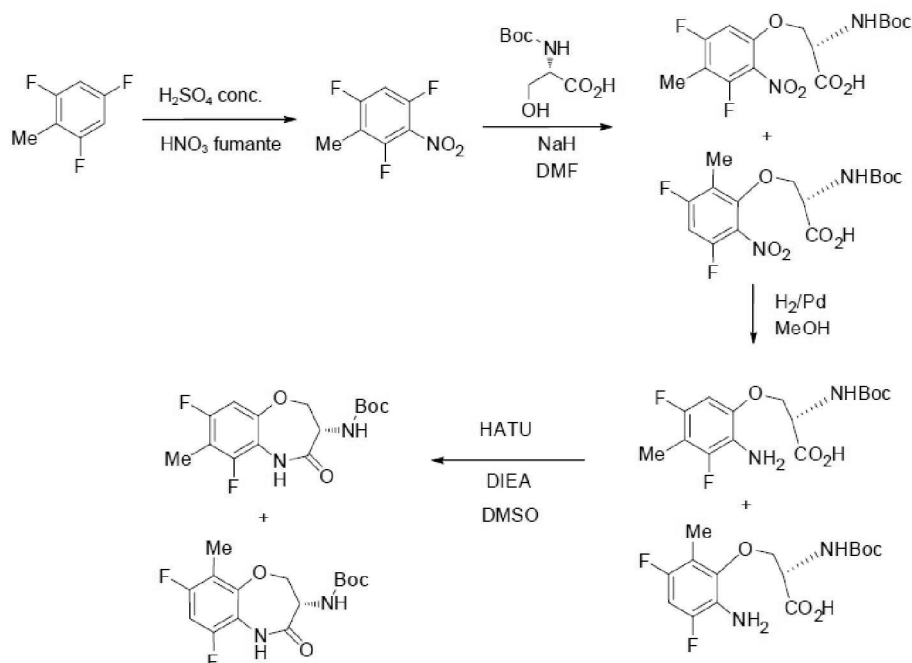
5-Bencil-4H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de etilo



Se suspendió 2-amino-2-(2-(2-fenilacetil)hidrazono)acetato de etilo (27,85 g, 109 mmol) en xilenos (300 ml) y se calentó a 170 °C durante 24 horas con una trampa de Dean-Stark. Inicialmente se formó una mezcla muy densa que se convirtió en amarilla clara y homogénea a medida que progresó la reacción. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y precipitó un sólido. Se añadió éter dietílico y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos en un baño de hielo/agua. El sólido se separó por filtración, aclarando con éter dietílico y hexanos, y se secó dando 5-bencil-4H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de etilo (24,67 g, rendimiento del 95 %) como un sólido blanco, que se usó sin más purificación. EM (m/z) 232 (M+H⁺).

Preparación 87

(6,8-Difluoro-7-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)carbamato de (S)-terc-butilo



A una solución de 1,3,5-trifluoro-2-metilbenceno (6,0 g, 41,1 mmol) en ácido sulfúrico (46,0 ml, 862 mmol) agitada a -10 °C se añadió una mezcla de ácido nítrico (1,835 ml, 41,1 mmol) en ácido sulfúrico (15,32 ml, 287 mmol) gota a gota durante 10 min. La mezcla de reacción se agitó a -10 a 15 °C durante 1,5 h. momento en el que la CCF indicó que se había consumido el material de partida. La mezcla de reacción se vertió sobre agua con hielo (500 ml), se extrajo con DCM (250 ml) y la fase orgánica se lavó con agua (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anh. y se concentró proporcionando 1,3,5-trifluoro-2-metil-4-nitrobenceno (6,9 g, 31,3 mmol, rendimiento del 76 %) como líquido amarillo. CCF: 20 % de EtOAc en hexano; Rf: 0,65, CG-EM (m/z) 191 (M⁺).

A una solución de 1,3,5-trifluoro-2-metil-4-nitrobenceno (6,9 g, 36,1 mmol) y NaH (2,89 g, 72,2 mmol) en DMF (70 ml) con agitación bajo nitrógeno a 0 °C se añadió gota a gota una solución de ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-hidroxipropanoico (7,41 g, 36,1 mmol) en DMF (70 ml) durante 5 min. La mezcla de reacción se agitó a 0-25 °C durante 3 h. momento en el que la CCF indicó que se había consumido el material de partida. Después se añadió HCl 0,5 M (250 ml), y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (500 ml). La fase orgánica se lavó con agua (100 ml x 2), seguido de salmuera (100 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anh., se filtró y se concentró dando el ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(3,5-difluoro-2-metil-6-nitrofenoxi)propanoico y ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(3,5-difluoro-4-metil-2-nitrofenoxi)propanoico (mezcla 1:1) en bruto (12 g, 32 mmol, rendimiento del 89 %) como goma amarilla. Este compuesto en bruto se llevó a la siguiente etapa. CCF: 10 % de MeOH en DCM; Rf: 0,3, EM (m/z) 375 (M-H⁺).

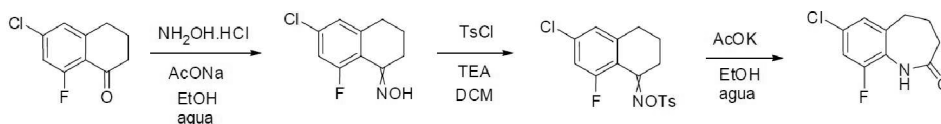
A una solución de compuesto de ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(3,5-difluoro-2-metil-6-nitrofenoxi)propanoico y ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(3,5-difluoro-4-metil-2-nitrofenoxi)propanoico (1:1) (12 g, 32 mmol) en metanol (250 ml) con agitación bajo nitrógeno a temperatura ambiente se añadió en porciones paladio sobre carbono (2,55 g, 2,392 mmol) durante 5 min. El contenido se agitó bajo hidrógeno a una presión de 0,41 MPa a 25 °C durante 3 h, momento en el que la CCF indicó que el material de partida se había consumido. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite, se lavó con metanol en exceso (300 ml) y se concentró proporcionando el compuesto de ácido (S)-3-(2-amino-3,5-difluoro-4-metilfenoxi)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)propanoico y ácido (S)-3-(2-amino-3,5-difluoro-6-metilfenoxi)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)propanoico (mezcla 1:1) en bruto (9 g, recuperación del 92 %). CCF: 10 % de MeOH en DCM; Rf: 0,4. Este compuesto se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

A una solución de compuesto de ácido (S)-3-(2-amino-3,5-difluoro-4-metilfenoxi)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)propanoico y ácido (S)-3-(2-amino-3,5-difluoro-6-metilfenoxi)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)propanoico (1:1) (9 g, 26,0 mmol) y DIEA (6,81 ml, 39,0 mmol) en DMSO (90 ml) con agitación bajo nitrógeno a 20 °C se añadió HATU (9,88 g, 26,0 mmol) en porciones durante 5 min. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 20 h, momento en el que la CCF indicó que el material de partida se había consumido. La reacción se inactivó con agua (500 ml), se extrajo con EtOAc (300 ml) y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anh., se filtró y se concentró dando el producto en bruto. Éste se purificó por HPLC prep. proporcionando una mezcla regioisomérica de (6,8-difluoro-7-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)carbamato de (S)-terc-butilo y (6,8-difluoro-9-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)carbamato de (S)-terc-butilo (1,98 g, 23 %) como un sólido marrón pálido. El regioisómero deseado se aisló por HPLC quiral (columna: Chiralpak-IC(250*30*5,0p),

fase móvil: n-hexano:IPA (80:20), velocidad de flujo: 30 ml/min) de la mezcla regioisomérica (2,57 g, 7,8 mmol) proporcionando (6,8-difluoro-7-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)carbamato de (S)-terc-butilo (710 mg, recuperación del 27 %) como un sólido blanquecino. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 9,8 (s, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 4,35 (m, 3H), 3,15 (s, 3H), 1,35 (s, 9H). EM (m/z) 329 (M+H⁺).

5 Preparación 88

7-Cloro-9-fluoro-4,5-dihidro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-ona



A una solución de 6-cloro-8-fluoro-3,4-dihydronaftalen-1(2H)-ona (3,2 g, 16,11 mmol) en etanol (32 ml) y agua (16 ml) agitada en aire a temperatura ambiente se añadió acetato sódico (2,64 g, 32,2 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (2,239 g, 32,2 mmol) en una carga. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 1 h. La reacción se monitorizó por CCF usando 20 % de acetato de etilo en hexano como fase móvil (dos veces de elución). Al completarse la reacción, la mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se añadieron 25 ml de agua. La suspensión se agitó durante 5 min y se filtró, se lavó con agua (10 ml), hexano (10 ml) y se secó al vacío dando oxima de 6-cloro-8-fluoro-3,4-dihydronaftalen-1(2H)-ona (3,35 g, 15,68 mmol, rendimiento del 97 %) como un sólido marrón pálido, como una mezcla 1:1 de estereoisómeros sin y anti. EM (m/z) 214/216 (M+H⁺).

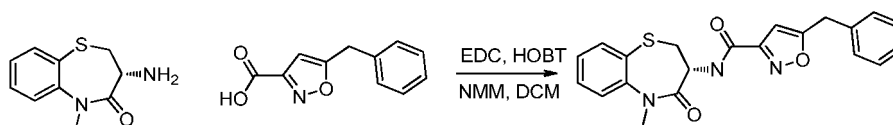
A una solución de oxima de 6-cloro-8-fluoro-3,4-dihydronaftalen-1(2H)-ona (3,2 g, 14,98 mmol) y TEA (6,26 ml, 44,9 mmol) en DCM (90 ml) con agitación bajo nitrógeno a 5 °C se añadió cloruro de tosilo (8,57 g, 44,9 mmol) en porciones durante 5 min. La mezcla de reacción se dejó con agitación a ta durante 18 h. Después de completarse la reacción (se monitorizó por CCF, 20 % de acetato de etilo en hexano), la mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con DCM (2 x 90 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con agua (2 x 50 ml), y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporaron a presión reducida proporcionando el producto en bruto. El producto en bruto se añadió a una columna de gel de sílice y se eluyó con hexano/EtOAc. Fracciones de producto recogidas: elución del 5-6 % de EtOAc se concentraron a presión reducida proporcionando O-tosiloxima de 6-cloro-8-fluoro-3,4-dihydronaftalen-1(2H)-ona (3,0 g, 6,61 mmol, rendimiento del 44,1 %) como un sólido marrón claro, como una mezcla 4:1 sin asignar de estereoisómeros sin y anti. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 7,95 (m, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,0 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 1,8 (m, 2H); EM (m/z) 368/370 (M+H⁺).

A una solución de O-tosiloxima de 6-cloro-8-fluoro-3,4-dihydronaftalen-1(2H)-ona (3 g, 8,16 mmol) en etanol (150 ml) y agua (80 ml) se añadió acetato de potasio (17,61 g, 179 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 h. Después de completarse la reacción (la reacción se monitorizó por CCF 30 % de acetato de etilo en hexano), la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida para eliminar el etanol, la fase acuosa restante se diluyó adicionalmente con agua (5 ml) y se enfrió durante 30 min a 5 °C. El precipitado sólido resultante formado se separó por filtración, se lavó con agua fría, hexano y se secó al vacío proporcionando 7-cloro-9-fluoro-4,5-dihidro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-ona (1 g, 4,16 mmol, rendimiento del 51,0 %) como un sólido marrón. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 9,43 (s, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,22 (s, 1H), 2,75 (m, 2H), 2,15 (m, 4H); EM (m/z) 213/215 (M+H⁺).

35 Ejemplo de referencia 1

Procedimiento A

(R)-5-Bencil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida



A una solución de ácido 5-bencilisoxazol-3-carboxílico (208 mg, 0,919 mmol) en DCM (30 ml) se añadió clorhidrato de N1-((etilimino)metilen)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina (129 mg, 0,674 mmol) y 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol hidratado (103 mg, 0,674 mmol), después 4-metilmorfolina (0,202 ml, 1,839 mmol). Se agitó a ta durante 5 min, después se añadió clorhidrato de (R)-3-amino-5-metil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]tiazepin-4(5H)-ona (150 mg, 0,613 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 5 h. La CL-EM mostró producto y la reacción se completó. Se eliminó toda la DCM y se añadieron 200 ml de EtOAc y la mezcla se lavó con agua, HCl 0,1 N ac., NaHCO₃ ac. y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida proporcionando producto en bruto. La purificación por ISCO (eluyendo con 0-50 % de EtOAc en hexano) proporcionó el compuesto del título como (R)-5-bencil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida. El residuo se trituro con éter y hexano. El sólido resultante se filtró y se aclaró con hexano y se recogió (200 mg, 83 %). RMN ¹H (400

MHz, DMSO-d₆) δ = 8,96 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,67 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 7,59 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 7,44 - 7,19 (m, 6 H), 6,52 (s, 1 H), 4,62 - 4,43 (m, 1 H), 4,21 (s, 2 H), 3,52 (dd, J = 6,8, 11,4 Hz, 1 H), 3,71- 3,44 (m, 1 H), 3,30 (s, 3 H). EM (m/z) 394 (M+H⁺).

Ejemplo de referencia 2

5 Procedimiento B

(R)-5-Bencil-N-(5-metil-1,1-dioxido-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida



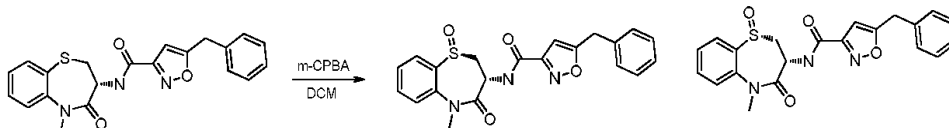
A una solución de (R)-5-bencil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida (69 mg, 0,175 mmol) en DCM (15 ml) se añadió ácido 3-clorobenzoperoxiico (101 mg, 0,438 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 0 °C y se calentó a ta, después se agitó durante 12 h a ta. La reacción se inactivó con solución de NaOH ac. 1 N fría. Después de la extracción con DCM, la solución orgánica combinada se lavó con solución ac. al 2,5 % de Na₂S₂O₃ y salmuera. Después del secado sobre MgSO₄, filtración y concentración, el residuo se sometió a la cromatografía en columna (ISCO 40 g, eluyente: 5 % al 50 % de EtOAc/Hex) proporcionando (R)-5-bencil-N-(5-metil-1,1-dioxido-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida (60 mg, 0,141 mmol, rendimiento del 80 %) como goma. La trituration con DCM y hexano proporcionó el sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9,14 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 8,06 - 7,90 (m, 2 H), 7,81 (d, J = 8,1 Hz, 1 H),

7,64 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,49 - 7,19 (m, 5 H), 6,52 (s, 1 H), 5,76 (s, 1 H), 4,72 (dt, J = 7, 5, 11,2 Hz, 1 H), 4,22(s, 2 H), 4,14 - 3,95 (m, 2 H), 3,29 (s, 3 H). EM (m/z) 426 (M+H⁺).

Ejemplos de referencia 3 y 4

20 Procedimiento C

5-Bencil-N-((1S,3R)-5-metil-1-oxido-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida y 5-bencil-N-((1R,3R)-5-metil-1-oxido-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida

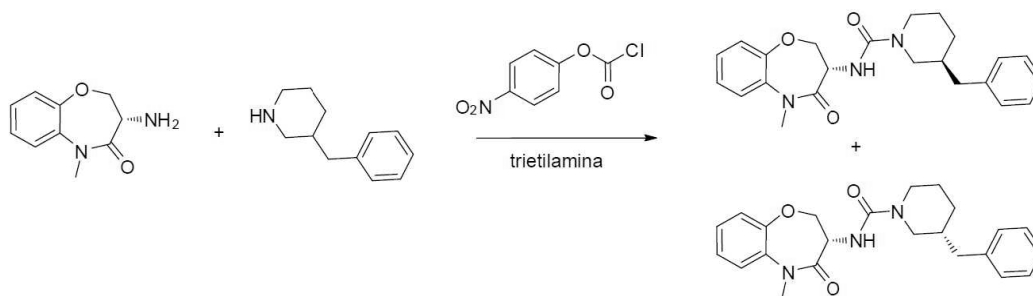


A una solución de (R)-5-bencil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida (75 mg, 0,191 mmol) en DCM (15 ml) se añadió ácido 3-clorobenzoperoxiico (54,8 mg, 0,238 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 0 °C y se calentó a ta, después se agitó durante 12 h a ta. La reacción se inactivó con solución de NaOH ac. 1 N fría. Después de la extracción con DCM, la solución orgánica combinada se lavó con solución ac. al 2,5 % de Na₂S₂O₃ y salmuera. Después del secado sobre MgSO₄, filtración y concentración, el residuo se sometió a cromatografía en columna (ISCO 40 g, eluyente: 0 % al 40 %, después al 60 % de EtOAc/Hex) proporcionando 2 isómeros como 5-bencil-N-((1R,3R)-5-metil-1-oxido-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida (64 mg, 0,156 mmol, rendimiento del 82 %) y 5-bencil-N-((1S,3R)-5-metil-1-oxido-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida (14 mg, 0,034 mmol, rendimiento del 17,94 %). 5-Bencil-N-((1S,3R)-5-metil-1-oxido-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida. EM (m/z) 410 (M+H⁺). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9,06 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,88 - 7,75 (m, 1 H), 7,73 - 7,63 (m, 2 H), 7,55 - 7,44 (m, 1 H), 7,42 - 7,20 (m, 4 H), 6,54 (s, 1 H), 5,76 (s, 1 H), 4,73 (dt, J = 7,6, 11,1 Hz, 1 H), 4,22 (s, 2 H), 3,83 (dd, J = 7,5, 14,5 Hz, 1 H), 3,53 (dd, J = 11,1, 14,4 Hz, 1 H), 3,25 (s, 3 H). 5-Bencil-N-((1R,3R)-5-metil-1-oxido-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida. EM (m/z) 410 (M+H⁺). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ = 8,89 - 9,19 (m, 1H), 7,56 - 7,86 (m, 4H), 7,22 - 7,48 (m, 5H), 6,51 (s, 1H), 4,45 - 4,65 (m, 2H), 4,13 - 4,35 (m, 3H), 3,30 (s, 3H).

40 Ejemplo de referencia 5

Procedimiento D

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

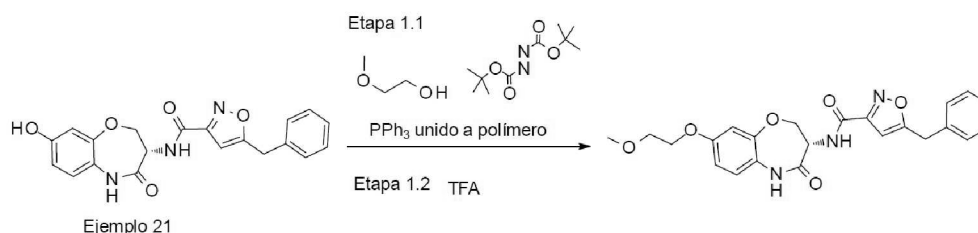


A una suspensión de (S)-3-amino-5-metil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]oxazepin-4(5H)-ona, clorhidrato (100 mg, 0,437 mmol) y Et₃N (0,152 ml, 1,093 mmol) en THF (4 ml) se añadió carbonocloridato de 4-nitrofenilo (97 mg, 0,481 mmol) a 0 °C. Después de 45 min se añadieron 3-bencilpiperidina (0,085 ml, 0,481 mmol) y Et₃N (0,091 ml, 0,656 mmol) y se calentó a ta. Después de 2 h a ta, la mezcla de reacción se concentró, después se diluyó con MeOH-DMSO (2 ml, 1:1). Después de la filtración a través del filtro de jeringa de 25 mm Acrodisc CR con membrana de PTFE 0,2 µm, la solución se purificó por HPLC (Waters, columna: Waters Sunfire 30 x 150 mm, eluyente: acetonitrilo:agua TFA 50-100 %, velocidad de flujo: 50 ml/min) dando 3-bencil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)piperidina-1-carboxamida (52,2 mg, 0,123 mmol, rendimiento del 28,2 %, sin optimizar) como una mezcla de diaestereómeros. EM (m/z) 393,9 (M+H⁺). Después de la separación usando una columna quiral (Chiralpak IA-H, eluyente: co-disolvente: IPA, % de co-disolvente: 30 % isocrático, velocidad de flujo = 4 ml/min), se obtuvieron dos diaestereómeros sin asignar la estereoquímica absoluta en C-3 de piperidina. Isómero A (9,9 mg): RMN ¹H (CDCl₃) 5: 7,14-7,36 (m, 9H), 5,50 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,86 (dt, J = 11,1, 6,8 Hz, 1H), 4,63 (dd, J = 9,7, 7,5 Hz, 1H), 4,16 (dd, J = 11,2, 9,7 Hz, 1H), 3,87 (dt, J = 13,1, 1,6 Hz, 1H), 3,72 - 3,81 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 2,88 (ddd, J = 12,9, 11,4, 3,2 Hz, 1H), 2,52 - 2,69 (m, 2H), 2,45 (dd, J = 13,6, 8,1 Hz, 1H), 1,65 - 1,81 (m, 3H), 1,36 - 1,46 (m, 1H), 1,06 - 1,18 (m, 1H). EM (m/z) 393,9 (M+H⁺). Isómero B (13,9 mg): RMN ¹H (CDCl₃) 5: 7,09 - 7,73 (m, 9H), 5,51 (s a, 1H), 4,79 - 4,92 (m, 1H), 4,59 - 4,70 (m, 1H), 4,10 - 4,20 (m, 1H), 3,89 (m, 1H), 3,77 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 2,77 - 2,93 (m, 1H), 2,40 - 2,67 (m, 3H), 1,63 - 1,81 (m, 3H), 1,38 - 1,49 (m, 1H), 1,06 - 1,20 (m, 1H). EM (m/z) 393,9 (M+H⁺).

Ejemplo de referencia 6

Procedimiento E

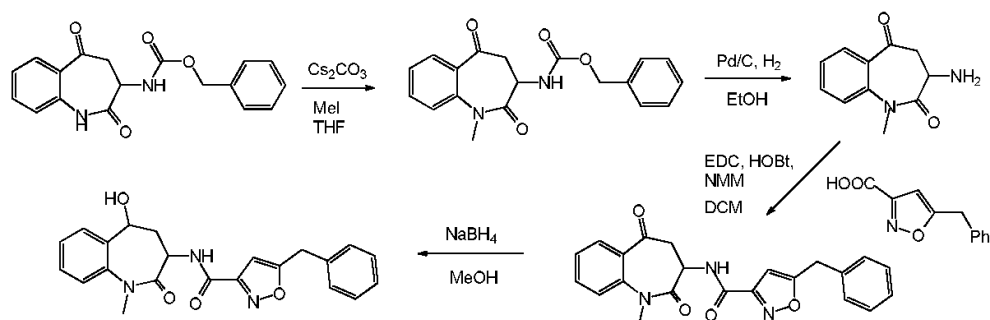
3-Bencil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)piperidina-1-carboxamida



PPh₃ unido a polímero (1,6 mmol/g de carga, 2,5 eq, 268 mg), (S)-5-bencil-N-(8-hidroxi-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida (65 mg, 0,171 mmol) y 2-metoxietanol (0,027 ml, 0,343 mmol) se combinaron en THF (3 ml). A continuación se añadió azodicarboxilato de di-terc-butilo (79 mg, 0,343 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 20 horas. Se añadió TFA (0,066 ml, 0,857 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora. La reacción se filtró a través de Celite, aclarando con 10 % de MeOH/DCM y se concentró. El bruto se repartió entre DCM y NaHCO₃ sat. y las fases se separaron. Los extractos orgánicos se concentraron y se purificaron por cromatografía ultrarrápida, Biotage (columna de sílice de 4 g; 0,5-3 % de MeOH/DCM (más NH₄OH), 15 min) dando 37 mg de espuma blanca con un rendimiento del 48 %. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 9,92 (s, 1H), 8,77 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,25 - 7,40 (m, 5H), 7,02 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,70 - 6,79 (m, 2H), 6,57 (s, 1H), 4,80 (dt, J = 10,8, 7,4 Hz, 1H), 4,50 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 4,41 (dd, J = 10,5, 6,7 Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 4,01 - 4,13 (m, 2H), 3,60 - 3,68 (m, 2H), 3,30 (s, 3H); EM (m/z) 438,3 (M+H⁺).

Ejemplo de referencia 7

5-Bencil-N-(1-hidroxi-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzorblazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida



Se disolvió (2,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-il)carbamato de bencilo (400 mg, 1,233 mmol) en 10 ml de THF, y después se añadió Cs_2CO_3 (1,0 g, 3,08 mmol), seguido de yoduro de metilo (0,116 ml, 1,850 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se filtró después. El filtrado se concentró, y después se purificó por Isco Combiflash (15 %-80 % de EtOAc/hexano; columna Isco RediSep de 40 g). Las fracciones que contienen el producto se combinaron y se concentraron dando (1-metil-2,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-il)carbamato de bencilo como un aceite amarillo (290 mg, rendimiento del 70 %). RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm 7,53 - 7,72 (m, 2H), 7,26 - 7,44 (m, 6H), 7,21 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,14 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 5,02 - 5,18 (m, 2H), 4,95 (ddd, J = 12,6, 6,6, 4,0 Hz, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,33 (dd, 1H), 2,94 (dd, J = 19,3, 12,8 Hz, 1H); EM (m/z): 339 ($\text{M}+\text{H}^+$).

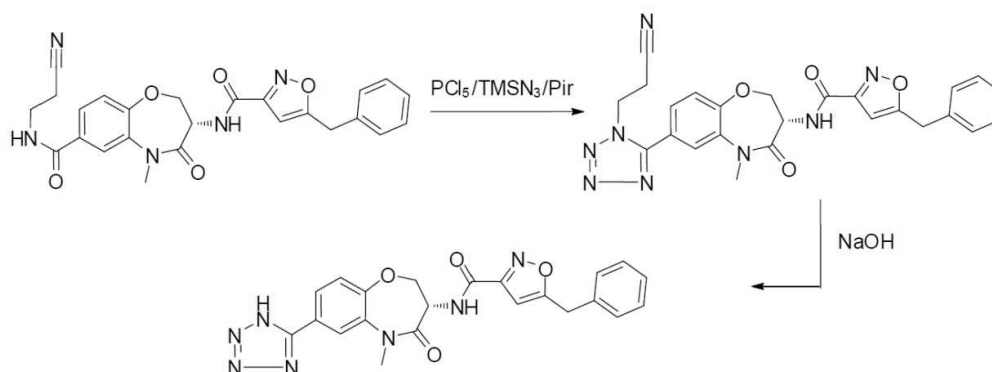
Se disolvió (1-metil-2,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-il)carbamato de bencilo (290 mg, 0,857 mmol) en etanol (20 ml). Se añadió paladio sobre carbono (10 % en peso de carga, 91 mg, 0,857 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 3 h bajo un globo de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró dando un aceite amarillo, que después se convirtió en sólido blanco tras reposar bajo alto vacío durante 16 h dando 3-amino-1-metil-3,4-dihidro-1H-benzo[b]azepin-2,5-diona (158 mg, rendimiento del 90 %). RMN ^1H ($\text{MeOH}-d_4$) δ ppm 7,60 - 7,88 (m, 2H), 7,23 - 7,59 (m, 2H), 4,50 - 4,72 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,11 - 3,38 (m, 1H), 2,08 - 2,31 (m, 1H); EM (m/z): 205 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Se disolvió ácido 5-bencilisoxazol-3-carboxílico (29,8 mg, 0,147 mmol) en DCM (2 ml) y después se añadieron N-hidroxibenzotriazol (24,75 mg, 0,162 mmol) y EDC (31,0 mg, 0,162 mmol). La mezcla se mantuvo a temperatura ambiente durante 10 min. Después se añadieron N-metilmorfolina (0,057 ml, 0,514 mmol) y 3-amino-5-metil-2,3-dihidro-1H-benzo[b]azepin-1,4(5H)-diona (30 mg, 0,147 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se concentró después y el residuo se purificó por Isco Combiflash (10 %-50 % de EtOAc/hexano; columna Isco RediSep de 24 g). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron dando 5-bencil-N-(5-metil-1,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida como un aceite transparente, que se convirtió en un sólido blanco tras reposar bajo alto vacío durante 16 h (42 mg, rendimiento del 73 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3,00 (dd, J =19,33, 12,76 Hz, 1 H) 3,39 - 3,48 (m, 4 H) 4,13 (s, 2 H) 5,26 (ddd, J =12,76, 6,44, 3,79 Hz, 1 H) 6,35 (s, 1 H) 7,19 - 7,43 (m, 7 H) 7,55 - 7,72 (m, 2 H) 7,99 (d, J =6,57 Hz, 1 H); EM (m/z): 390 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Se disolvió 5-bencil-N-(5-metil-1,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida (20 mg, 0,051 mmol) en 2 ml de MeOH, y después se añadió NaBH_4 (2,91 mg, 0,077 mmol) a ta. La mezcla se mantuvo a ta durante 16 h. La mezcla se concentró después y se repartió entre NaHCO_3 (ac) sat. y DCM. La fase orgánica se concentró y el residuo se purificó por Isco Combiflash (1 %-10 % de MeOH/ CH_2Cl_2 , 10 % de NEt_3 en MeOH; columna RediSep de 4 g). Las fracciones recogidas que contenían el producto se combinaron y se concentraron dando 5-bencil-N-(1-hidroxi-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida como un aceite transparente (14 mg, rendimiento del 70 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,34 (d, J =4,55 Hz, 1 H) 2,44 (ddd, J =12,13, 10,86, 7,58 Hz, 1 H) 2,67 (td, J =11,68, 8,21 Hz, 1 H) 3,43 (s, 3 H) 4,12 (s, 2 H) 4,51 (dt, J =10,48, 7,89 Hz, 1 H) 5,06 (t, J =3,66 Hz, 1 H) 6,32 (s, 1 H) 7,13 - 7,45 (m, 8 H) 7,67 (dd, J =6,69, 2,15 Hz, 1 H) 7,81 (d, J =7,07 Hz, 1 H); EM (m/z): 392 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo de referencia 8

(S)-5-Bencil-N-(5-metil-4-oxo-7-(1H-tetrazol-5-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida

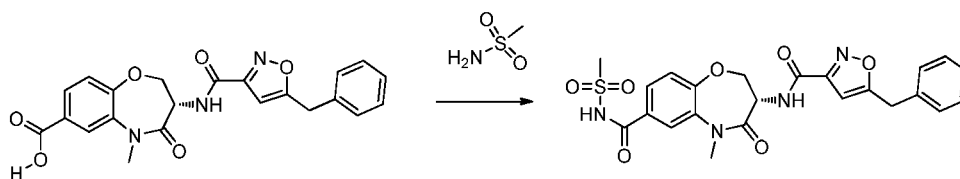


Etapa 1: (S)-5-Bencil-N-(7-(1-(2-cianoetil)-1H-tetrazol-5-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida. A una solución de (S)-3-(5-bencilisoxazol-3-carboxamido)-N-(2-cianoetil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-carboxamida (69,0 mg, 0,146 mmol) y piridina (0,071 ml, 0,874 mmol) en DCM (2,0 ml) se añadió pentacloruro de fósforo (45,5 mg, 0,219 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3,0 h, después se añadieron 0,25 eq adicionales de PCl_5 . La mezcla de reacción se enfrió a ta, después se añadió TMSN_3 (0,110 ml, 0,831 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a ta. A las 20 h se añadieron 4,0 eq. adicionales de TMS-N_3 y 3,0 eq. de piridina a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se extinguió cuidadosamente con algunas gotas de NaHCO_3 ac. sat., seguido después de 5 min con NaHCO_3 en exceso. La mezcla se agitó durante 15 min. La fase orgánica se separó y se lavó con 10 % de ácido cítrico ac. y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por FCC (EtOAc-Hex: 50 -70 %). EM (m/z) 499,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Etapa 2: (S)-5-Bencil-N-(5-metil-4-oxo-7-(1H-tetrazol-5-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida. A una solución de (S)-5-bencil-N-(7-(1-(2-cianoetil)-1H-tetrazol-5-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida (42,0 mg, 0,084 mmol) en THF (2,0 ml) se añadió NaOH 2,0 M (0,051 ml, 0,101 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h, después se extinguió con HCl 1 N frío y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, después se concentró al vacío. El producto sólido obtenido se usó sin más purificación (36,0 mg, 96 %). RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 8,92 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,25 - 7,39 (m, 6H), 6,55 (s, 1H), 4,87 - 4,96 (m, 1H), 4,67 (dd, J = 11,6, 10,1 Hz, 1H), 4,49 (dd, J = 9,9, 7,6 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,39 (s, 3H). EM (m/z) 446,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo de referencia 9

(S)-3-(5-Bencilisoxazol-3-carboxamido)-5-metil-N-(metilsulfonil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-carboxamida

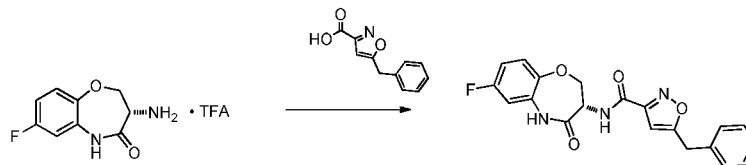


A una suspensión de ácido (S)-3-(5-bencilisoxazol-3-carboxamido)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-carboxílico (60,0 mg, 0,142 mmol) en DCM (2,0 ml) se añadió gota a gota 1-cloro-N,N,2-trimetilprop-1-en-1-amina (22,83 mg, 0,171 mmol) como una solución en DCM (0,10 ml) durante 1 min. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h y se convirtió en una solución homogénea. Esta mezcla se añadió gota a gota a una mezcla de metanosulfonamida (54,2 mg, 0,570 mmol), TEA (0,079 ml, 0,570 mmol) y DMAP (1,044 mg, 8,54 pmol) en 1,0 ml de DCM y la agitación continuó durante 2 h a ta. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, después se lavó con 10 % de ácido cítrico ac., agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, después se concentró al vacío. El residuo se purificó por FCC [MeOH-DCM: 0-4,0 %] dando el producto deseado (26,0 mg, 36,6 %). RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 8,82 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,25 - 7,38 (m, 6H), 7,20 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,84 (dt, J = 11,6, 7,8 Hz, 1H), 4,59 (dd, J = 11,7, 10,0 Hz, 1H), 4,42 (dd, J = 9,7, 7,7 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,32 (s a, 3H), 2,95 (s, 3H). EM (m/z) 499,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo de referencia 10

Procedimiento F

(S)-5-Bencil-N-(7-fluoro-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida

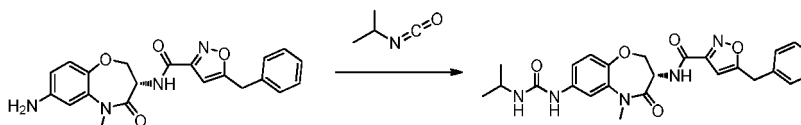


A una solución de ácido 5-bencilisoxazol-3-carboxílico (79 mg, 0,390 mmol) y DIEA (0,186 ml, 1,064 mmol) en DMSO (1 ml) se añadió HATU (135 mg, 0,355 mmol) en una porción. Después de agitar a ta durante 5 min se añadió gota a gota una solución de sal de ácido trifluoroacético de (S)-3-amino-7-fluoro-2,3-dihidrobenzo [b][1,4]oxazepin-4(5H)-ona (110,0 mg, 0,355 mmol) en DMSO (1 ml) a la mezcla. La reacción se dejó con agitación a ta durante 2 h. El análisis de CL-EM indicó que todavía quedaba material de partida. Se añadió una cantidad adicional de DIEA (0,20 ml) y HATU (0,11 g) y la reacción se dejó con agitación durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, después se lavó con agua (3x), NH₄Cl y salmuera. Después de secar la solución sobre Na₂SO₄ y concentrar al vacío, el residuo se purificó por FCC [EtOAc/Hex: 25-60 %] dando el producto deseado (50 mg, 37 %). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 10,21 (s, 1H), 8,88 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,25 - 7,40 (m, 5H), 7,17 (dd, J = 8,6, 5,6 Hz, 1H), 6,92 - 7,00 (m, 2H), 6,55 - 6,59 (m, 1H), 4,83 (dt, J = 10,5, 7,5 Hz, 1H), 4,38 - 4,53 (m, 2H), 4,23 (s, 2H). EM (m/z) 382,9(M+H⁺).

Ejemplo de referencia 11

Procedimiento G

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

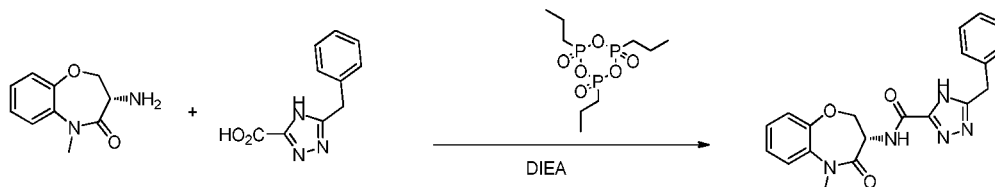


A una solución de (S)-N-(7-amino-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-bencilisoxazol-3-carboxamida (50,0 mg, 0,112 mmol) en DMF (0,50 ml) a 0 °C se añadió 2-isocianatopropano (0,023 ml, 0,235 mmol). Después de 2 d se añadió 2-isocianatopropano adicional (0,023 ml, 0,235 mmol) y la reacción continuó. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, después se lavó en sucesión con NH₄Cl sat., agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, después se concentró al vacío. El residuo se purificó por FCC [EtOAc/Hex-45 - 80 %]. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 8,83 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,57 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,25 - 7,38 (m, 5H), 7,12 - 7,16 (m, 1H), 7,05 - 7,09 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,06 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,83 (dt, J = 11,4, 8,1 Hz, 1H), 4,46 - 4,53 (m, 1H), 4,33 (dd, J = 9,9, 7,8 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,71 - 3,81 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 1,09 (s, 3H). EM (m/z) 478,2 (M+H⁺).

Ejemplo de referencia 12

Procedimiento H

(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



Una mezcla de clorhidrato de (S)-3-amino-5-metil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]oxazepin-4(5H)-ona (4,00 g, 16,97 mmol), clorhidrato de ácido 5-bencil-4H-1,2,4-triazol-3-carboxílico (4,97g, 18,66 mmol) y DIEA (10,37 ml, 59,4 mmol) en isopropanol (150 ml) se agitó vigorosamente durante 10 minutos y después se añadió 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosfinano (T3P) (50 % en peso en EtOAc) (15,15 ml, 25,5 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 10 minutos y después se extinguió con agua y se concentró para eliminar el isopropanol. El material resultante en bruto se disolvió en EtOAc y se lavó con HCl 1 M, NaHCO₃ sat. y salmuera. Los extractos orgánicos se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna (columna de sílice de 220 g; 20-90 % de EtOAc/hexanos, 15 min.; 90 %, 15 min) dando el compuesto del título como una espuma naranja clara (5,37 g, 83 %). RMN ¹H (MeOH-d₄) δ: 7,40

- 7,45 (m, 1H), 7,21 - 7,35 (m, 8H), 5,01 (dd, J = 11,6, 7,6 Hz, 1H), 4,60 (dd, J = 9,9, 7,6 Hz, 1H), 4,41 (dd, J = 11,4, 9,9 Hz, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,41 (s, 3H); EM (m/z) 378,3 (M+H⁺).

Preparación alternativa:

- 5 A una solución de clorhidrato de (S)-3-amino-5-metil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]oxazepin-4(5H)-ona (100 g, 437 mmol), clorhidrato de ácido 5-bencil-4H-1,2,4-triazol-3-carboxílico (110 g, 459 mmol) en DCM (2,5 l) se añadió DIPEA (0,267 l, 1531 mmol) a 15 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y se añadió lentamente 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrilfosfinano >50 % en peso en acetato de etilo (0,390 l, 656 mmol) a 15 °C. Después de agitar 60 min a ta, la CL-EM mostró que la reacción se había completado, momento en el que se extinguió con agua, se repartió entre DCM y se lavó con HCl 0,5 N ac. (2 l), NaHCO₃ acuoso saturado (2 l), salmuera (2 l) y agua (2 l). La fase orgánica se separó y se añadieron carbón vegetal activado (100 g) y sulfato de sodio (200 g). La solución oscura se agitó durante 1 h antes del filtrado. El filtrado se concentró después a presión reducida proporcionando el producto como una espuma de color tostado (120 g). El producto se secó bajo un alto vacío a 50 °C durante 16 h. La RMN ¹H mostró que estaba presente el 4-5 % en peso de acetato de etilo. La muestra se disolvió en EtOH (650 ml) y se agitó durante 30 min, después de lo cual el disolvente se eliminó usando un rotavapor (baño de agua T=45 °C). El producto se secó a alto vacío durante 16 h a ta (118 g, rendimiento del 72 %). El producto se secó adicionalmente bajo alto vacío a 50 °C durante 5 h. La RMN ¹H mostró <1 % de EtOH y no acetato de etilo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4,12 (s, 2 H), 4,31 - 4,51 (m, 1 H), 4,60 (t, J=10,36 Hz, 1 H), 4,83 (dt, J=11,31, 7,86 Hz, 1 H), 7,12 - 7,42 (m, 8 H), 7,42 - 7,65 (m, 1 H), 8,45 (s a, 1 H), 14,41 (s a, 1 H). EM (m/z) 378 (M + H⁺).

Cristalización:

- 20 Se disolvió (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 (100 mg) en 0,9 ml de tolueno y 0,1 ml de metilciclohexano a 60 °C, después se agitó rápidamente a temperatura ambiente (20 °C) durante 4 días. Después de 4 días se recuperó un sólido blanquecino (76 mg, recuperación del 76 %). El patrón de difracción de rayos X de polvo (PXRD) de este material se muestra en la Figura 7 y los datos de difracción correspondientes se proporcionan en la Tabla 1.
- 25 El análisis de PXRD se realizó usando un difractómetro PANanalytical X'Pert Pro equipado con un tubo de rayos X de ánodo de cobre, ranuras programables y detector X'Celerator provisto de un filtro de níquel. La tensión y la corriente del generador se fijaron a 45 kV y 40 mA, respectivamente, para generar el patrón de difracción de polvo de radiación K α de cobre durante el intervalo de 2 - 40°2 θ . El espécimen de prueba se trituró ligeramente usando un mortero y pistilo de ágata y el polvo fino resultante se montó sobre una placa de fondo cero de silicio.

30

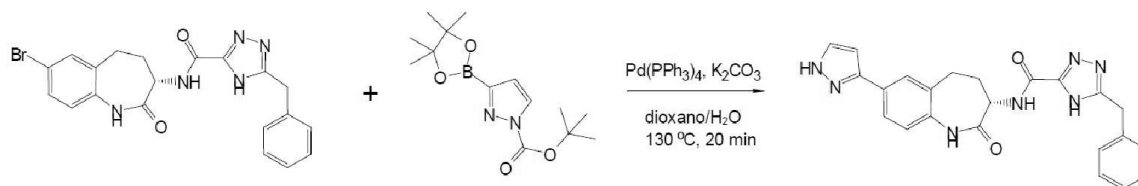
Tabla 1.

Ángulo de difracción (°2 θ)
5,70
8,46
11,46
16,36
17,10
19,82
21,63
22,03
23,11
23,75
24,35
24,94

Ejemplo de referencia 13

Procedimiento I

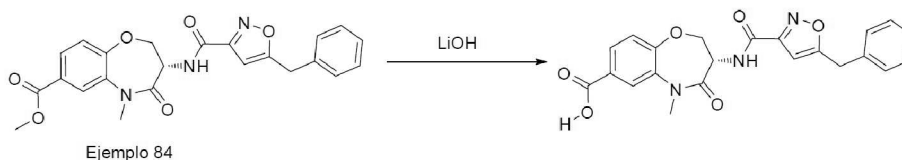
(S)-5-Bencil-N-(2-oxo-7-(1H-pirazol-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzorblazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida



Se mezclaron (S)-5-bencil-N-(7-bromo-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (60 mg, 0,136 mmol), 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (40,1 mg, 0,136 mmol), Pd(PPh₃)₄ (29,8 mg, 0,026 mmol) y K₂CO₃ (107 mg, 0,775 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) y agua (1 ml). La mezcla de reacción se puso en un Emrys Optimizer (150W, absorción normal) y se sometió a microondas a 130 °C, durante 20 min. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (Waters Sunfire 30 x 150 mm, 26-60 % de CH₃CN:H₂O (0,1 % TFA), 50 mg/ml). Las fracciones recogidas que contenían el producto se combinaron, se neutralizaron por NaHCO₃ y después se concentraron dando el producto deseado como un sólido blanco (6 mg, rendimiento del 11 %). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm 10,05 (s, 1H), 8,31 (s a, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,65 - 7,75 (m, 2H), 7,19 - 7,42 (m, 5H), 7,07 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 4,38 (dt, J = 11,2, 7,9 Hz, 1H), 4,12 (s, 2H), 2,66 - 2,90 (m, 2H), 2,42 - 2,51 (m, 1H), 2,28 (s a, 1H); EM (m/z): 428 (M+H⁺).

Ejemplo de referencia 14

Ácido (S)-3-(5-bencilisoxazol-3-carboxamido)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-carboxílico

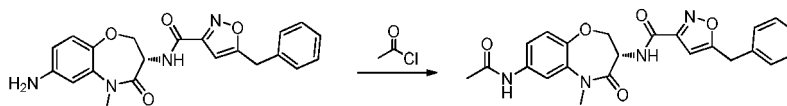


A una solución de 3-(5-bencilisoxazol-3-carboxamido)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-carboxilato de (S)-metilo (332 mg, 0,762 mmol) en THF (6 ml)/agua (2,0 ml) se añadió LiOH (1,144 ml, 1,144 mmol) como una solución en agua. La reacción se agitó a ta durante aproximadamente 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua, después se extrajo dos veces con EtOAc. La fase acuosa se acidificó a pH~3,0, después se extrajo con EtOAc. La última fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, después se filtró y se concentró al vacío dando el producto deseado como un sólido. El sólido se calentó en tolueno, después se decantó dando el producto sólido final que se usó directamente en la siguiente etapa. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 13,18 (s a, 1H), 8,87 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,25 - 7,38 (m, 6H), 6,55 (s, 1H), 4,87 (dt, J = 11,8, 7,7 Hz, 1H), 4,64 (dd, J = 11,6, 10,1 Hz, 1H), 4,46 (dd, J = 9,9, 7,6 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H). EM (m/z) 422,3 (M+H⁺).

Ejemplo de referencia 15

Procedimiento J

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

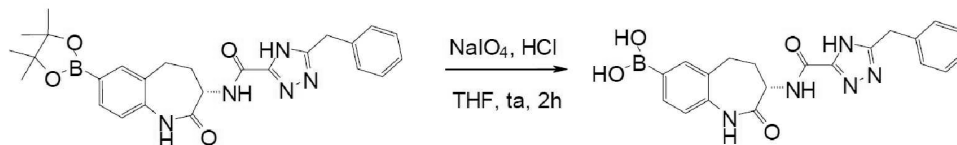


(S)-N-(7-Acetamido-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-bencilisoxazol-3-carboxamida. A una solución de (S)-N-(7-amino-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-bencilisoxazol-3-carboxamida (60,0 mg, 0,153 mmol) en THF (2,0 ml) a 0 °C se añadió DIEA (0,061 ml, 0,352 mmol), después AcCl (10,87 µl, 0,153 mmol). La mezcla de reacción se monitorizó por CL-EM. La reacción mostró la masa deseada después de 10 min con todas las mp consumidas. La mezcla de reacción se concentró dando un residuo sólido. El sólido se suspendió en una pequeña cantidad de DCM y 1 ml de 25 % de EtOAc/Hex. La suspensión se calentó ligeramente, después se enfrió y se filtró para recoger el producto sólido. El sólido se lavó con éter etílico. Rendimiento = 56 mg de polvo sólido; la RMN muestra mucha impureza, de manera que la muestra se sometió a FCC [MeOH-DCM:0-3,0 %]. Rendimiento = 18 mg. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 10,11 (s, 1H), 8,86 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,25 - 7,42 (m, 6H), 7,15 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,84 (dt, J = 11,6, 8,0 Hz, 1H), 4,49 - 4,56 (m, 1H), 4,35 (dd, J = 9,9, 7,8 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,06 (s, 3H). EM (m/z) 435,3 (M+H⁺).

Ejemplo de referencia 16

Procedimiento K

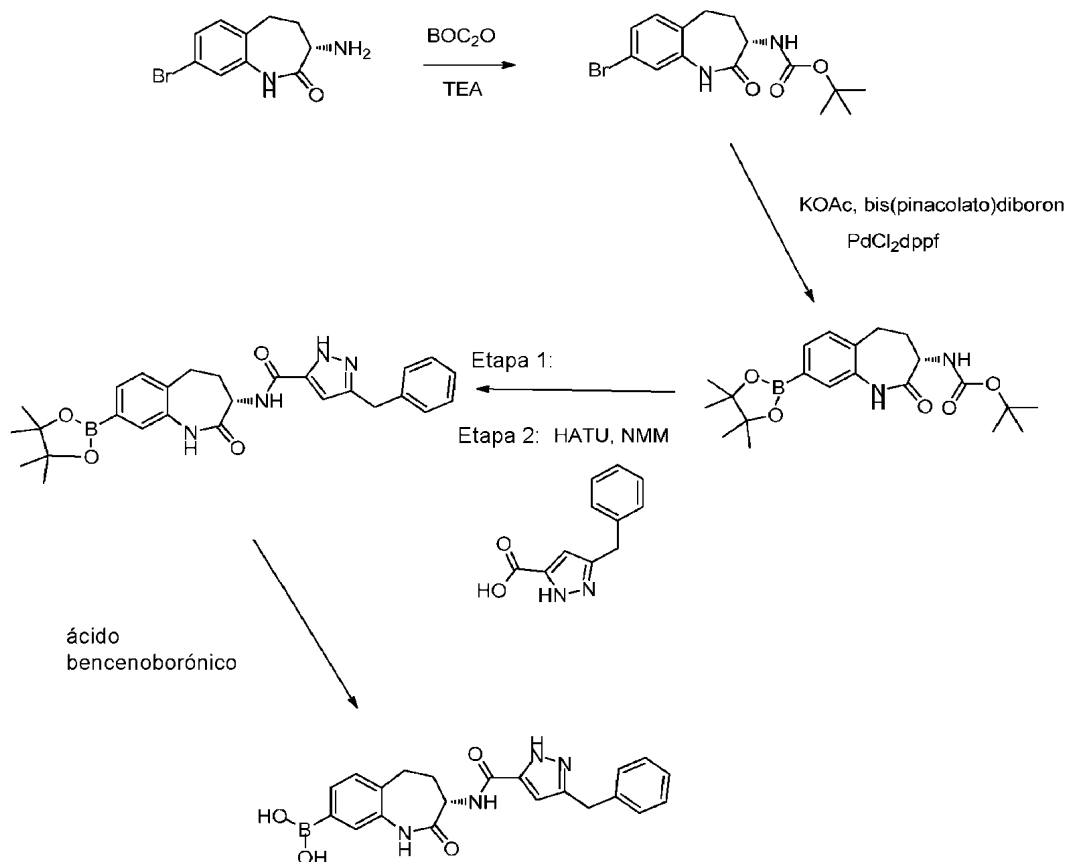
Ácido (S)-(3-(5-bencil-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamido)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-il)borónico



- 5 Se disolvió (S)-5-bencil-N-(2-oxo-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (65 mg, 0,133 mmol) en 2 ml de THF y después se añadió peryodato de sodio (28,5 mg, 0,133 mmol), seguido de HCl (1 N en H₂O, 0,041 ml, 1,334 mmol). La mezcla se mantuvo a ta durante 2 h. La mezcla se concentró después y el residuo se purificó por Isco Combiflash (2 %-10 % de MeOH/CH₂Cl₂, 10 % de NEt₃ en MeOH; columna RediSep de 40 g). Las fracciones recogidas que contenían el producto se combinaron y se concentraron dando el producto deseado como un aceite incoloro, que después se liofilizó dando un sólido blanco (36 mg, rendimiento del 67 %). RMN ¹H (400 MHz, MeOD-d₄) δ ppm 2,11 - 2,32 (m, 1 H) 2,57 - 2,74 (m, 1 H) 2,74 - 2,89 (m, 1 H) 2,97 (td, J=13,33, 7,96 Hz, 1 H) 4,12 - 4,22 (m, 2 H) 4,49 - 4,65 (m, 1 H) 6,98 - 7,17 (m, 1 H) 7,19 - 7,43 (m, 5 H) 7,51 - 7,66 (m, 1 H) 7,71 (s a, 1 H); EM (m/z): 406 (M+H⁺).
- 10

Ejemplo de referencia 17

- 15 Ácido (S)-(3-(3-bencil-1H-pirazol-5-carboxamido)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzor1azepin-8-il)borónico



- 20 A una mezcla de (S)-3-amino-8-bromo-4,5-dihidro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-ona (1,0 g, 3,92 mmol) en DCM (30 ml) se añadió TEA (0,820 ml, 5,88 mmol) y BOC₂O (0,956 ml, 4,12 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas y precipitó un sólido. Se añadió agua y la mezcla se agitó durante 5 minutos y el sólido se filtró y se secó dando 869 mg de (8-bromo-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)carbamato de (S)-terc-butilo como un sólido amarillo pálido. Las fases del filtrado se separaron y los extractos orgánicos se concentraron dando un sólido. El sólido se trituró en éter dietílico, se filtró y se secó dando 390 mg de sólido amarillo pálido. Rendimiento = 87 %.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 9,81 (s, 1H), 7,29 - 7,33 (m, 1H), 7,24 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,86 (dt, J = 12,0, 8,1 Hz, 1H), 2,56 - 2,72 (m, 2H), 2,19 (m, 1H), 2,06 (td, J = 12,3, 7,3 Hz, 1H), 1,34 (s, 9H); EM (m/z) 355/357 (patrón de fraccionamiento de bromo) ($\text{M}+\text{H}^+$).

Se burbujeó nitrógeno a través de una mezcla de (8-bromo-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)carbamato de (S)-terc-butilo (385 mg, 1,084 mmol), acetato de potasio (532 mg, 5,42 mmol) y bis(pinacolato)diboro (330 mg, 1,301 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) durante 5 min. Entonces se añadió aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (89 mg, 0,108 mmol) y la mezcla se calentó a 95 °C durante 2 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y acetato de etilo y se filtró a través de un tapón de Celite. Las fases de filtrado se separaron. Los extractos orgánicos se concentraron y se purificaron por Biotage (columna de sílice de 10 g, 10-50 % de E/H, 10 min; 70 %, 5 min) dando 344 mg de (2-oxo-8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)carbamato de (S)-terc-butilo como un sólido de color tostado con un rendimiento del 77 %. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 9,70 (s, 1H), 7,41 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,28 - 7,33 (m, 2H), 7,00 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,83 (dt, J = 11,9, 8,3 Hz, 1H), 2,68 (m, 2H), 2,18 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 1,34 (s, 9H), 1,30 (s, 12H); EM (m/z) 403,4 ($\text{M}+\text{H}^+$).

A una mezcla de (2-oxo-8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)carbamato de (S)-terc-butilo (70 mg, 0,174 mmol) en DCM (3 ml) se añadió HCl 4,0 M en dioxano (218 μl , 0,870 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días, se concentró para eliminar disolventes dando (S)-3-bencil-N-(2-oxo-8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-1H-pirazol-5-carboxamida que se usó como tal en la siguiente etapa. EM (m/z) 303,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

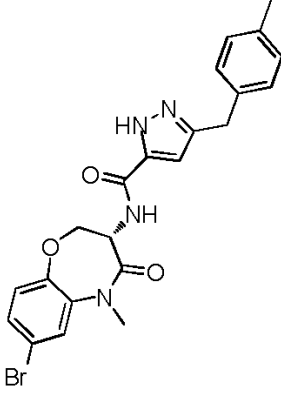
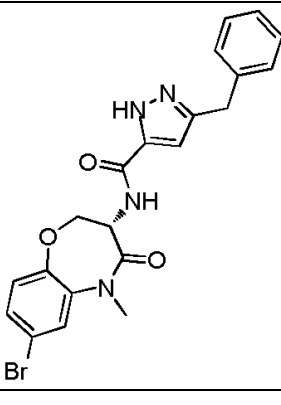
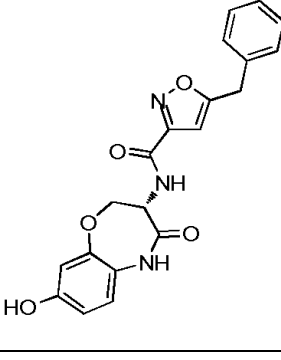
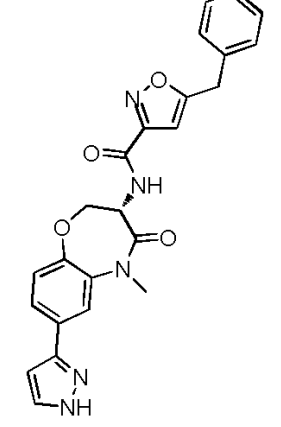
Una solución de ácido 3-bencil-1H-pirazol-5-carboxílico (38,7 mg, 0,191 mmol) y HATU (79 mg, 0,209 mmol) en CH_3CN (1 ml) y DMSO (0,3 ml) se agitó durante 40 minutos. Entonces se añadió a una mezcla de N-metilmorfolina (0,067 ml, 0,609 mmol) y (S)-3-amino-8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4,5-dihidro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-ona (de la etapa anterior) en CH_3CN (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. Se añadió agua (5 ml) lentamente mientras que se agitaba vigorosamente. Precipitó un sólido y se agitó durante 5 minutos, se filtró y se secó dando 60 mg de sólido marrón claro con un rendimiento del 70 %. RMN ^1H (MeOH- d_4) δ : 7,58 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,27 - 7,37 (m, 4H), 7,19 - 7,26 (m, 4H), 6,49 (s a, 1H), 4,54 (dd, J = 11,6, 8,1 Hz, 1H), 4,02 (s, 2H), 2,98 (td, J = 13,2, 8,0 Hz, 1H), 2,75 - 2,83 (m, 1H), 2,61 (m, 1H), 2,16 - 2,28 (m, 1H), 1,36 (s, 12H); EM (m/z) 487,5 ($\text{M}+\text{H}^+$).

A una solución de (S)-3-bencil-N-(2-oxo-8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-1H-pirazol-5-carboxamida (45 mg, 0,093 mmol) en THF (2 ml) se añadió ácido bencenoborónico, unido a polímero [5 eq, 0,46 mmol, 170 mg (suponiendo 2,6 mmol/g de carga), 2,6-3,2 mmol/g de carga] y HCl conc. (0,039 ml, 0,463 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La reacción no estuvo bastante completa, de manera que se añadió más ácido bencenoborónico, unido a polímero (50 mg), y la mezcla se agitó durante otras 4 horas, después se filtró para eliminar la resina y se concentró. Se añadió agua (3 ml) y se formó un sólido. El sólido se filtró y se purificó por cromatografía en columna (columna de sílice de 4 g; 50-100 % de acetato de etilo/hexanos, después 10 % de metanol/acetato de etilo) dando 9 mg de ácido (S)-(3-(3-bencil-1H-pirazol-5-carboxamido)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-il)borónico como un sólido blanquecino con un rendimiento del 33 %. RMN ^1H (MeOH- d_4) δ : 7,46 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,28 - 7,36 (m, 4H), 7,21 - 7,26 (m, 3H), 6,48 (s a, 1H), 4,56 (dd, J = 11,2, 8,0 Hz, 1H), 4,03 (s, 2H), 2,92 - 3,03 (m, 1H), 2,73 - 2,81 (m, 1H), 2,63 (s a, 1H), 2,20 (m, 1H); EM (m/z) 405,4 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Los siguientes compuestos y compuestos de referencia se prepararon mediante acoplamiento de la amina y el ácido apropiados usando el procedimiento indicado.

Ej.	Nombre	Estructura	RMN ^1H	EM ($\text{M}+\text{H}^+$) ⁺	Procedimiento
18	(S)-5-bencil-N-(7-bromo-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida		RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 8,88 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 7,24 - 7,40 (m, 5H), 7,19 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,85 (dt, J = 11,7, 7,9 Hz, 1H), 4,54 - 4,64 (m, 1H), 4,41 (dd, J = 9,9, 7,8 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,30 (s, 3H)	456/458	F

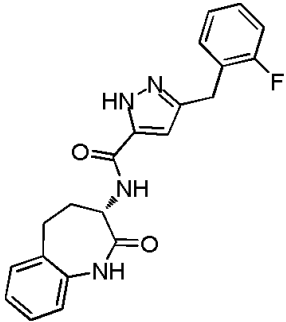
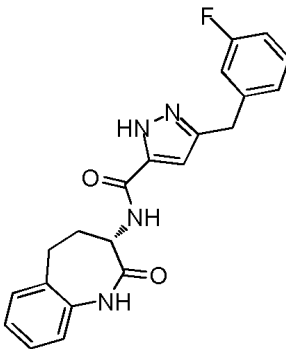
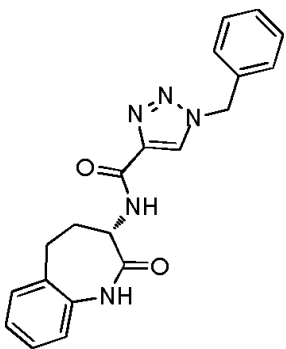
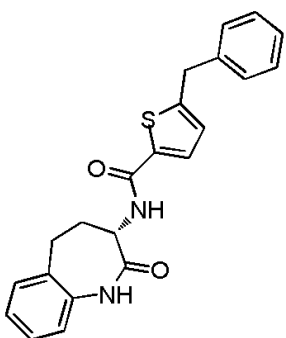
(continuación)

Ej.	Nombre	Estructura	RMN ¹ H	EM (M+H) ⁺	Procedimiento
19	(S)-N-(7-bromo-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-3-(4-metilbencil)-1H-pirazol-5-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 13,18 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,11 (s, 4H), 6,32 - 6,36 (m, 1H), 4,79 - 4,89 (m, 1H), 4,50 - 4,59 (m, 1H), 4,39 (dd, J = 9,7, 7,7 Hz, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,30 (s, 3H)	469/471	F
20	(S)-3-bencil-N-(7-bromo-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-pirazol-5-carboxamida		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,25 (s a, 1H), 7,24 - 7,42 (m, 6H), 7,17 - 7,23 (m, 2H), 7,08 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,14 (dt, J = 11,6, 7,6 Hz, 1H), 4,61 (dd, J = 9,7, 7,5 Hz, 1H), 4,31 (dd, J = 11,6, 9,9 Hz, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,39 (s, 3H)	455/457	F
21	(S)-5-bencil-N-(8-hidroxi-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 9,79 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 8,73 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,23 - 7,41 (m, 5H), 6,91 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,50 - 6,61 (m, 3H), 4,79 (dt, J = 11,1, 7,3 Hz, 1H), 4,47 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 4,38 (dd, J = 10,4, 7,1 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H)	380	F
22	(S)-5-bencil-N-(5-metil-4-oxo-7-(1H-pirazol-3-il)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 12,94 (s, 1H), 8,87 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 7,20 - 7,39 (m, 7H), 6,81 (m a, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,84 - 4,96 (m, 1H), 4,54 - 4,66 (m, 1H), 4,36 - 4,47 (m, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,36 (s, 3H)	444	F

(continuación)

Ej.	Nombre	Estructura	RMN ¹ H	EM (M+H) ⁺	Procedimiento
23	(S)-5-bencil-N-(5-metil-4-oxo-7-(1H-pirazol-1-il)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 8,90 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,73 - 7,80 (m, 2H), 7,24 - 7,39 (m, 6H), 6,56 - 6,60 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,91 (dt, J = 11,6, 8,0 Hz, 1H), 4,61 (dd, J = 11,6, 10,1 Hz, 1H), 4,44 (dd, J = 9,9, 7,8 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,38 (s, 3H)	444	F
24	(S)-5-bencil-N-(8-bromo-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 10,03 (s, 1H), 8,72 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,25 - 7,40 (m, 7H), 7,21 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,54 (s, 1H), 4,28 - 4,40 (m, 1H), 4,21 (s, 2H), 2,61 - 2,78 (m, 2H), 2,25 - 2,38 (m, 2H)	440/442	F
25	(S)-N-(8-bromo-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-3-(4-metilbencil)-1H-pirazol-5-carboxamida		RMN ¹ H (MeOH-d ₄) δ: 7,36 (dd, J = 8,0, 1,9 Hz, 1H), 7,23 - 7,31 (m, 2H), 7,06 - 7,16 (m, 4H), 6,45 (s, 1H), 4,55 (dd, J = 11,6, 8,1 Hz, 1H), 3,98 (s, 2H), 2,84 - 2,96 (m, 1H), 2,74 - 2,83 (m, 1H), 2,57 - 2,70 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,20 (m, 1H)	453/455	F
26	(S)-3-bencil-N-(8-bromo-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-1H-pirazol-5-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 13,15 (s, 1H), 10,06 (s, 1H), 7,93 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,16 - 7,39 (m, 8H), 6,36 (s, 1H), 4,28 - 4,39 (m, 1H), 3,98 (s, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,33 - 2,46 (m, 1H), 2,09 - 2,31 (m, 1H)	439/441	F

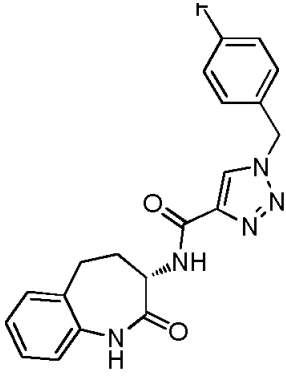
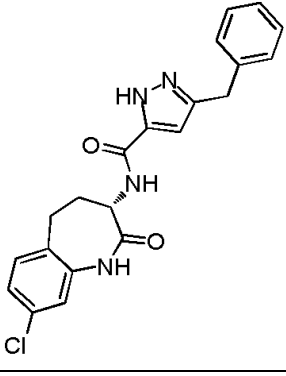
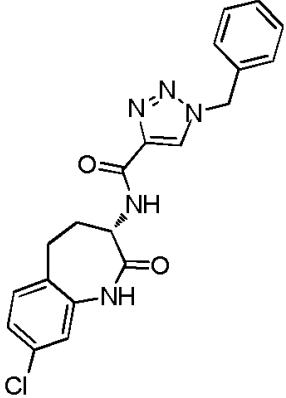
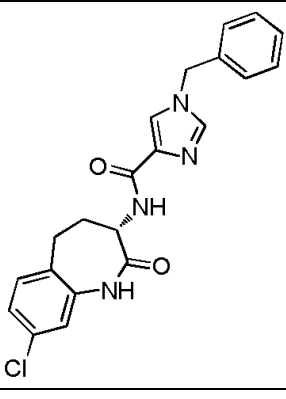
(continuación)

Ej.	Nombre	Estructura	RMN ¹ H	EM (M+H) ⁺	Procedimiento
27	(S)-3-(2-fluorobencil)-N-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-1H-pirazol-5-carboxamida		RMN ¹ H (MeOH-d ₄) δ: 7,18 - 7,36 (m, 6H), 7,04 - 7,16 (m, 3H), 6,45 (s, 1H), 4,56 (dd, J = 11,6, 8,1 Hz, 1H), 4,07 (s, 2H), 2,91 - 3,03 (m, 1H), 2,73 - 2,81 (m, 1H), 2,58 - 2,67 (m, 1H), 2,13 - 2,25 (m, 1H)	379	F
28	(S)-3-(3-fluorobencil)-N-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-1H-pirazol-5-carboxamida		RMN ¹ H (MeOH-d ₄) δ: 7,28 - 7,38 (m, 3H), 7,17 - 7,25 (m, 1H), 7,03 - 7,14 (m, 2H), 6,98 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 6,50 (s, 1H), 4,57 (dd, J = 11,5, 8,0 Hz, 1H), 4,06 (s, 2H), 2,90 - 3,03 (m, 1H), 2,73 - 2,81 (m, 1H), 2,60-2,71 (m, 1H), 2,15-2,25 (m, 1H)	379	F
29	(S)-1-bencil-N-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 9,97 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,35 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,23 - 7,45 (m, 7H), 7,11 - 7,21 (m, 1H), 7,04 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,37 (dt, J = 11,6, 8,0 Hz, 1H), 2,65 - 2,85 (m, 2H), 2,34 - 2,46 (m, 1H), 2,18 - 2,32 (m, 1H)	362	F
30	(S)-5-bencil-N-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)tiofeno-2-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 9,83 (s, 1H), 8,47 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,19 - 7,36 (m, 7H), 7,10 - 7,18 (m, 1H), 7,03 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 4,34 (m, 1H), 4,14 (s, 2H), 2,72 (m, 2H), 2,28 (m, 2H)	377	F

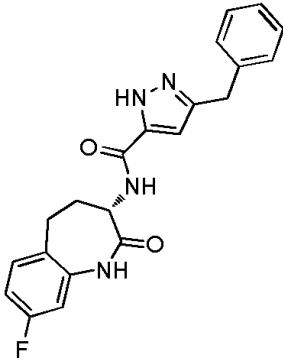
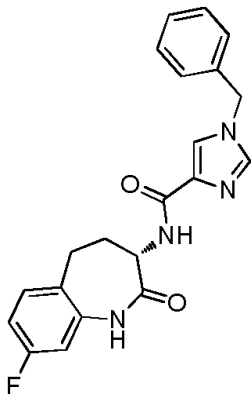
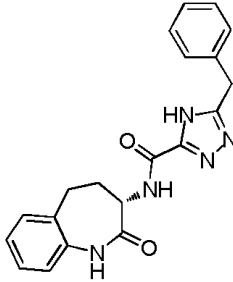
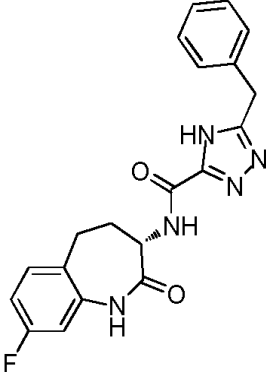
(continuación)

Ej.	Nombre	Estructura	RMN ¹ H	EM (M+H) ⁺	Procedimiento
31	(S)-5-bencil-N-(2-oxo-8-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 9,87 (s, 1H), 8,64 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,26 - 7,40 (m, 5H), 7,19 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,73 (dd, J = 8,3, 2,8 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,54 (s, 1H), 4,29 - 4,41 (m, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,96 - 4,12 (m, 2H), 2,78 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,60 - 2,71 (m, 2H), 2,52 (m, 4H), 2,21 - 2,35 (m, 2H), 1,69 (dt, J = 6,7, 3,2 Hz, 4H)	475	F
32	5-bencil-N-((3S)-2-oxo-8-((tetrahydrofuran-2-il)metoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 9,87 (s, 1H), 8,64 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,25 - 7,40 (m, 5H), 7,19 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,73 (dd, J = 8,3, 2,5 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,54 (s, 1H), 4,35 (dt, J = 11,2, 8,3 Hz, 1H), 4,21 (s, 2H), 4,10 - 4,18 (m, 1H), 3,83 - 4,00 (m, 2H), 3,74 - 3,83 (m, 1H), 3,63 - 3,72 (m, 1H), 2,65 (dd, J = 9,5, 5,7 Hz, 2H), 2,19 - 2,36 (m, 2H), 1,94 - 2,05 (m, 1H), 1,77 - 1,93 (m, 2H), 1,57 - 1,73 (m, 1H)	462	F
33	(S)-1-(4-metilbencil)-N-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida		RMN ¹ H (MeOH-d ₄) δ: 8,41 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,15 - 7,39 (m, 8H), 7,09 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,55 - 5,64 (m, 2H), 4,53 - 4,64 (m, 1H), 2,96 (dd, J = 13,4, 8,1 Hz, 1H), 2,73 - 2,84 (m, 1H), 2,57 - 2,71 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,19 - 2,29 (m, 1H)	376	F

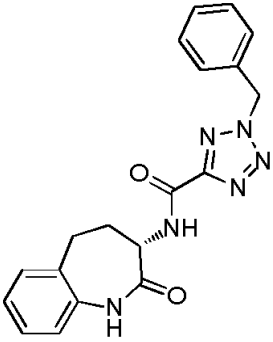
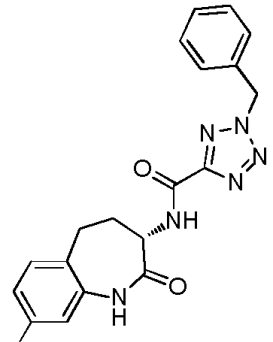
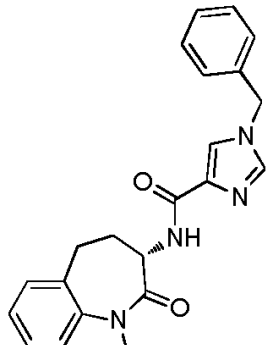
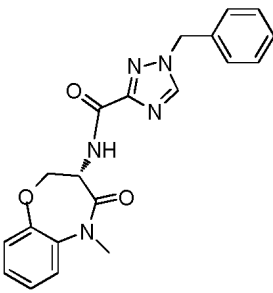
(continuación)

Ej.	Nombre	Estructura	RMN ¹ H	EM (M+H) ⁺	Procedimiento
34	(S)-1-(4-fluorobencil)-N-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-N)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida		RMN ¹ H (MeOH-d ₄) δ: 8,40 - 8,46 (m, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,38 - 7,45 (m, 2H), 7,28 - 7,36 (m, 2H), 7,19 - 7,24 (m, 1H), 7,07 - 7,17 (m, 3H), 5,64 (s, 2H), 4,53 - 4,62 (m, 1H), 2,91 - 3,04 (m, 1H), 2,75 - 2,82 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,24 (m, 1H)	380	F
35	(S)-3-bencil-N-(8-cloro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-1H-pirazol-5-carboxamida		RMN ¹ H (MeOH-d ₄) δ: 7,27 - 7,36 (m, 4H), 7,17 - 7,27 (m, 4H), 7,13 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,55 (dd, J = 11,5, 8,0 Hz, 1H), 4,03 (s, 2H), 2,91 (dd, J = 13,8, 8,0 Hz, 1H), 2,73 - 2,85 (m, 1H), 2,59 - 2,70 (m, 1H), 2,21 (m, 1H)	395/397	F
36	(S)-1-bencil-N-(8-cloro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 7,95 (s, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,36 - 7,46 (m, 3H), 7,26 - 7,33 (m, 2H), 7,14 - 7,26 (m, 2H), 7,06 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 5,56 (s, 2H), 4,71 (dt, J = 11,2, 7,7 Hz, 1H), 2,91 - 3,03 (m, 1H), 2,66 - 2,85 (m, 2H), 2,14 (td, J = 11,8, 7,5 Hz, 1H)	396/398	F
37	(S)-1-bencil-N-(8-cloro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-1H-imidazol-4-carboxamida		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 7,92 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,50 - 7,60 (m, 2H), 7,32 - 7,46 (m, 3H), 7,19 (m, 4H), 7,05 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,70 (dt, J = 11,1, 7,7 Hz, 1H), 2,89 - 3,04 (m, 1H), 2,59 - 2,86 (m, 2H), 2,01 - 2,20 (m, 1H)	395/397	F

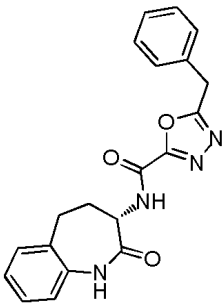
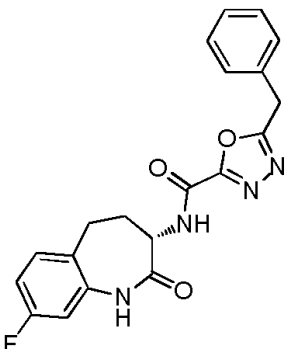
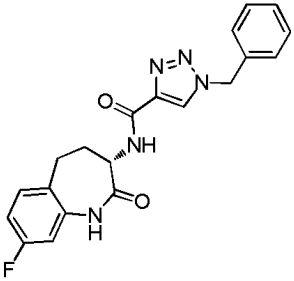
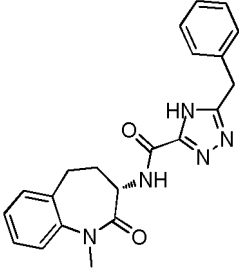
(continuación)

Ej.	Nombre	Estructura	RMN ¹ H	EM (M+H) ⁺	Procedimiento
38	(S)-3-bencil-N-(8-fluoro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-1H-pirazol-5-carboxamida		RMN ¹ H (MeOH-d ₄) δ: 7,29 - 7,40 (m, 3H), 7,18 - 7,27 (m, 3H), 6,95 (td, J = 8,5, 2,7 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 9,5, 2,7 Hz, 1H), 6,49 (s a, 1H), 4,56 (dd, J = 11,6, 8,1 Hz, 1H), 4,03 (s, 2H), 2,90 (td, J = 13,5, 8,0 Hz, 1H), 2,78 (dd, J = 13,6, 7,1 Hz, 1H), 2,62 (s a, 1H), 2,12 - 2,27 (m, 1H)	379	F
39	(S)-1-bencil-N-(8-fluoro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-1H-imidazol-4-carboxamida		RMN ¹ H (MeOH-d ₄) δ: 7,78 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,26 - 7,42 (m, 6H), 6,95 (td, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 9,6, 2,5 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,55 (dd, J = 11,6, 8,1 Hz, 1H), 2,86 - 2,97 (m, 1H), 2,75 - 2,83 (m, 1H), 2,57 - 2,69 (m, 1H), 2,18 (td, J = 12,0, 7,3 Hz, 1H)	379	F
40	(S)-5-bencil-N-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (MeOH-d ₄) δ: 7,18 - 7,48 (m, 8H), 7,10 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,58 (m, 1H), 4,17 (s, 2H), 2,97 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,23 (m, 1H)	362	F
41	(S)-5-bencil-N-(8-fluoro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (MeOH-d ₄) δ: 7,22 - 7,40 (m, 6H), 6,96 (td, J = 8,5, 2,7 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 9,6, 2,5 Hz, 1H), 4,58 (dd, J = 11,5, 8,0 Hz, 1H), 4,18 (s, 2H), 2,86 - 2,98 (m, 1H), 2,75 - 2,85 (m, 1H), 2,57 - 2,72 (m, 1H), 2,14 - 2,27 (m, 1H)	380	F

(continuación)

Ej.	Nombre	Estructura	RMN ¹ H	EM (M+H) ⁺	Procedimiento
42	(S)-2-bencil-N-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-2H-tetrazol-5-carboxamida		RMN ¹ H (MeOH-d ₄) δ: 7,36 - 7,54 (m, 5H), 7,28 - 7,36 (m, 2H), 7,17 - 7,27 (m, 1H), 7,10 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,95 (s, 2H), 4,60 (dd, J = 11,6, 8,1 Hz, 1H), 2,98 (td, J = 13,4, 8,1 Hz, 1H), 2,79 (dd, J = 13,3, 6,9 Hz, 1H), 2,57 - 2,72 (m, 1H), 2,24 - 2,37 (m, 1H)	363	F
43	(S)-2-bencil-N-(8-fluoro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-2H-tetrazol-5-carboxamida		RMN ¹ H (MeOH-d ₄) δ: 7,38 - 7,47 (m, 5H), 7,34 (dd, J = 8,3, 6,3 Hz, 1H), 6,96 (td, J = 8,5, 2,8 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 9,5, 2,7 Hz, 1H), 5,95 (s, 2H), 4,61 (dd, J = 11,6, 8,1 Hz, 1H), 2,88 - 2,99 (m, 1H), 2,76 - 2,85 (m, 1H), 2,56 - 2,68 (m, 1H), 2,23 - 2,36 (m, 1H)	381	F
44	(S)-1-bencil-N-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-1H-imidazol-4-carboxamida		RMN ¹ H (MeOH-d ₄) δ: 7,77 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,23 - 7,44 (m, 9H), 5,25 (s, 2H), 4,51 (dd, J = 11,4, 7,8 Hz, 1H), 3,41 (s, 3H), 2,89 (td, J = 13,4, 7,8 Hz, 1H), 2,73 (dd, J = 13,5, 6,7 Hz, 1H), 2,54 (tt, J = 13,1, 7,3 Hz, 1H), 2,09 - 2,20 (m, 1H)	375	F
45	(S)-1-bencil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (MeOH-d ₄) δ: 8,58 (s, 1H), 7,42 - 7,48 (m, 1H), 7,28 - 7,42 (m, 7H), 7,20 - 7,27 (m, 1H), 5,49 (s, 2H), 5,02 (dd, J = 11,4, 7,6 Hz, 1H), 4,61 (dd, J = 9,9, 7,6 Hz, 1H), 4,43 (dd, J = 11,4, 9,9 Hz, 1H), 3,42 (s, 3H)	378	H

(continuación)

Ej.	Nombre	Estructura	RMN ¹ H	EM (M+H) ⁺	Procedimiento
46	(S)-5-bencil-N-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida		RMN ¹ H (MeOH-d ₄) δ: 7,27 - 7,41 (m, 7H), 7,16 - 7,24 (m, 1H), 7,10 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,53 (dd, J = 11,7, 8,2 Hz, 1H), 4,34 (s, 2H), 2,91 - 3,05 (m, 1H), 2,80 (dt, J = 14,0, 7,1 Hz, 1H), 2,52 - 2,66 (m, 1H), 2,25 - 2,38 (m, 1H)	363	H
47	(S)-5-bencil-N-(8-fluoro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida		RMN ¹ H (MeOH-d ₄) δ: 7,27 - 7,40 (m, 6H), 6,96 (td, J = 8,5, 2,7 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 9,6, 2,5 Hz, 1H), 4,54 (dd, J = 11,9, 8,1 Hz, 1H), 4,34 (s, 2H), 2,90 (dd, J = 13,4, 7,8 Hz, 1H), 2,76 - 2,83 (m, 1H), 2,522,64 (m, 1H), 2,26 - 2,37 (m, 1H)	381	H
48	(S)-1-bencil-N-(8-fluoro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 10,07 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,39 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,29 - 7,42 (m, 6H), 7,00 (td, J = 8,5, 2,7 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 9,9, 2,5 Hz, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,38 (dt, J = 11,6, 8,0 Hz, 1H), 2,63 - 2,80 (m, 2H), 2,21 - 2,47 (m, 2H)	380	H
49	(S)-5-bencil-N-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (MeOH-d ₄) δ: 7,22 - 7,45 (m, 10H), 4,54 (dd, J = 11,6, 7,8 Hz, 1H), 4,14 - 4,20 (m, 2H), 3,42 (s, 3H), 2,84 - 2,96 (m, 1H), 2,70 - 2,78 (m, 1H), 2,50 - 2,63 (m, 1H), 2,12 - 2,24 (m, 1H)	376	H

(continuación)

Ej.	Nombre	Estructura	RMN ¹ H	EM (M+H) ⁺	Procedimiento
50	(S)-1-bencil-N-(8-fluoro-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-1H-imidazol-4-carboxamida		RMN ¹ H (MeOH-d ₄) δ: 7,78 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,25 - 7,44 (m, 6H), 7,19 (dd, J = 9,9, 2,5 Hz, 1H), 6,96 - 7,08 (m, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,51 (dd, J = 11,4, 7,8 Hz, 1H), 3,40 (s, 3H), 2,72 - 2,91 (m, 2H), 2,45 - 2,59 (m, 1H), 2,07 - 2,21 (m, 1H)	393	A
51	(S)-1-bencil-N-(8-fluoro-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (MeOH-d ₄) δ: 8,57 (s, 1H), 7,31 - 7,42 (m, 6H), 7,20 (dd, J = 9,9, 2,8 Hz, 1H), 7,03 (td, J = 8,4, 2,7 Hz, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,54 (dd, J = 11,5, 8,0 Hz, 1H), 3,41 (s, 3H), 2,71 - 2,89 (m, 2H), 2,49 - 2,62 (m, 1H), 2,13 - 2,24 (m, 1H)	394	A
52	(S)-5-bencil-N-(8-fluoro-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (MeOH-d ₄) δ: 7,25 - 7,39 (m, 6H), 7,20 (dd, J = 9,9, 2,5 Hz, 1H), 7,03 (td, J = 8,4, 2,7 Hz, 1H), 4,54 (dd, J = 11,4, 7,8 Hz, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,41 (s, 3H), 2,71 - 2,91 (m, 2H), 2,48 - 2,62 (m, 1H), 2,12 - 2,24 (m, 1H)	394	A
53	(S)-1-bencil-N-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (MeOH-d ₄) δ: 8,57 (s, 1H), 7,32 - 7,44 (m, 8H), 7,24 - 7,31 (m, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,54 (dd, J = 11,4, 7,8 Hz, 1H), 3,42 (s, 3H), 2,83 - 2,93 (m, 1H), 2,68 - 2,79 (m, 1H), 2,49 - 2,63 (m, 1H), 2,12 - 2,25 (m, 1H)	376	A

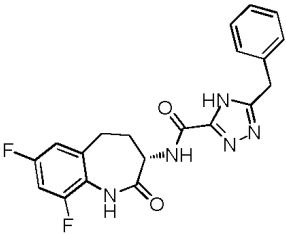
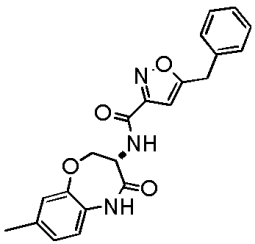
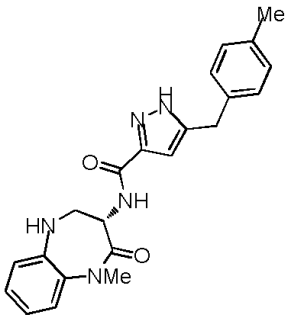
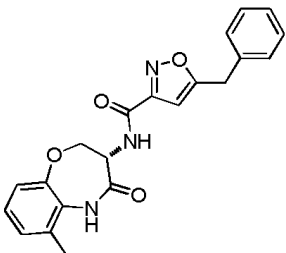
(continuación)

Ej.	Nombre	Estructura	RMN ¹ H	EM (M+H) ⁺	Procedimiento
54	(S)-5-bencil-N-(8-cloro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (MeOH-d ₄) δ: 7,24 - 7,37 (m, 7H), 7,22 (dd, J = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,57 (dd, J = 11,6, 8,1 Hz, 1H), 4,17 (s, 2H), 2,87 - 3,00 (m, 1H), 2,75 - 2,84 (m, 1H), 2,59-2,70 (m, 1H), 2,16 - 2,29 (m, 1H)	396/398	H
55	(S)-N-(8-cloro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-5-(4-fluorobencil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (MeOH-d ₄) δ: 7,26 - 7,40 (m, 4H), 7,19 - 7,26 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,01 - 7,11 (m, 2H), 4,57 (dd, J = 11,4, 8,1 Hz, 1H), 4,16 (s, 2H), 2,86 - 3,01 (m, 1H), 2,75 - 2,85 (m, 1H), 2,58 - 2,73 (m, 1H), 2,14 - 2,30 (m, 1H)	414/416	H
56	(S)-N-(8-cloro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-5-(3-fluorobencil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (MeOH-d ₄) δ: 7,31 - 7,39 (m, 2H), 7,22 (dd, J = 8,1, 2,3 Hz, 1H), 6,96 - 7,16 (m, 4H), 4,57 (dd, J = 11,6, 8,1 Hz, 1H), 4,19 (s, 2H), 2,93 (td, J = 13,3, 8,0 Hz, 1H), 2,80 (dd, J = 13,9, 6,8 Hz, 1H), 2,582,71 (m, 1H), 2,19 - 2,29 (m, 1H)	414/416	H
57	(S)-N-(8-cloro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-5-(4-metilbencil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (MeOH-d ₄) δ: 7,33 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 7,12 - 7,19 (m, 5H), 4,57 (dd, J = 11,6, 8,1 Hz, 1H), 4,12 (s, 2H), 2,87 - 2,99 (m, 1H), 2,76 - 2,84 (m, 1H), 2,57 - 2,71 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,17 - 2,28 (m, 1H)	410/412	H

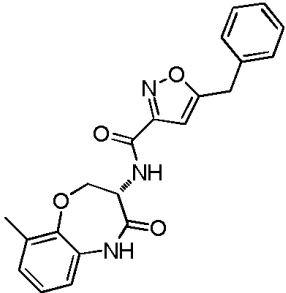
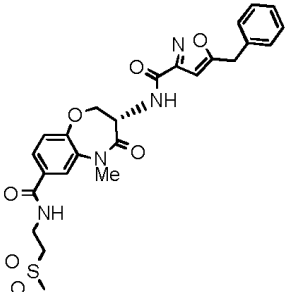
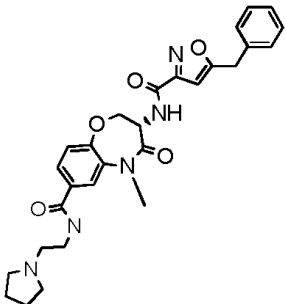
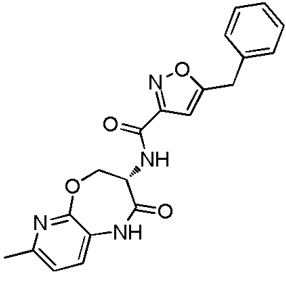
(continuación)

Ej.	Nombre	Estructura	RMN ¹ H	EM (M+H) ⁺	Procedimiento
58	(S)-N-(8-fluoro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-5-(4-fluorobencil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (MeOH-d ₄) δ: 7,27 - 7,44 (m, 3H), 7,02 - 7,15 (m, 2H), 6,96 (td, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 6,82 - 6,90 (m, 1H), 4,58 (dd, J = 11,6, 8,1 Hz, 1H), 4,16 (s, 2H), 2,86 - 2,99 (m, 1H), 2,79 (dd, J = 13,6, 7,1 Hz, 1H), 2,59 - 2,73 (m, 1H), 2,13 - 2,27 (m, 1H)	398	H
59	(S)-N-(8-fluoro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-5-(4-metilbencil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (MeOH-d ₄) δ: 7,34 (dd, J = 8,3, 6,3 Hz, 1H), 7,10 - 7,23 (m, 6H), 6,96 (td, J = 8,5, 2,7 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 9,5, 2,7 Hz, 1H), 4,58 (dd, J = 11,6, 8,1 Hz, 1H), 4,12 (s, 2H), 2,92 (td, J = 13,5, 7,8 Hz, 1H), 2,79 (dd, J = 13,9, 6,8 Hz, 1H), 2,58 - 2,70 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,14-2,26 (m, 1H)	394	H
60	(S)-N-(8-fluoro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-5-(3-fluorobencil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (MeOH-d ₄) δ: 7,28 - 7,41 (m, 2H), 6,93 - 7,18 (m, 4H), 6,81 - 6,92 (m, 1H), 4,58 (dd, J = 11,4, 8,1 Hz, 1H), 4,19 (s, 2H), 2,90 (dd, J = 13,3, 7,7 Hz, 1H), 2,73 - 2,85 (m, 1H), 2,58 - 2,72 (m, 1H), 2,15 - 2,29 (m, 1H)	398	H
61	(S)-5-bencil-N-(4-oxo-7-(trifluorometil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida		N22077-36-A1: RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 10,36 (s, 1H), 8,92 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 7,25 - 7,38 (m, 6H), 6,59 (s, 1H), 4,86 (ddd, J = 9,5, 8,0, 5,6 Hz, 1H), 4,44 - 4,57 (m, 2H), 4,23 (s, 2H).	431,9	F

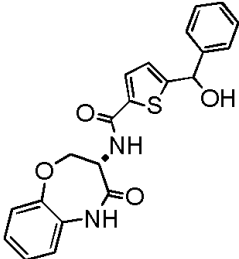
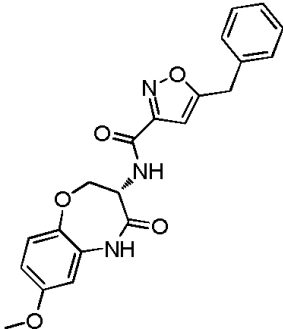
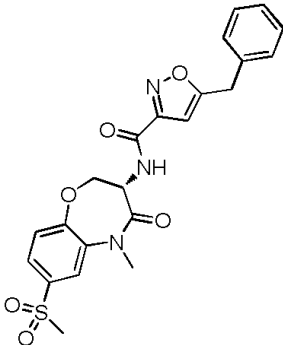
(continuación)

Ej.	Nombre	Estructura	RMN ¹ H	EM (M+H) ⁺	Procedimiento
62	(S)-5-bencil-N-(7,9-difluoro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) 5 ppm 13,75 - 15,37 (m, 1H), 9,97 (s, 1H), 8,06 - 8,97 (m, 1H), 6,93 - 7,69 (m, 6H), 4,24 - 4,59 (m, 1H), 4,14 (s a, 2H), 2,68 - 2,95 (m, 2H), 2,32 - 2,46 (m, 1H), 2,25 (s a, 1H)	398	H
63	(S)-5-bencil-N-(8-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 10,01 (s, 1H), 8,79 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,26 - 7,39 (m, 5H), 6,94 - 7,02 (m, 3H), 6,57 (s, 1H), 4,75 - 4,83 (m, 1H), 4,45 - 4,52 (m, 1H), 4,36 - 4,42 (m, 1H), 4,23 (s, 2H), 2,27 (s, 3H).	377,9	F
64	(S)-N-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)-5-(4-metilbencil)-1H-pirazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz): 5 = 13,16 (s, 1 H), 7,91 (d, >7,6 Hz, 1 H), 7,29 (d, J=7,6 Hz, 1 H), 6,88 - 7,20 (m, 8 H), 6,34 (s, 1 H), 5,39 (d, J=5,3 Hz, 1 H), 4,46 - 4,87 (m, 1 H), 3,93 (s, 2 H), 3,37 - 3,49 (m, 1 H), 2,66 - 2,76 (m, 3 H), 2,26 ppm (s, 3H)	390	F
65	(S)-5-bencil-N-(6-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 9,70 (s, 1H), 8,73 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,24 - 7,39 (m, 5H), 7,01 - 7,15 (m, 3H), 6,56 (s, 1H), 4,78 (dt, J = 11,4, 8,1 Hz, 1H), 4,54 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 4,40 (dd, J = 10,1, 8,1 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 2,27 (s, 3H).	377,9	F

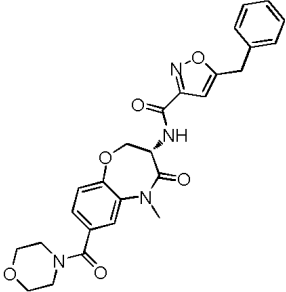
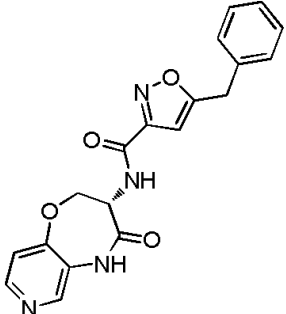
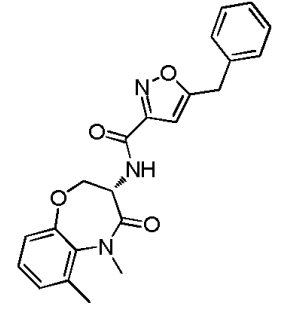
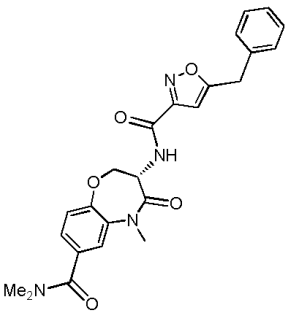
(continuación)

Ej.	Nombre	Estructura	RMN ¹ H	EM (M+H) ⁺	Procedimiento
66	(S)-5-bencil-N-(9-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 10,02 (s, 1H), 8,84 (d, 1H), 7,25 - 7,39 (m, 5H), 7,02 - 7,08 (m, 2H), 6,91 - 6,96 (m, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,78 (dt, J = 11,1, 7,9 Hz, 1H), 4,44 - 4,58 (m, 2H), 4,23 (s, 2H), 2,25 (s, 3H).	378,2	F
67	(S)-3-(5-bencilisoxazol-3-carboxamido)-5-metil-N-(2-(metilsulfonyl)etil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 8,89 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,84 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,26 - 7,38 (m, 6H), 6,54 (s, 1H), 4,85 (dt, J = 11,9, 7,8 Hz, 1H), 4,60 - 4,68 (m, 1H), 4,44 (dd, J = 9,7, 7,7 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,65 - 3,73 (m, 2H), 3,39 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,05 (s, 3H).	526,9	F
68	(S)-3-(5-bencilisoxazol-3-carboxamido)-5-metil-4-oxo-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 8,88 (d, 1H), 8,52 - 8,59 (m, 1H), 7,91 - 7,95 (m, 1H), 7,75 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,25 - 7,40 (m, 6H), 6,55 (s, 1H), 4,85 (dt, J = 11,6, 7,8 Hz, 1H), 4,58 - 4,67 (m, 1H), 4,43 (dd, J = 9,9, 7,6 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,37 - 3,46 (m, 2H), 2,56 - 2,64 (m, 2H), 1,69 (t, J = 3,3 Hz, 4H).	518,0	F
69	(S)-5-bencil-N-(7-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-b][1,4]oxazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 10,18 (s, 1H), 8,89 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,26 - 7,39 (m, 5H), 7,01 - 7,07 (m, 1H), 6,59 (s, 1H), 4,77 - 4,86 (m, 1H), 4,43 - 4,52 (m, 2H), 4,24 (s, 2H), 2,35 (s, 3H).	379,2	F

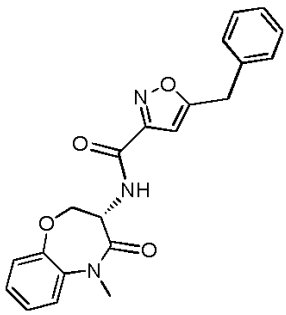
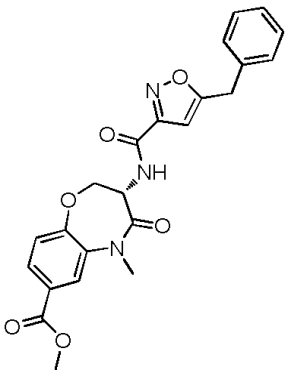
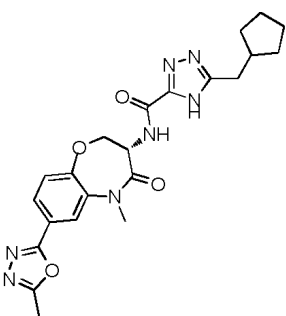
(continuación)

Ej.	Nombre	Estructura	RMN ¹ H	EM (M+H) ⁺	Procedimiento
70	5-(hidroxi(fenil)metil)-N-((S)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)tiofeno-2-carboxamida		RMN ¹ H (600 MHz, DMSO-d ₆) δ: 10,06 (s, 1 H), 8,62 (d, J=8,69 Hz, 1 H), 7,31 - 7,37 (m, 2 H), 7,23 - 7,29 (m, 1 H), 7,08 - 7,18 (m, 4 H), 6,87 - 6,95 (m, 1 H), 6,40 (s a, 1 H), 5,92 (s a, 1 H), 4,81 (dt, J= 10,39, 8,03 Hz, 1 H), 4,45 (td, J=10,67, 4,72 Hz, 1 H), 4,35 - 4,42 (m, 1 H).	395,1	F
71	(S)-5-bencil-N-(7-metoxi-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida		H NMR (DMSO-d ₆) δ: 10,06 (s, 1H), 8,85 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,26 - 7,39 (m, 5H), 7,08 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,71 (dd, J = 8,8, 3,0 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,81 (dt, J = 11,2, 7,7 Hz, 1H), 4,35 - 4,50 (m, 2H), 4,23 (s, 2H), 3,73 (s, 3H).	394,2	F
72	(S)-5-bencil-N-(5-metil-7-(metilsulfonil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 8,94 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,26 - 7,38 (m, 5H), 6,55 (s, 1H), 4,89 (dt, J = 11,6, 7,8 Hz, 1H), 4,66 - 4,72 (m, 1H), 4,50 (dd, J = 9,9, 7,6 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), [456,1].	456,1	F

(continuación)

Ej.	Nombre	Estructura	RMN ¹ H	EM (M+H) ⁺	Procedimiento
73	(S)-5-bencil-N-(5-metil-7-(morfolin-4-carbonil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 7,75 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,31 - 7,39 (m, 6H), 7,22 - 7,25 (m, 2H), 6,32 (s, 1H), 5,06 (dt, J = 11,2, 7,2 Hz, 1H), 4,75 (dd, J = 9,7, 7,2 Hz, 1H), 4,31 (dd, J = 11,1, 10,1 Hz, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,75 (s a, 8H), 3,46 (s, 3H).	491,2	F
74	(S)-5-bencil-N-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[4,3-b][1,4]oxazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 10,42 (s, 1H), 8,88 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,12 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,24 - 7,40 (m, 5H), 7,02 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 4,82 (td, J = 8,0, 3,3 Hz, 1H), 4,40 - 4,52 (m, 2H), 4,24 (s, 2H).	365,2	F
75	(S)-5-bencil-N-(5,6-dimetil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 8,77 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,19 - 7,38 (m, 7H), 7,08 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,74 - 4,82 (m, 1H), 4,47 (dd, J = 11,1, 10,1 Hz, 1H), 4,27 (dd, J = 10,0, 8,0 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,32 (s, 3H)	392,1	F
76	(S)-3-(5-bencilisoxazol-3-carboxamido)-N,N,5-trimetil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 8,86 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,24 - 7,39 (m, 7H), 6,55 (s, 1H), 4,88 (dt, J = 11,4, 7,9 Hz, 1H), 4,57 - 4,65 (m, 1H), 4,44 (dd, J = 10,0, 7,7 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,98 (d, J = 13,6 Hz, 6H).	449,2	F

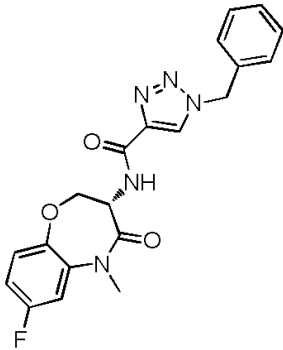
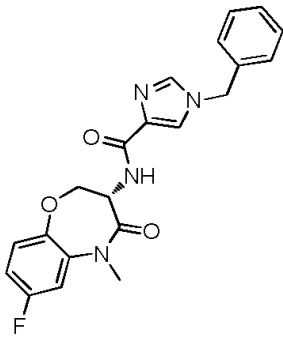
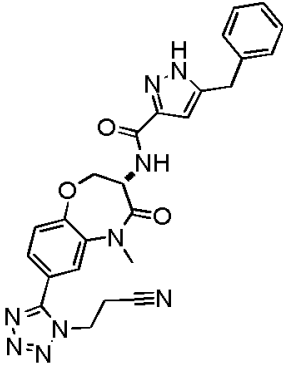
(continuación)

Ej.	Nombre	Estructura	RMN ¹ H	EM (M+H) ⁺	Procedimiento
77	(S)-5-bencil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 8,85 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,25 - 7,38 (m, 7H), 7,20 - 7,25 (m, 1H), 6,54 (s, 1H), 4,83 (dt, J = 11,6, 8,0 Hz, 1H), 4,58 (dd, J = 11,6, 9,9 Hz, 1H), 4,39 (dd, J = 9,9, 7,8 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,30 (s, 3H)	378,3	F
78	(S)-metil 3-(5-bencilisoxazol-3-carboxamido)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-carboxilato		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 8,90 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,27 - 7,39 (m, 6H), 6,55 (s, 1H), 4,87 (dt, J = 11,7, 7,8 Hz, 1H), 4,66 (dd, J = 11,6, 9,9 Hz, 1H), 4,47 (dd, J = 9,9, 7,6 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,88 (s, 3H).	436,4	F
79	S)-5-(ciclopentilmetil)-N-(5-metil-7-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ = 8,66 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 7,22 - 7,44 (m, 6 H), 7,07 - 7,17 (m, 1 H), 6,96 - 7,06 (m, 2 H), 6,55 (s, 1 H), 5,32 (d, J=4,5 Hz, 1 H), 4,65 (dt, J=11,7, 7,0 Hz, 1 H), 4,22 (s, 2 H), 3,47 - 3,69 (m, 2 H), 3,33 ppm (s, 3 H)	452	H

(continuación)

Ej.	Nombre	Estructura	RMN ¹ H	EM (M+H) ⁺	Procedimiento
80	(S)-5-bencil-N-(5-metil-4-oxo-7-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ 8,33 - 8,57 (m, 1H), 8,04 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,91 (dt, J = 11,6, 7,6 Hz, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,51 (dd, J = 9,7, 7,5 Hz, 1H), 3,39 (s, 3H), 2,72 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,18 - 2,31 (m, 1H), 1,40 - 1,80 (m, 5H), 1,07 - 1,31 (m, 3H)	462,2	F
81	(S)-5-bencil-N-(7-fluoro-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 13,22 (s a, 1H), 8,11 (s a, 1H), 7,47 (dd, J = 9,9, 2,8 Hz, 1H), 7,19 - 7,34 (m, 6H), 7,09 - 7,16 (m, 1H), 6,37 (s a, 1H), 4,84 (dt, J = 11,5, 8,0 Hz, 1H), 4,47 - 4,56 (m, 1H), 4,35 - 4,42 (m, 1H), 3,98 (s a, 2H), 3,30 (s, 3H).	395,2	F
82	(S)-N-(7-fluoro-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-(4-metilbencil)-1H-pirazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 13,18 (s a, 1H), 8,09 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 9,9, 3,0 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 9,0, 5,7 Hz, 1H), 7,09 - 7,15 (m, 5H), 6,34 (s a, 1H), 4,84 (dt, J = 11,4, 8,1 Hz, 1H), 4,46 - 4,56 (m, 1H), 4,35 - 4,42 (m, 1H), 3,93 (s a, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,26 (s, 3H).	409,3	F

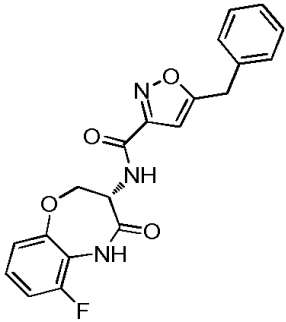
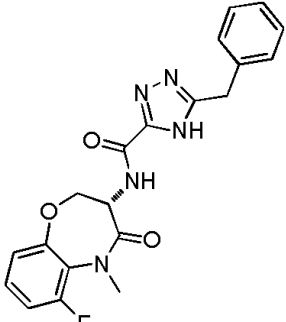
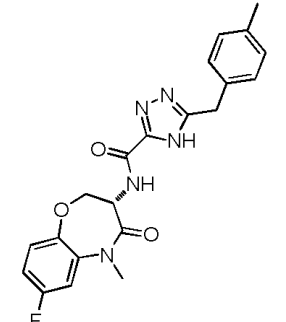
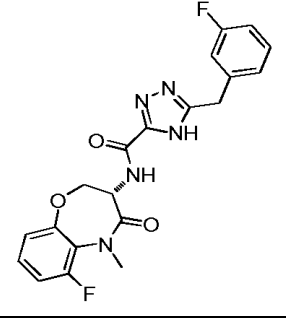
(continuación)

Ej.	Nombre	Estructura	RMN ¹ H	EM (M+H) ⁺	Procedimiento
83	(S)-1-bencil-N-(7-fluoro-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 8,69 (s, 1H), 8,61 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 9,9, 3,0 Hz, 1H), 7,32 - 7,41 (m, 5H), 7,27 (dd, J = 9,0, 5,7 Hz, 1H), 7,13 (td, J = 8,5, 3,0 Hz, 1H), 5,66 (s, 2H), 4,88 (dt, J = 11,6, 7,9 Hz, 1H), 4,60 (dd, J = 11,5, 10,0 Hz, 1H), 4,40 (dd, J = 9,9, 7,8 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H).	396,2	F
84	(S)-1-bencil-N-(7-fluoro-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-imidazol-4-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 8,01 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 9,7, 2,9 Hz, 1H), 7,25 - 7,39 (m, 6H), 7,13 (td, J = 8,5, 2,9 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,83 (dt, J = 11,3, 7,9 Hz, 1H), 4,37 - 4,50 (m, 2H), 3,31 (s, 3H).	395,3	F
85	(S)-5-bencil-N-(7-(1-(2-cianoetil)-1H-tetrazol-5-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₃) δ: 13,23 (s a, 1H), 8,11 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,28 - 7,34 (m, 2H), 7,19 - 7,26 (m, 3H), 6,38 (s, 1H), 4,95 (dt, J = 11,6, 7,6 Hz, 1H), 4,74 - 4,88 (m, 2H), 4,59 - 4,67 (m, 1H), 4,48 - 4,54 (m, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,24 (t, J = 6,3 Hz, 2H).	498,4	F

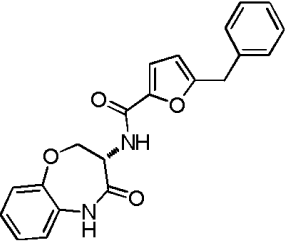
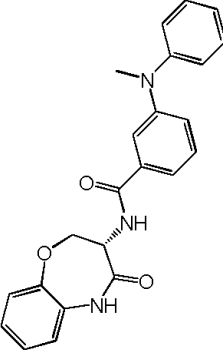
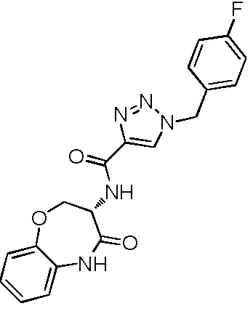
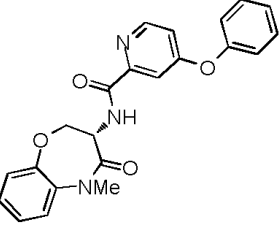
(continuación)

Ej.	Nombre	Estructura	RMN ¹ H	EM (M+H) ⁺	Procedimiento
86	(S)-1-bencil-N-(5-metil-4-oxo-7-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-imidazol-4-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 12,66 (s a, 1H), 8,02 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,28 - 7,41 (m, 6H), 5,23 (s, 2H), 4,86 (dt, J = 11,6, 7,7 Hz, 1H), 4,53 - 4,60 (m, 1H), 4,43 - 4,49 (m, 1H), 3,36 (s, 3H).	377,3	A
87	(S)-5-bencil-N-(7-fluoro-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 14,38 (s a, 1H), 8,45 (s a, 1H), 7,48 (dd, J = 9,9, 3,0 Hz, 1H), 7,22 - 7,36 (m, 6H), 7,14 (td, J = 8,5, 2,9 Hz, 1H), 5,76 (s, 1H), 4,81 - 4,90 (m, 1H), 4,60 (t, J = 10,5 Hz, 1H), 4,40 (dd, J = 9,7, 7,7 Hz, 1H), 4,13 (s a, 2H), 3,31 (s, 3H).	396,2	A
88	(S)-5-bencil-N-(6-fluoro-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 8,91 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,26 - 7,43 (m, 7H), 7,13 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,88 (dt, J = 11,6, 7,9 Hz, 1H), 4,61 (dd, J = 11,4, 10,1 Hz, 1H), 4,41 (dd, J = 10,0, 7,7 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,22 (d, 2H).	396,3	F
89	(S)-1-bencil-N-(6-fluoro-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-imidazol-4-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 8,02 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,24 - 7,43 (m, 7H), 7,14 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,87 (dt, J = 11,4, 7,8 Hz, 1H), 4,49 - 4,57 (m, 1H), 4,40 (dd, J = 10,0, 7,7 Hz, 1H), 3,23 (d, 3H).	395,3	F

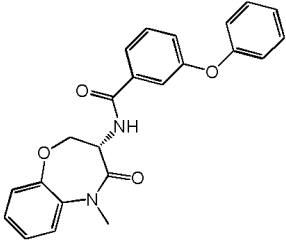
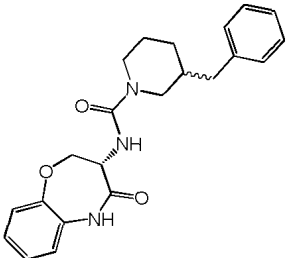
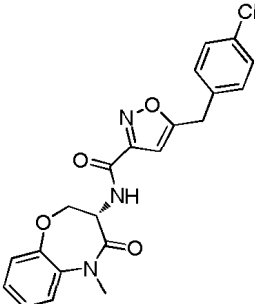
(continuación)

Ej.	Nombre	Estructura	RMN ¹ H	EM (M+H) ⁺	Procedimiento
90	(S)-5-bencil-N-(6-fluoro-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 10,08 (s, 1H), 8,84 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,12 - 7,39 (m, 7H), 7,06 (d, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,87 (dt, J = 11,3, 7,7 Hz, 1H), 4,62 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 4,48 (dd, J = 10,2, 7,5 Hz, 1H), 4,21 - 4,26 (m, 2H).	382,3	F
91	(S)-5-bencil-N-(6-fluoro-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 14,48 (s a, 1H), 8,52 (s a, 1H), 7,21 - 7,45 (m, 7H), 7,14 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,89 (dt, J = 11,5, 7,8 Hz, 1H), 4,58 - 4,70 (m, 1H), 4,41 (dd, J = 9,9, 7,8 Hz, 1H), 4,12 (s, 2H), 2,3 (d, J = 2,3 Hz, 3H).	396,3	H
92	(S)-N-(7-fluoro-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-(4-metilbencil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 14,31 (s, 1H), 8,41 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 9,9, 3,0 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 9,0, 5,7 Hz, 1H), 7,07 - 7,20 (m, 5H), 4,85 (dt, J = 11,3, 7,9 Hz, 1H), 4,54 - 4,70 (m, 1H), 4,40 (dd, J = 9,9, 7,8 Hz, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,31 (s, 3H).	410,2	H
93	(S)-N-(6-fluoro-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-(3-fluorobencil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 8,50 (s a, 1H), 7,25 - 7,44 (m, 3H), 7,06 - 7,17 (m, 4H), 4,89 (dt, J = 11,6, 7,8 Hz, 1H), 4,64 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 4,42 (dd, J = 9,9, 7,8 Hz, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,23 (d, 3H).	414,2	H

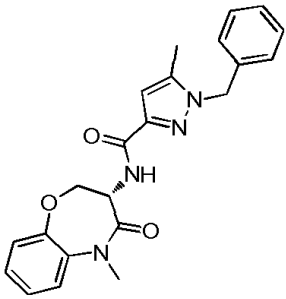
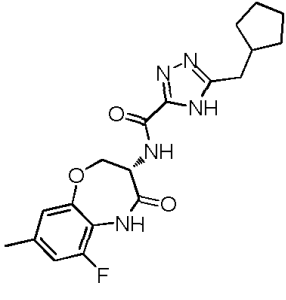
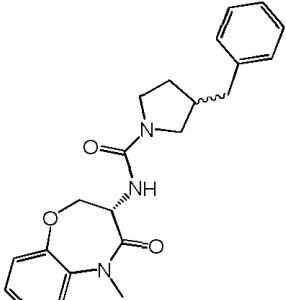
(continuación)

Ej.	Nombre	Estructura	RMN ¹ H	EM (M+H) ⁺	Procedimiento
94	(S)-5-bencil-N-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)furan-2-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 10,10 (s, 1H), 8,39 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,30 - 7,38 (m, 2H), 7,22 - 7,30 (m, 3H), 7,09 - 7,18 (m, 5H), 6,30 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 4,76 - 4,86 (m, 1H), 4,44 - 4,53 (m, 1H), 4,35 - 4,42 (m, 1H), 4,06 (s, 2H)	363	F
95	(S)-3-(metil(fenil)amino)-N-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)benzamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 10,07 (s, 1H), 8,64 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,27 - 7,49 (m, 5H), 7,09 - 7,21 (m, 5H), 6,97 - 7,08 (m, 3H), 4,88 (dt, J = 10,7, 7,7 Hz, 1H), 4,47 - 4,56 (m, 1H), 4,37 - 4,45 (m, 1H), 3,30 (s, 3H)	388	F
96	(S)-1-(4-fluorobencil)-N-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 10,15 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,60 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 8,4, 5,6 Hz, 2H), 7,23 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 7,14 (s, 4H), 5,66 (s, 2H), 4,84 (dt, J = 10,5, 7,3 Hz, 1H), 4,49 - 4,58 (m, 1H), 4,39 - 4,47 (m, 1H)	382	F
97	(S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,89 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,34 - 7,44 (m, 2H), 7,12 - 7,26 (m, 5H), 7,01 - 7,10 (m, 2H), 6,93 (dd, J = 5,7, 2,7 Hz, 1H), 5,05 (dt, J = 11,3, 7,4 Hz, 1H), 4,72 (dd, J = 9,7, 7,5 Hz, 1H), 4,29 (dd, J = 11,1, 9,9 Hz, 1H), 3,42 (s, 3H)	390	A

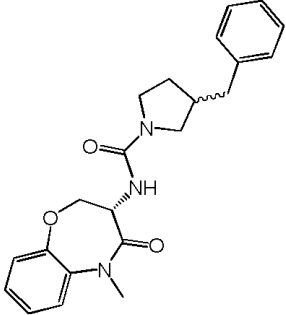
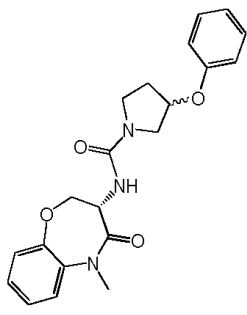
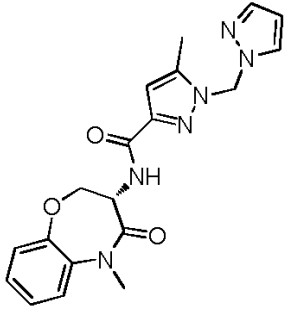
(continuación)

Ej.	Nombre	Estructura	RMN ¹ H	EM (M+H) ⁺	Procedimiento
98	(S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-3-fenoxi benzamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 8,75 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,46 - 7,56 (m, 3H), 7,38 - 7,46 (m, 2H), 7,13 - 7,37 (m, 5H), 7,04 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,91 (dt, J = 11,7, 8,2 Hz, 1H), 4,51 - 4,60 (m, 1H), 4,40 (dd, J = 9,8, 7,8 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H)	389	F
99	3-bencil-N-((S)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)piperidin-1-carboxamida	 (Mezcla de diaestereómeros)	RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 9,93 (s, 1H), 7,02 - 7,34 (m, 9H), 6,56 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,54 (dt, J = 10,8, 7,9 Hz, 1H), 4,23 - 4,44 (m, 2H), 3,69 - 3,93 (m, 2H), 2,64 - 2,85 (m, 1H), 2,53 - 2,60 (m, 1H), 2,34 - 2,48 (m, 2H), 1,51 - 1,72 (m, 3H), 1,17 - 1,40 (m, 1H), 0,99 - 1,17 (m, 1H)	380	D
100	(S)-5-(4-clorobencil)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 8,88 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,38 - 7,45 (m, 2H), 7,19 - 7,38 (m, 5H), 6,56 (s, 1H), 4,84 (dt, J = 11,5, 8,0 Hz, 1H), 4,53 - 4,63 (m, 1H), 4,40 (dd, J = 9,8, 7,8 Hz, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,31 (s, 3H)	412	F

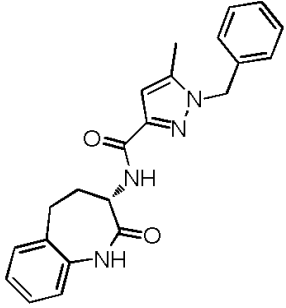
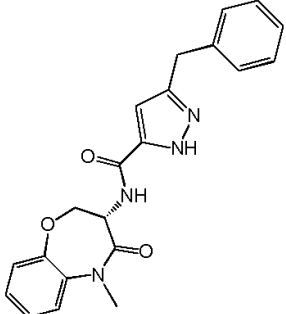
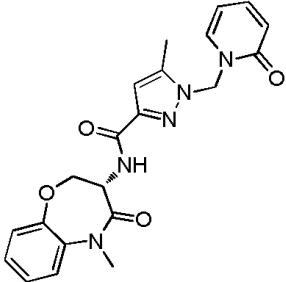
(continuación)

Ej.	Nombre	Estructura	RMN ¹ H	EM (M+H) ⁺	Procedimiento
101	(S)-1-bencil-5-metil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 8,07 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 7,7, 1,9 Hz, 1H), 7,26 - 7,40 (m, 5H), 7,21 - 7,26 (m, 1H), 7,13 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 6,49 (s, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,84 (dt, J = 11,5, 7,8 Hz, 1H), 4,50 - 4,60 (m, 1H), 4,41 (dd, J = 9,7, 7,7 Hz, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,22 (s, 3H)	391	F
102	(S)-5-(ciclopentilmetil)-N-(6-fluoro-8-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 14,17 (s a, 1H), 10,03 (s, 1H), 8,34 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,86 (dt, J = 11,0, 7,6 Hz, 1H), 4,60 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 4,47 (dd, J = 9,9, 7,4 Hz, 1H), 2,74 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,20 - 2,30 (m, 1H), 1,46 - 1,76 (m, 6H), 1,14 - 1,28 (m, 2H)	388,3	F
103	3-bencil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)pirrolidin-1-carboxamida	 Diaestereoisómero individual. La estereoquímica absoluta en C3 de pirrolidina es desconocida.	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 7,27 - 7,34 (m, 4H), 7,15 - 7,26 (m, 5H), 5,24 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,88 (dt, J = 11,2, 7,0 Hz, 1H), 4,63 (dd, J = 9,7, 7,5 Hz, 1H), 4,16 (dd, J = 11,2, 9,7 Hz, 1H), 3,44 - 3,55 (m, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,27 - 3,36 (m, 1H), 3,01 - 3,09 (m, 1H), 2,71 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 2,44 - 2,54 (m, 1H), 1,96 - 2,06 (m, 1H), 1,61 - 1,71 (m, 1H)	380	D

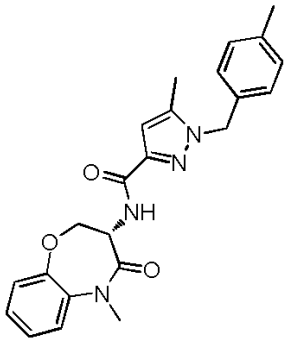
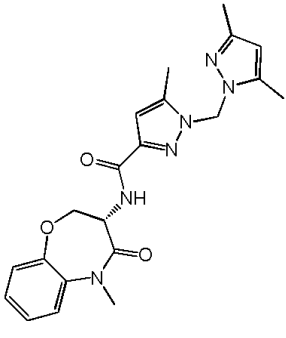
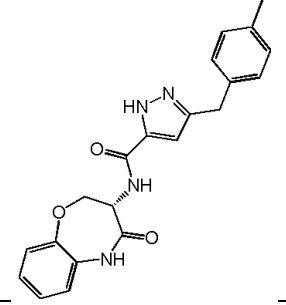
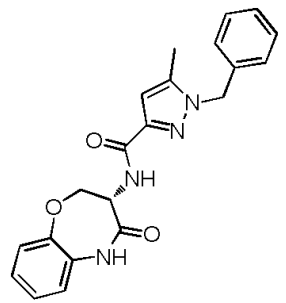
(continuación)

Ej.	Nombre	Estructura	RMN ¹ H	EM (M+H) ⁺	Procedimiento
104	3-bencil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)pirrolidin-1-carboxamida	 Diaestereoisómero individual. La estereoquímica absoluta en C3 de pirrolidina es desconocida.	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ : 7,27 - 7,34 (m, 4H), 7,15 - 7,26 (m, 5H), 5,27 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,87 (dt, J = 11,2, 7,0 Hz, 1H), 4,64 (dd, J = 9,7, 7,5 Hz, 1H), 4,17 (dd, J = 11,2, 9,7 Hz, 1H), 3,46 - 3,57 (m, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,30 (td, J = 9,1, 7,3 Hz, 1H), 3,04 (dd, J = 9,6, 7,8 Hz, 1H), 2,67 - 2,74 (m, 2H), 2,43 - 2,56 (m, 1H), 1,94 - 2,06 (m, 1H), 1,60 - 1,72 (m, 1H)	380	D
105	N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-3-fenoxi pirrolidin-1-carboxamida	 (Mezcla de diaestereómeros)	RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ : 7,44 - 7,50 (m, 1H), 7,18 - 7,33 (m, 5H), 6,90 - 6,99 (m, 3H), 6,38 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 5,03 (s a, 1H), 4,54 - 4,66 (m, 1H), 4,36 - 4,45 (m, 1H), 4,30 - 4,22 (m, 1H), 3,37 - 3,62 (m, 4H), 3,30 y 3,28 (dos s, 3H), 2,03 - 2,19 (m, 2H)	382	D
106	(S)-1-((1H-pirazol-1-il)metil)-5-metil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ : 8,08 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 7,5, 1,8 Hz, 1H), 7,26 - 7,36 (m, J = 14,7, 7,4, 7,4, 1,9 Hz, 2H), 7,22 - 7,26 (m, 1H), 6,41 - 6,47 (m, 3H), 6,30 - 6,35 (m, 1H), 4,83 (dt, J = 11,4, 8,0 Hz, 1H), 4,48 - 4,57 (m, 1H), 4,41 (dd, J = 9,9, 7,7 Hz, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,46 (s, 3H)	381	F

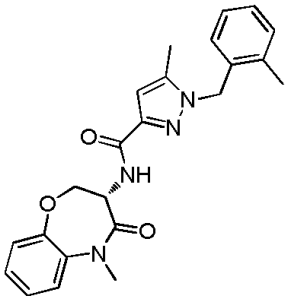
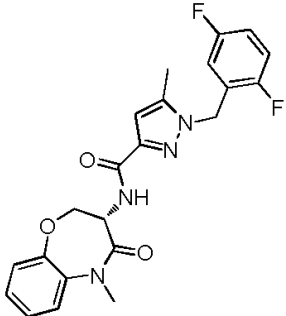
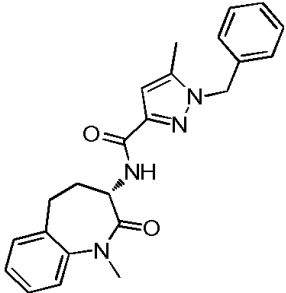
(continuación)

Ej.	Nombre	Estructura	RMN ¹ H	EM (M+H) ⁺	Procedimiento
107	(S)-1-bencil-5-metil-N-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 10,00 (s, 1H), 7,88 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,25 - 7,41 (m, 5H), 7,09 - 7,22 (m, 3H), 7,04 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,34 (dt, J = 11,5, 7,8 Hz, 1H), 2,64 - 2,85 (m, 2H), 2,37 - 2,49 (m, 1H), 2,13 - 2,30 (m, 4H)	375	F
108	(S)-3-bencil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-pirazol-5-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 13,22 (s a, 1H), 8,11 (s a, 1H), 7,50 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,18 - 7,36 (m, 8H), 6,41 (s a, 1H), 4,83 (dt, J = 11,4, 7,8 Hz, 1H), 4,51 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 4,35 - 4,42 (m, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,31 (s, 3H)	377	F
109	(S)-5-metil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-N)-1-((2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-1H-pirazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 8,07 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 6,9, 1,6 Hz, 1H), 7,44 - 7,53 (m, 2H), 7,21 - 7,36 (m, 3H), 6,40 - 6,47 (m, 2H), 6,33 (td, J = 6,8, 1,3 Hz, 1H), 6,14 (s, 2H), 4,83 (dt, J = 11,4, 8,0 Hz, 1H), 4,46 - 4,56 (m, 1H), 4,41 (dd, J = 9,8, 7,8 Hz, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,47 (s, 3H)	408	F

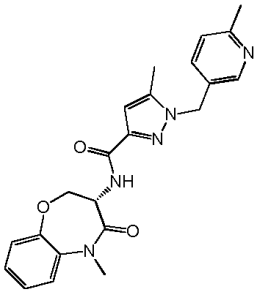
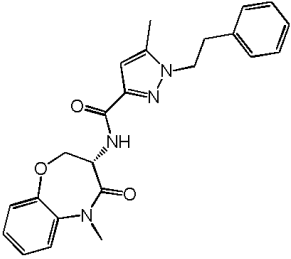
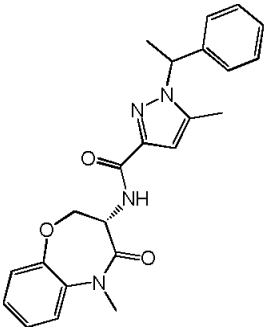
(continuación)

Ej.	Nombre	Estructura	RMN ¹ H	EM (M+H) ⁺	Procedimiento
110	(S)-5-metil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-N)-1-(4-metilbencil)-1H-pirazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 8,06 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,21 - 7,37 (m, 3H), 7,17 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,03 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,47 (s, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,84 (dt, J = 11,5, 7,9 Hz, 1H), 4,55 (dd, J = 11,4, 9,9 Hz, 1H), 4,41 (dd, J = 9,8, 7,8 Hz, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,21 (s, 3H)	405	F
111	(S)-1-((3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)metil)-5-metil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 8,01 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 7,7, 1,9 Hz, 1H), 7,22 - 7,36 (m, 3H), 6,43 (s, 1H), 6,24 (s, 2H), 5,86 (s, 1H), 4,81 (dt, J = 11,3, 7,8 Hz, 1H), 4,37 - 4,55 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,48 (s, 6H), 2,07 (s, 3H)	409	F
112	(S)-3-(4-metilbencil)-N-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-pirazol-5-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 13,18 (s a, 1H), 10,13 (s, 1H), 8,10 (s a, 1H), 7,02 - 7,27 (m, 8H), 6,37 (s a, 1H), 4,72 - 4,87 (m, 1H), 4,34 - 4,53 (m, 2H), 3,93 (s a, 2H), 2,27 (s, 3H)	377	F
113	(S)-1-bencil-5-metil-N-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 10,15 (s, 1H), 8,09 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,27 - 7,42 (m, 3H), 7,09 - 7,19 (m, 6H), 6,52 (s, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,81 (dt, J = 10,4, 7,2 Hz, 1H), 4,40 - 4,53 (m, 2H), 2,23 (s, 3H)	377	F

(continuación)

Ej.	Nombre	Estructura	RMN ¹ H	EM (M+H) ⁺	Procedimiento
114	(S)-5-metil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1-(2-metilbencil)-1H-pirazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 8,02 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,07 - 7,38 (m, 6H), 6,53 (s, 1H), 6,40 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,83 (dt, J = 11,5, 7,8 Hz, 1H), 4,46 - 4,57 (m, 1H), 4,41 (dd, J = 9,9, 7,7 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,19 (s, 3H)	405	F
115	(S)-1-(2,5-difluorobencil)-5-metil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 8,05 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 7,7, 1,9 Hz, 1H), 7,21 - 7,38 (m, 5H), 6,76 (ddd, J = 8,8, 5,6, 3,1 Hz, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,43 (s, 2H), 4,83 (dt, J = 11,4, 8,0 Hz, 1H), 4,48 - 4,57 (m, 1H), 4,40 (dd, J = 9,8, 7,8 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,28 (s, 3H)	427	F
116	(S)-1-bencil-5-metil-N-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 7,89 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,23 - 7,42 (m, 7H), 7,12 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 6,46 (s, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,34 (dt, J = 11,5, 7,8 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,63 - 2,80 (m, 2H), 2,35 (tt, J = 12,8, 7,4 Hz, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,06 - 2,20 (m, 1H)	389	F

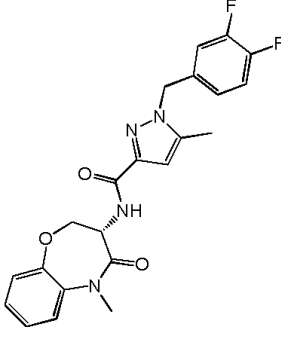
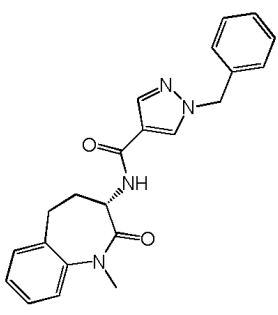
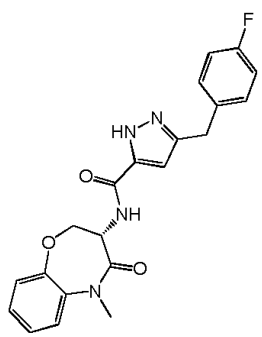
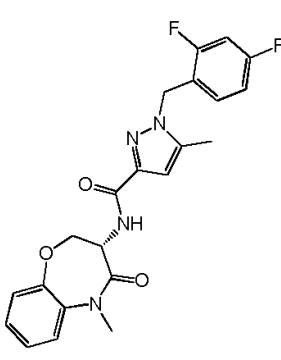
(continuación)

Ej.	Nombre	Estructura	RMN ¹ H	EM (M+H) ⁺	Procedimiento
117	(S)-5-metil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1-((6-metilpiridin-3-il)metil)-1H-pirazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 8,47 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,44 - 7,53 (m, 2H), 7,21 - 7,36 (m, 3H), 6,49 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,84 (dt, J = 11,4, 7,8 Hz, 1H), 4,53 (dd, J = 11,5, 10,0 Hz, 1H), 4,40 (dd, J = 9,8, 7,8 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,28 (s, 3H)	406	F
118	(S)-5-metil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepm-3-il)-1-fenetil-1H-pirazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 8,04 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,20 - 7,37 (m, 6H), 7,13 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 6,34 (s, 1H), 4,85 (dt, J = 11,4, 8,0 Hz, 1H), 4,51 - 4,60 (m, 1H), 4,43 (dd, J = 9,7, 7,7 Hz, 1H), 4,29 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,08 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,97 (s, 3H)	405	F
119	5-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1-(1-feniletil)-1H-pirazol-3-carboxamida	 (Mezcla de diaestereómeros)	RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 8,07 (dd, J = 7,9, 2,4 Hz, 1H), 7,48 - 7,54 (m, 1H), 7,23 - 7,39 (m, 6H), 7,17 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,46 (s, 1H), 5,68 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 4,81 - 4,91 (m, 1H), 4,57 (ddd, J = 11,4, 9,9, 4,3 Hz, 1H), 4,45 (dd, J = 9,8, 7,8 Hz, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,85 (dd, J = 6,8, 3,8 Hz, 3H, en realidad dos dobletes de diaestereómeros)	405	F

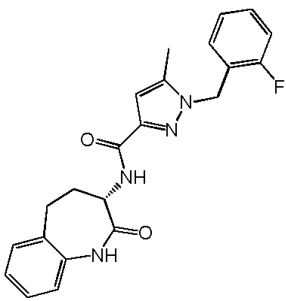
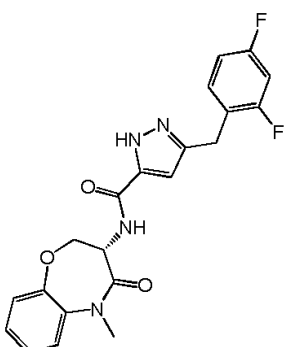
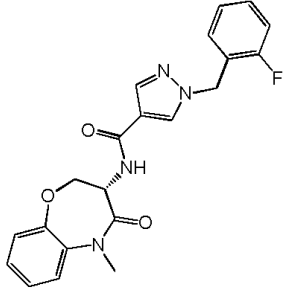
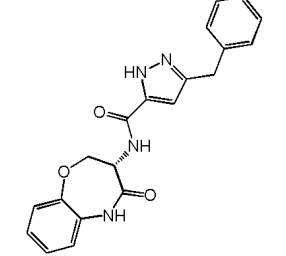
(continuación)

Ej.	Nombre	Estructura	RMN ¹ H	EM (M+H) ⁺	Procedimiento
120	(S)-5-metil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1-((2-metilpirimidin-5-il)metil)-1H-pirazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 8,60 (s, 2H), 8,08 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 7,7, 1,9 Hz, 1H), 7,20 - 7,36 (m, 3H), 6,47 (s, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,83 (dt, J = 11,5, 7,9 Hz, 1H), 4,54 (dd, J = 11,4, 9,9 Hz, 1H), 4,40 (dd, J = 9,8, 7,8 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,32 (s, 3H)	407	F
121	(S)-1-(3,5-difluorobencil)-5-metil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 8,11 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,17 - 7,37 (m, 4H), 6,78 - 6,88 (m, 2H), 6,51 (s, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,84 (dt, J = 11,5, 7,9 Hz, 1H), 4,55 (dd, J = 11,4, 9,9 Hz, 1H), 4,41 (dd, J = 9,8, 7,8 Hz, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,24 (s, 3H)	427	v
122	(S)-1-(2-fluorobencil)-5-metil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 8,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 7,7, 1,9 Hz, 1H), 7,15 - 7,44 (m, 6H), 6,93 (td, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,83 (dt, J = 11,5, 7,8 Hz, 1H), 4,48 - 4,58 (m, 1H), 4,40 (dd, J = 9,8, 7,8 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,26 (s, 3H)	409	F

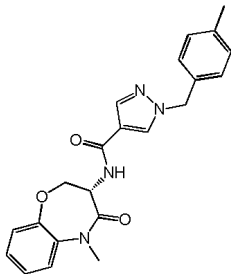
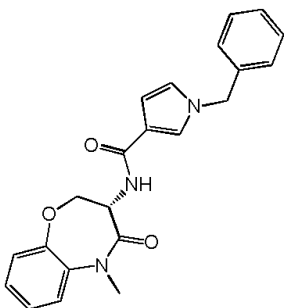
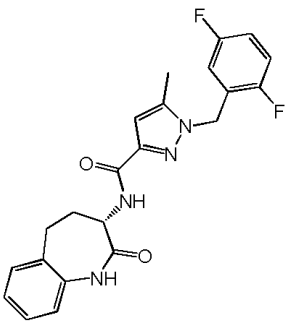
(continuación)

Ej.	Nombre	Estructura	RMN ¹ H	EM (M+H) ⁺	Procedimiento
123	(S)-1-(3,4-difluorobencil)-5-metil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-N)-1H-pirazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 8,09 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,39 - 7,52 (m, 2H), 7,20 - 7,37 (m, 4H), 6,96 (ddd, J = 6,1, 4,0, 2,0 Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,84 (dt, J = 11,5, 7,9 Hz, 1H), 4,50 - 4,59 (m, 1H), 4,41 (dd, J = 9,8, 7,8 Hz, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,24 (s, 3H)	427	F
124	(S)-1-bencil-N-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 8,28 (s, 1H), 8,25 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,20 - 7,43 (m, 9H), 5,35 (s, 2H), 4,37 (dt, J = 11,2, 8,4 Hz, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,66 - 2,74 (m, 2H), 2,12 - 2,23 (m, 2H)	375	F
125	(S)-3-(4-fluorobencil)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-pirazol-5-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 13,23 (s a, 1H), 8,09 (s a, 1H), 7,50 (dd, J = 7,5, 1,8 Hz, 1H), 7,20 - 7,37 (m, 5H), 7,10 - 7,18 (m, 2H), 6,37 (s a, 1H), 4,83 (dt, J = 11,3, 8,0 Hz, 1H), 4,50 (t, J = 11,0 Hz, 1H), 4,39 (dd, J = 9,7, 7,9 Hz, 1H), 3,98 (s a, 2H), 3,31 (s, 3H)	395	F
126	(S)-1-(2,4-difluorobencil)-5-metil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 8,02 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,20 - 7,37 (m, 4H), 7,00 - 7,15 (m, 2H), 6,49 (s, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,83 (dt, J = 11,5, 7,8 Hz, 1H), 4,48 - 4,56 (m, 1H), 4,40 (dd, J = 9,8, 7,8 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,27 (s, 3H)	427	F

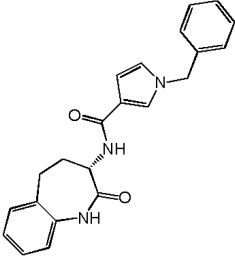
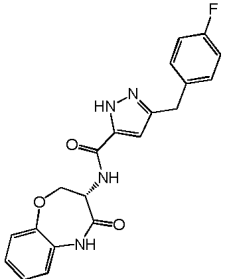
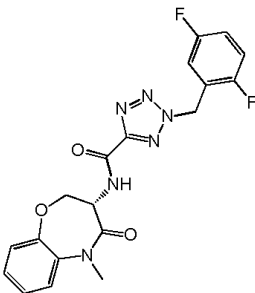
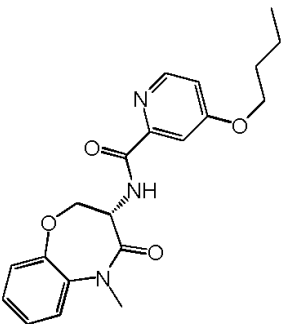
(continuación)

Ej.	Nombre	Estructura	RMN ¹ H	EM (M+H) ⁺	Procedimiento
127	(S)-1-(2-fluorobencil)-5-metil-N-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 9,99 (s a, 1H), 7,78 - 7,94 (m, 1H), 7,11 - 7,48 (m, 6H), 6,88 - 7,10 (m, 2H), 6,50 (s a, 1H), 5,43 (s a, 2H), 4,25 - 4,42 (m, 1H), 2,64 - 2,85 (m, 2H), 2,38 - 2,61 (m, 4H), 2,05 - 2,22 (m, 1H)	393	F
128	(S)-3-(2,4-difluorobencil)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][l,4]oxazepin-3-N)-1H-pirazol-5-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 8,22 (s a, 1H), 7,50 (dd, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,19 - 7,40 (m, 5H), 7,06 (td, J = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 6,41 (s a, 1H), 4,83 (dt, J = 11,5, 8,0 Hz, 1H), 4,51 (t, J = 10,8 Hz, 1H), 4,38 (dd, J = 9,8, 7,8 Hz, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,31 (s, 3H)	413	F
129	(S)-1-(2-fluorobencil)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][l,4]oxazepin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 8,37 (d, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,52 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,37 - 7,45 (m, 1H), 7,18 - 7,36 (m, 6H), 5,42 (s, 2H), 4,89 (dt, J = 11,7, 8,2 Hz, 1H), 4,30 - 4,48 (m, 2H), 3,30 (s, 3H)	395	F
130	(S)-3-bencil-N-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][l,4]oxazepin-3-il)-1H-pirazol-5-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 10,13 (s, 1H), 8,19 (s a, 1H), 7,10 - 7,36 (m, 10H), 6,44 (s a, 1H), 4,80 (dt, J = 10,2, 7,4 Hz, 1H), 4,37 - 4,51 (m, 2H), 3,99 (s, 2H)	363	F

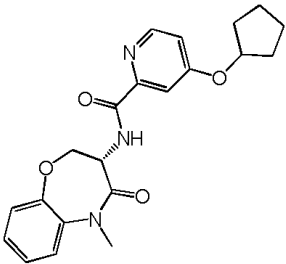
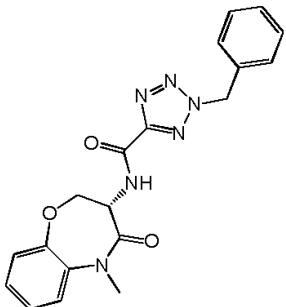
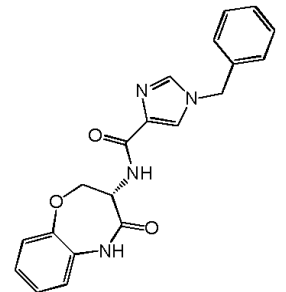
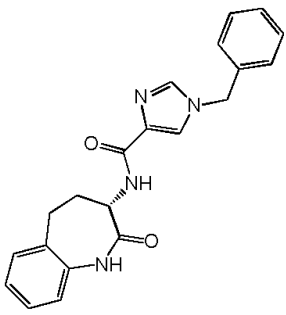
(continuación)

Ej.	Nombre	Estructura	RMN ¹ H	EM (M+H) ⁺	Procedimiento
131	(S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1-(4-metilbencil)-1H-pirazol-4-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 8,33 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,51 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,10 - 7,37 (m, 7H), 5,30 (s, 2H), 4,83 - 4,94 (m, 1H), 4,30 - 4,49 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,29 (s, 3H)	391	F
132	(S)-1-bencil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-pirrol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 7,91 - 7,98 (m, 1H), 7,48 - 7,53 (m, 1H), 7,42 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,19 - 7,39 (m, 8H), 6,86 (t, J = 2,5 Hz, 1H), 6,51 (dd, J = 2,8, 1,8 Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,88 (dt, J = 11,9, 8,2 Hz, 1H), 4,46 (dd, J = 11,8, 9,8 Hz, 1H), 4,31 (dd, J = 9,8, 7,8 Hz, 1H), 3,30 (s, 3H)	773 (2M+Na)	F
133	(S)-1-(2,5-difluorobencil)-5-metil-N-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 9,99 (s, 1H), 7,87 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,21 - 7,40 (m, 4H), 7,13 - 7,20 (m, 1H), 7,03 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,77 (ddd, J = 8,7, 5,6, 3,3 Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,33 (dt, J = 11,5, 7,9 Hz, 1H), 2,64 - 2,82 (m, 2H), 2,37 - 2,48 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,17 (td, J = 12,0, 7,7 Hz, 1H)	411	F

(continuación)

Ej.	Nombre	Estructura	RMN ¹ H	EM (M+H) ⁺	Procedimiento
134	(S)-1-bencil-N-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-1H-pirrol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 9,80 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,20 - 7,44 (m, 8H), 7,11 - 7,17 (m, 1H), 7,03 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,84 (t, J = 2,5 Hz, 1H), 6,48 - 6,54 (m, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,32 - 4,46 (m, 1H), 2,64 - 2,80 (m, 2H), 2,24 (td, J = 9,6, 5,6 Hz, 2H)	360	F
135	(S)-3-(4-fluorobencil)-N-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-pirazol-5-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 13,21 (s a, 1H), 10,13 (s a, 1H), 8,11 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,06 - 7,36 (m, 8H), 6,40 (s a, 1H), 4,80 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,35 - 4,53 (m, 2H), 3,99 (s a, 2H)	381	F
136	(S)-2-(2,5-difluorobencil)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-2H-tetrazol-5-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 9,15 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,43 - 7,56 (m, 2H), 7,22 - 7,41 (m, 5H), 6,09 (s, 2H), 4,88 (dt, J = 11,5, 7,9 Hz, 1H), 4,66 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 4,43 (dd, J = 9,5, 8,0 Hz, 1H), 3,32 (s, 3H)	415	F
137	(S)-4-butoxi-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)picolinamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 8,88 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 7,5, 1,8 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,24 - 7,38 (m, 3H), 7,20 (dd, J = 5,8, 2,8 Hz, 1H), 4,86 (dt, J = 11,2, 7,8 Hz, 1H), 4,44 - 4,60 (m, 2H), 4,12 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,34 (s, 3H), 1,66 - 1,78 (m, 2H), 1,43 (sxt, J = 7,4 Hz, 2H), 0,93 (t, J = 7,4 Hz, 3H)	370	F

(continuación)

Ej.	Nombre	Estructura	RMN ¹ H	EM (M+H) ⁺	Procedimiento
138	(S)-4-(ciclopentiloxi)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)picolinamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 8,88 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,47 - 7,56 (m, 1H), 7,42 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,22 - 7,39 (m, 3H), 7,16 (dd, J = 5,5, 2,5 Hz, 1H), 5,00 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,86 (dt, J = 11,1, 8,0 Hz, 1H), 4,39 - 4,61 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 1,86 - 2,03 (m, 2H), 1,51 - 1,77 (m, 6H)	382	F
139	(S)-2-bencil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-2H-tetrazol-5-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 9,14 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,19 - 7,45 (m, 8H), 6,03 (s, 2H), 4,87 (dt, J = 11,5, 7,9 Hz, 1H), 4,65 (t, J = 10,8 Hz, 1H), 4,42 (dd, J = 9,8, 8,0 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H)	379	F
140	(S)-1-bencil-N-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-imidazol-4-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 10,17 (s, 1H), 8,06 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,25 - 7,45 (m, 5H), 7,03 - 7,24 (m, 4H), 5,25 (s, 2H), 4,71 - 4,84 (m, 1H), 4,38 - 4,48 (m, 2H)	363	F
141	(S)-1-bencil-N-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-1H-imidazol-4-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 10,01 (s, 1H), 7,83 - 7,92 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,24 - 7,43 (m, 7H), 7,12 - 7,20 (m, 1H), 7,03 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,32 (dt, J = 11,4, 7,9 Hz, 1H), 2,65 - 2,84 (m, 2H), 2,40 - 2,50 (m, 1H), 2,10 (td, 1H)	361	F

(continuación)

Ej.	Nombre	Estructura	RMN ¹ H	EM (M+H) ⁺	Procedimiento
142	(S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1-(4-metilbencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 8,66 (s, 1H), 8,57 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,48 - 7,54 (m, 2H), 7,17 - 7,36 (m, 6H), 5,60 (s, 2H), 4,86 (dt, J = 11,5, 7,9 Hz, 1H), 4,60 (t, J = 10,8 Hz, 1H), 4,40 (dd, J = 9,7, 7,9 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,28 (s, 3H)	392	F
143	(S)-1-(4-fluorobencil)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 8,70 (s, 1H), 8,59 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 8,4, 5,6 Hz, 2H), 7,18 - 7,37 (m, 5H), 5,65 (s, 2H), 4,86 (dt, J = 11,5, 8,0 Hz, 1H), 4,61 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 4,40 (dd, J = 9,7, 7,9 Hz, 1H), 3,32 (s, 3H)	396	F
144	(S)-2-(2,5-difluorobencil)-N-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-2H-tetrazol-5-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 10,17 (s, 1H), 9,15 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,43 - 7,51 (m, 1H), 7,33 - 7,41 (m, 2H), 7,09 - 7,19 (m, 4H), 6,10 (s, 2H), 4,80 - 4,90 (m, 1H), 4,57 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 4,45 (dd, 1H)	401	F
145	(S)-2-bencil-N-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-2H-tetrazol-5-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 10,17 (s, 1H), 9,14 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,36 - 7,46 (m, 5H), 7,10 - 7,18 (m, 4H), 6,05 (s, 2H), 4,86 (dt, J = 10,5, 7,3 Hz, 1H), 4,57 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 4,45 (dd, 1H)	365	F
146	(S)-5-bencil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 9,43 (s, 1H), 7,52 (dd, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,21 - 7,41 (m, 8H), 4,80 (s, 1H), 4,65 (dd, J = 11,6, 9,9 Hz, 1H), 4,35 - 4,45 (m, 3H), 3,31 (s, 3H)	379	F

(continuación)

Ej.	Nombre	Estructura	RMN ¹ H	EM (M+H) ⁺	Procedimiento
147	(S)-5-bencil-N-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 10,17 (s, 1H), 9,43 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,28 - 7,42 (m, 5H), 7,11 - 7,17 (m, 4H), 4,79 (dt, J = 10,5, 7,3 Hz, 1H), 4,56 (t, J = 10,5 Hz, 1H), 4,44 (dd, J = 10,5, 6,5 Hz, 1H), 4,39 (s, 2H)	365	F
148	(S)-3-bencil-N-(4-cloro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 13,23 (s a, 1H), 8,22 - 8,31 (m, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,02 (s a, 1H), 7,29 - 7,34 (m, 2H), 7,21 - 7,27 (m, 3H), 6,41 (s a, 1H), 4,80 - 4,92 (m, 1H), 3,99 (s a, 2H), 3,64 (s a, 1H), 3,39 - 3,50 (m, 1H), 3,17 (s, 3H)	412	F
149	(S)-3-bencil-N-(4-cloro-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 13,24 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 8,35 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,05 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,19 - 7,37 (m, 5H), 6,43 (s, 1H), 4,73 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,01 (s, 2H), 3,59 - 3,69 (m, 1H), 3,42 - 3,53 (m, 1H)	398	F
150	(S)-1-(3-fluorobencil)-N-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 10,14 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,60 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,44 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 7,06 - 7,28 (m, 7H), 5,70 (s, 2H), 4,77 - 4,92 (m, 1H), 4,48 - 4,61 (m, 1H), 4,39 - 4,48 (m, 1H)	382	F

(continuación)

Ej.	Nombre	Estructura	RMN ¹ H	EM (M+H) ⁺	Procedimiento
151	(S)-5-bencil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 9,10 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,21 - 7,41 (m, 8H), 4,84 (dt, J = 11,4, 7,9 Hz, 1H), 4,62 (dd, J = 11,5, 10,0 Hz, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,42 (dd, J = 9,9, 7,6 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H)	379	F
152	(S)-3-bencil-N-(6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 13,22 (s a, 1H), 10,25 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,09 (s a, 1H), 7,95 - 8,04 (m, 2H), 7,29 - 7,35 (m, 2H), 7,20 - 7,28 (m, 3H), 6,43 (s, 1H), 4,55 - 4,65 (m, 1H), 4,01 (s, 2H), 3,54 - 3,63 (m, 1H), 3,38 - 3,48 (m, 1H)	364	F
153	(S)-3-bencil-N-(5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 9,08 (s a, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,17 (s a, 1H), 7,19 - 7,36 (m, 6H), 6,44 (s, 1H), 4,78 - 4,89 (m, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,55 - 3,70 (m, 2H), 3,33 (s, 3H)	378	F
154	(S)-1-bencil-N-(5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-7-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 9,10 (s a, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,42 - 8,49 (m, 2H), 7,30 - 7,43 (m, 5H), 5,51 (s, 2H), 4,82 - 4,89 (m, 1H), 3,58 - 3,71 (m, 2H), 3,34 (s, 3H)	379	F
155	(S)-5-bencil-N-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 10,17 (s, 1H), 9,07 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,08 - 7,46 (m, 9H), 4,76 - 4,89 (m, 1H), 4,37 - 4,61 (m, 4H)	365	F

(continuación)

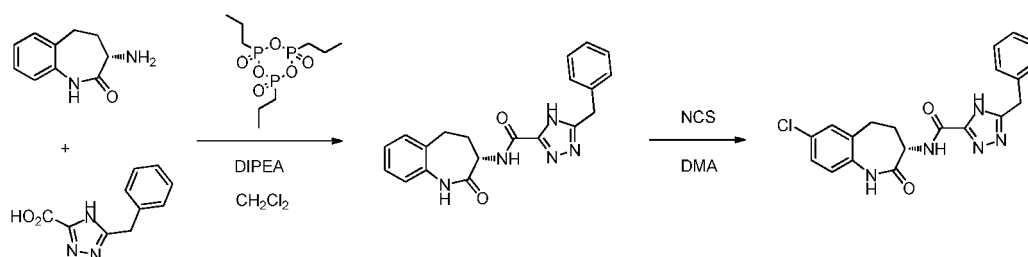
Ej.	Nombre	Estructura	RMN ¹ H	EM (M+H) ⁺	Procedimiento
156	(S)-5-(difluoro(fenil)metil)-N-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 4,34 (t, 1 H) 4,79 (dd, J=10,36, 6,57 Hz, 1 H) 5,09 (dt, J=10,55, 6,60 Hz, 1 H) 6,87 (s, 1 H) 7,05 - 7,10 (m, 1 H) 7,13 - 7,23 (m, 3 H) 7,45 - 7,68 (m, 5 H) 7,83 (d, J=6,82 Hz, 1 H) 8,26 (s, 1 H)	400	A
157	(S)-5-(difluoro(fenil)metil)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 3,46 (s, 3 H) 4,28 (dd, J=11,12, 9,85 Hz, 1 H) 4,76 (dd, J=9,85, 7,33 Hz, 1 H) 5,04 (dt, J=11,12, 7,07 Hz, 1 H) 6,83 (s, 1 H) 7,18 - 7,32 (m, 5 H) 7,45 - 7,56 (m, 3 H) 7,56 - 7,64 (m, 2 H) 7,83 (d, J=6,82 Hz, 1 H)	414	A
158	(S)-5-(3-bromobencil)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 3,34 (s, 3 H) 3,91 (s, 2 H) 4,21 (dd, J=11,37, 9,85 Hz, 1 H) 4,59 (dd, J=9,85, 7,58 Hz, 1 H) 5,06 (dt, J=11,49, 7,64 Hz, 1 H) 6,43 (s, 1 H) 7,00 - 7,21 (m, 6 H) 7,21 - 7,32 (m, 2 H) 8,07 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 12,45 (s, 1 H)	455	A
159	(S)-5-(4-bromobencil)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 3,31 (s, 3 H) 3,97 (s, 2 H) 4,39 (dd, J=9,60, 7,83 Hz, 1 H) 4,52 (t, J=10,74 Hz, 1 H) 4,83 (d, J=11,62 Hz, 1 H) 6,38 (s, 1 H) 7,09 - 7,40 (m, 5 H) 7,43 - 7,62 (m, 3 H) 8,08 (d, J=8,08 Hz, 1 H) 13,22 (s, 1 H)	455	A

(continuación)

Ej.	Nombre	Estructura	RMN ¹ H	EM (M+H) ⁺	Procedimiento
160	5-bencil-N-(7-bromo-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 2,02 - 2,75 (m, 2 H) 2,77 - 3,09 (m, 2 H) 4,12 (s, 2 H) 4,66 (dt, J=11,18, 7,67 Hz, 1 H) 6,34 (s, 1 H) 6,91 (d, J=8,34 Hz, 1 H) 7,23 - 7,39 (m, 5 H) 7,39 - 7,49 (m, 3 H) 7,68 (d, J=6,82 Hz, 1 H)	442	F

Ejemplo de referencia 161

(S)-5-Bencil-N-(7-cloro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

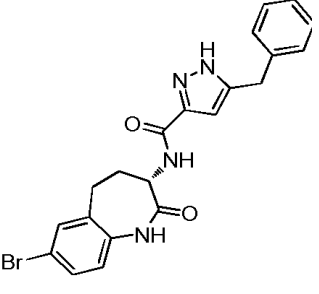
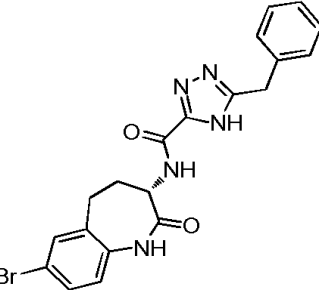
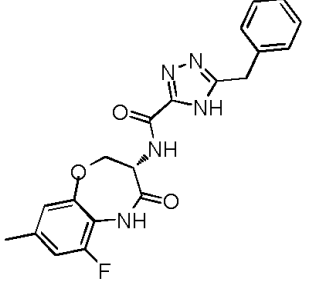
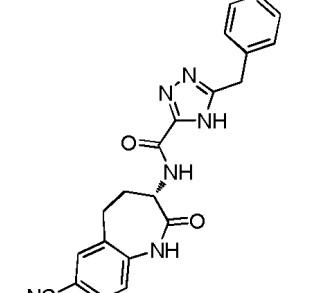
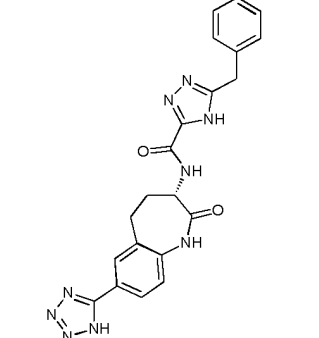


- 5 Preparación 1: El compuesto del título se preparó mediante acoplamiento de la amina y el ácido apropiados usando el Procedimiento H.

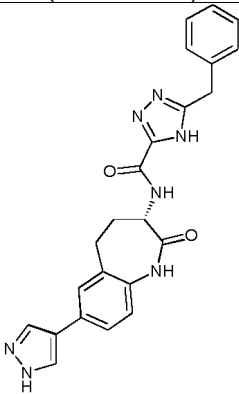
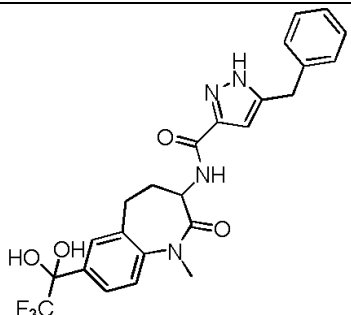
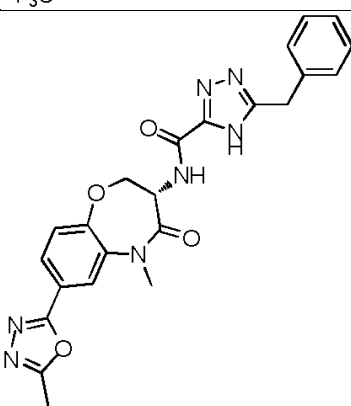
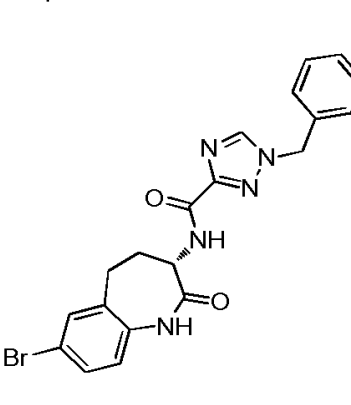
Preparación 2: A una solución de (S)-3-amino-4,5-dihidro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-ona (50 g, 284 mmol), ácido 5-bencil-4H-1,2,4-triazol-3-carboxílico (72,1 g, 355 mmol) en diclorometano (1500 ml) se añadió DIPEA (173 ml, 993 mmol) a 15 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos y lentamente se añadió 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrinofosfinato (236 ml, 397 mmol) a 15 °C. La reacción se agitó durante la noche. El sólido resultante se filtró y el sólido se lavó con DCM. El sólido se secó al vacío a 50 °C durante la noche. Para la filtración se concentró bajo evaporador rotatorio y al residuo pegajoso se añadió bastante agua fría y agitación, el sólido blanco lentamente precipitado se recogió y el sólido se lavó con agua y éter etílico. El sólido se secó al vacío a 50 °C durante 3 días, proporcionando el producto (S)-5-bencil-N-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (recuperación total: 102 g, 282 mmol, rendimiento del 99 %). RMN ¹H (MeOH-d₄) δ: 7,18 - 7,48 (m, 8H), 7,10 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,58 (m, 1H), 4,17 (s, 2H), 2,97 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,23 (m, 1H), EM (m/z) 362 (M+H⁺).

A una solución de (S)-5-bencil-N-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (35 g, 97 mmol) en DMA (700 ml) se añadió NCS (14,87 g, 111 mmol) a 0 °C. Después de 30 min, la mezcla de reacción se calentó hasta TA y la agitación continuó durante 5 h. Se añadió una segunda porción de NCS (3,88 g, 29,1 mmol) a la mezcla de reacción y la agitación continuó durante 24 h adicionales. Después se añadió una tercera porción de NCS (1,293 g, 9,68 mmol) y la solución se agitó a TA durante 16 h adicionales. La reacción se inactivó después con agua fría. El sólido blanco se recogió por filtración y se lavó 3 veces con agua proporcionando (S)-5-bencil-N-(7-cloro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (36 g, 91 mmol, rendimiento del 94 %). El producto se secó al aire durante la noche. Se logró purificación adicional suspendiendo (S)-5-bencil-N-(7-cloro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (10 g, 25,3 mmol) en metanol caliente (500 ml) durante 1 h. La solución se enfrió después a TA, se filtró y el sólido se lavó 2 veces con metanol (75 ml) dando el producto (7 g, rendimiento del 70 %). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 10,06 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,44 (d, J=2,5 Hz, 1H), 7,18-7,40 (m, 7H), 7,05 (d, J=8,6 Hz, 1H), 4,32 (dt, J=11,5, 7,9 Hz, 1H), 4,11 (s, 2H), 2,63-2,80 (m, 2H), 2,37-2,49 (m, 1H), 2,25 (s, 1H). EM (m/z) 396/398 (M+H⁺).

Los siguientes compuestos se prepararon mediante acoplamiento de la amina y el ácido apropiados usando el procedimiento indicado.

162	(S)-5-bencil-N-(7-bromo-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (400 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 2,17 (m, 1 H) 2,65 (m, 1 H) 2,72 - 2,81 (m, 1 H) 2,86 - 3,00 (m, 1 H) 4,03 (s, 2 H) 4,55 (dd, J = 11,62, 8,08 Hz, 1 H) 6,47 (s, 1 H) 7,01 (d, J=8,34 Hz, 1 H) 7,23 (d, J=7,58 Hz, 3 H) 7,30 (d, J=6,82 Hz, 2 H) 7,46 (dd, J=8,46, 2,15 Hz, 1 H) 7,53 (d, J=2,27 Hz, 1 H)	440	F
163	(S)-5-bencil-N-(7-bromo-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,66 - 2,80 (m, 2 H) 3,39 (m, 2 H) 4,12 (s a, 2 H) 4,24 - 4,42 (m, 1 H) 6,99 (d, J=8,34 Hz, 1 H) 7,16 - 7,41 (m, 5 H) 7,47 (dd, J=8,34, 2,27 Hz, 1 H) 7,57 (d, J=2,27 Hz, 1 H) 10,06 (s, 1 H)	442	H
164	(S)-5-bencil-N-(6-fluoro-8-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 14,38 (s a, 1H), 10,02 (s, 1H), 8,42 (s a, 1H), 7,21 - 7,38 (m, 5H), 7,00 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,85 (dt, J = 11,1, 7,6 Hz, 1H), 4,57 - 4,68 (m, 1H), 4,45 (dd, J = 9,9, 7,4 Hz, 1H), 4,13 (s a, 2H), 2,30 (s, 3H)	396,2	F
165	(S)-5-bencil-N-(7-ciano-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,34 (m, 2 H) 2,62 - 2,87 (m, 2 H) 4,12 (s a, 2 H) 4,23 - 4,48 (m, 1 H) 7,19 (d, J=8,34 Hz, 1 H) 7,21 - 7,39 (m, 5 H) 7,75 (dd, J=8,21, 1,89 Hz, 1 H) 7,83 (d, J = 1,77 Hz, 1 H) 8,30 (s a, 1 H) 10,38 (s, 1 H)	387	F
166	(S)-5-bencil-N-(2-oxo-7-(1H-tetrazol-5-il)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,20 - 2,39 (m, 1 H) 2,44 (m, 1 H) 2,75 - 2,85 (m, 2 H) 4,11 (s, 2 H) 4,39 (dt, J = 11,37, 7,83 Hz, 1 H) 7,12 (d, J=8,34 Hz, 1 H) 7,20 - 7,38 (m, 5 H) 7,91 (dd, J=8,21, 1,89 Hz, 1 H) 7,97 (d, J=1,52 Hz, 1 H) 8,32 (s a, 1 H) 10,12 (s, 1 H)	430	F 1

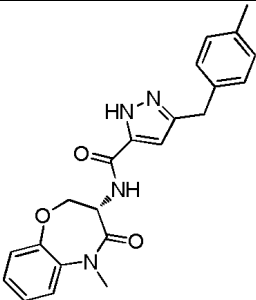
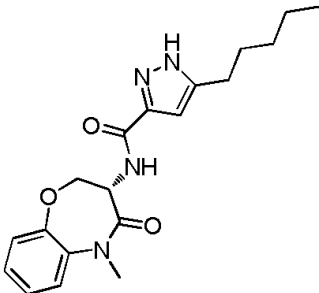
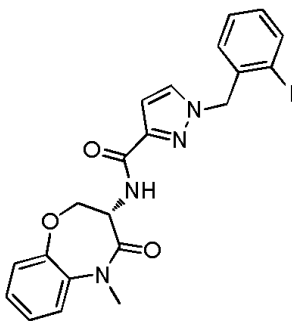
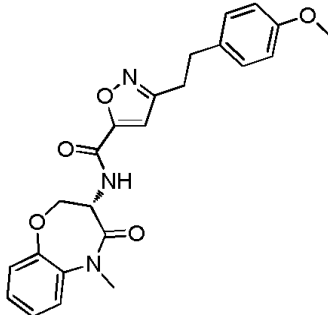
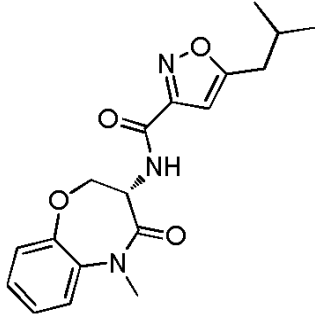
(continuación)

167	(S)-5-bencil-N-(2-oxo-7-(1H-pirazol-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,42 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 1,80 - 1,96 (m, 1 H) 1,97 - 2,11 (m, 1 H) 2,11 - 2,27 (m, 1 H) 3,35 (s, 2 H) 3,82 (dd, J = 11,49, 7,96 Hz, 1 H) 6,29 (d, J=8,08 Hz, 1 H) 6,38 - 6,59 (m, 5 H) 6,65 - 6,82 (m, 2 H) 7,19 (s a, 2 H)	428	F
168	5-bencil-N-(1-metil-2-oxo-7-(2,2,2-trifluoro-1,1-dihidroxietil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 2,11 (m, 2 H) 2,51 - 2,70 (m, 2 H) 3,44 (s, 3 H) 4,00 (s, 2 H) 4,68 (dt, J=11,56, 7,86 Hz, 1 H) 6,50 (s, 1 H) 7,14 - 7,32 (m, 6 H) 7,37 (d, J=8,34 Hz, 1 H) 7,96 (s, 1 H) 8,05 (d, J=8,34 Hz, 1 H) 8,22 (d, J=7,83 Hz, 1 H)	489	F
169	(S)-5-bencil-N-(5-metil-7-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-N)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 14,38 (s a, 1H), 8,45 (s a, 1H), 8,04 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,23 - 7,37 (m, 5H), 4,91 (dt, J = 11,5, 7,8 Hz, 1H), 4,62 - 4,81 (m, 1H), 4,49 (dd, J = 9,4, 7,9 Hz, 1H), 4,14 (s a, 2H), 3,39 (s, 3H), 2,61 (s, 3H)	460,2	F
170	(S)-1-bencil-N-(7-bromo-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,22 (t, J = 11,62 Hz, 1 H) 2,37 - 2,48 (m, 1 H) 2,63 - 2,79 (m, 2 H) 4,32 (dt, J = 11,43, 7,80 Hz, 1 H) 5,48 (s, 2 H) 6,99 (d, J=8,34 Hz, 1 H) 7,27 - 7,42 (m, 5 H) 7,47 (dd, J=8,46, 2,40 Hz, 1 H) 7,57 (d, J=2,27 Hz, 1 H) 8,29 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 8,82 (s, 1 H) 10,07 (s, 1 H)	442	F

(continuación)

171	N-[(3S)-7-deuterio-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-3-il]-5-(fenilmetil)-1H-pirazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (400 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 2,10 - 2,21 (m, 1 H) 2,54 (s a, 1 H) 2,68 - 2,81 (m, 1 H) 2,86 (dd, J=13,26, 7,96 Hz, 1 H) 3,41 (s, 3 H) 4,02 (s, 2 H) 4,52 (dd, J=11,62, 7,83 Hz, 1 H) 6,45 (s a, 1 H) 7,23 (d, J=7,33 Hz, 3 H) 7,26 - 7,35 (m, 4 H) 7,35 - 7,44 (m, 2 H)	376	A
172	(R)-5-bencil-N-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]tiazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 7,80 (s a, 1H), 7,70 (dd, J = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,49 - 7,60 (m, 1H), 7,18 - 7,48 (m, 5H), 7,14 (dd, J = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,86 (dt, J = 11,7, 7,0 Hz, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,98 (dd, J = 11,1, 6,6 Hz, 1H), 3,04 (t, J = 11,4 Hz, 1 H)	380	A
173	(S)-3-butoxi-N-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)benzamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 10,08 (s a, 1H), 8,67 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 4,5 Hz, 4H), 7,16 (s a, 6H), 4,90 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,33 - 4,67 (m, 2H), 4,02 (s a, 2H), 1,72 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 1,30 - 1,56 (m, 2H), 0,77 - 1,06 (m, 3H)	355	F
174	(S)-5-(4-metoxibencil)-N-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)tiofeno-2-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 10,07 (s, 1H), 8,52 - 8,69 (m, 1H), 7,69 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,05 - 7,28 (m, 6H), 6,78 - 7,01 (m, 3H), 4,67 - 4,94 (m, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,72 (s, 3H)	409	F
175	(R)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]tiazepin-3-il)-3-fenoxibenzamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 8,91 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,56 - 7,75 (m, 4H), 6,92 - 7,55 (m, 8H), 4,58 (dt, J = 12,1, 7,4 Hz, 1H), 3,52 (dd, J = 11,4, 7,1 Hz, 2H), 3,29 (s, 3H)	405	A

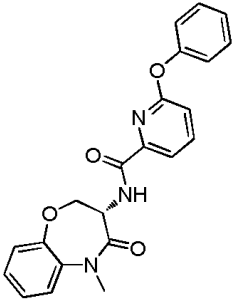
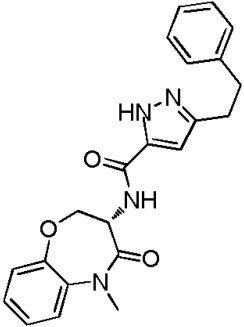
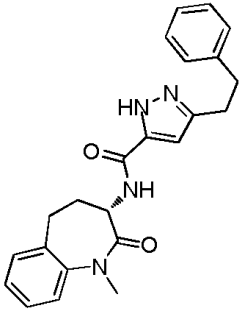
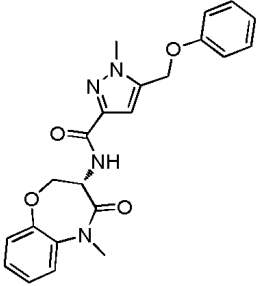
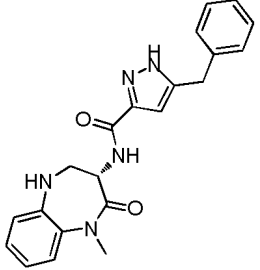
(continuación)

176	(S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-(4-metilbencil)-1H-pirazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 13,18 (s a, 1H), 8,40 - 8,72 (m, 1H), 8,05 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 7,01 - 7,40 (m, 6H), 6,34 (s a, 1H), 5,76 (s, 1H), 4,72 - 5,01 (m, 1H), 4,25 - 4,68 (m, 2H), 3,93 (s a, 3H), 2,26 (s, 3H)	391	A
177	(S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepm-3-il)-5-pentil-1H-pirazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 13,04 (s, 1H), 8,06 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,08 - 7,41 (m, 3H), 6,38 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 4,71 - 4,97 (m, 1H), 4,28 - 4,64 (m, 2H), 2,49 - 2,56 (m, 3H), 1,46 - 1,80 (m, 2H), 1,12 - 1,43 (m, 6H), 0,86 (t, J = 6,9 Hz, 3H)	357	F
178	(S)-1-(2-yodobencil)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 8,15 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,82 - 8,01 (m, 2H), 7,51 (dd, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,19 - 7,45 (m, 4H), 7,11 (td, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 6,65 - 6,83 (m, 2H), 5,45 (s, 2H), 4,85 (dt, J = 11,5, 7,9 Hz, 1H), 4,55 (dd, J = 11,5, 10,0 Hz, 1H), 4,40 (dd, J = 9,8, 7,8 Hz, 1H), 3,16 - 3,40 (m, 3H)	503	F
179	(S)-3-(4-metoxifenetil)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)isoxazol-5-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 9,14 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 6,96 - 7,41 (m, 5H), 6,75 - 6,97 (m, 3H), 4,83 (dt, J = 11,5, 8,0 Hz, 1H), 4,31 - 4,68 (m, 2H), 3,64 - 3,78 (m, 3H), 3,31 (s, 3H), 2,83 - 3,07 (m, 4H)	422	F
180	(S)-5-isobutil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 8,86 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,10 - 7,44 (m, 3H), 6,58 (s, 1H), 4,85 (dt, J = 11,6, 8,0 Hz, 1H), 4,61 (dd, J = 11,6, 9,9 Hz, 1H), 4,41 (dd, J = 9,7, 7,7 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,71 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 2,00 (dt, J = 13,5, 6,8 Hz, 1H), 0,91 (d, 6H)	344	F

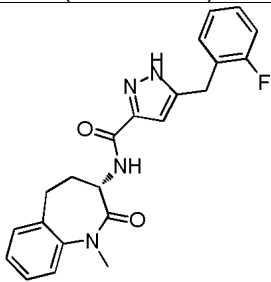
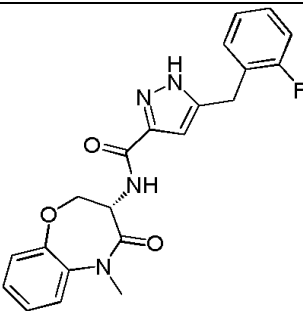
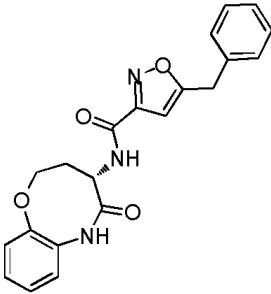
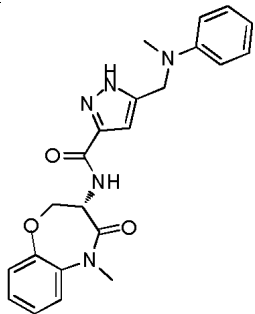
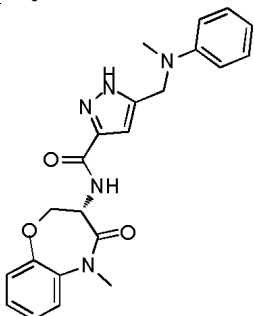
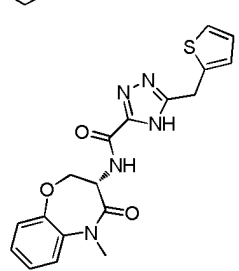
(continuación)

181	(S)-5-isobutil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) 13,04 (s a, 1H), 8,09 (s a, 1H), 7,51 (dd, J = 7,7, 1,9 Hz, 1H), 7,09 - 7,43 (m, 3H), 6,39 (s a, 1H), 4,84 (dt, J = 11,5, 7,9 Hz, 1H), 4,27 - 4,65 (m, 2H), 2,48 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,88 (dt, J = 13,6, 6,8 Hz, 2H), 1,09 - 1,41 (m, 1H), 0,67 - 1,06 (m, 6H)	343	F
182	(S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-propil-1H-pirazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) 8,11 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 7,7, 1,9 Hz, 1H), 7,16 - 7,44 (m, 3H), 6,42 (s, 1H), 4,84 (dt, J = 11,5, 7,9 Hz, 1H), 4,25 - 4,67 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,58 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,51 - 1,69 (m, 2H), 1,20 - 1,30 (m, 0H), 0,88 (t, J = 7,3 Hz, 3H)	329	F
183	(S)-1-bencil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) 8,17 - 8,45 (m, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,52 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,14 - 7,43 (m, 9H), 5,28 - 5,47 (m, 2H), 4,89 (dt, J = 11,7, 8,3 Hz, 1H), 4,24 - 4,57 (m, 2H), 3,40 (s a, 3H)	377	F
184	(S)-3-(aliloxi)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)benzamida		RMN ¹ H (DMSO-da) 8,66 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,94 - 7,65 (m, 8H), 5,93 - 6,21 (m, J = 17,3, 10,5, 5,2, 5,2 Hz, 1H), 5,42 (dd, J = 17,2, 1,6 Hz, 1H), 5,28 (dd, J = 10,5, 1,5 Hz, 1H), 4,93 (dt, J = 11,7, 8,1 Hz, 1H), 4,51 - 4,73 (m, 3H), 4,41 (dd, J = 9,8, 7,8 Hz, 1H), 3,32 (s, 3H)	353	F
185	(S)-3-butoxi-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)benzamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) 8,65 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,19 - 7,47 (m, 5H), 7,05 - 7,17 (m, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,93 (dt, J = 11,8, 8,2 Hz, 1H), 4,58 (dd, J = 11,8, 10,0 Hz, 1H), 4,41 (dd, J = 9,9, 7,9 Hz, 1H), 4,02 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,32 (s, 3H), 1,61 - 1,82 (m, 2H), 1,34 - 1,60 (m, 2H), 0,95 (t, J = 7,4 Hz, 3H)	367	F

(continuación)

186	(S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-6-fenoxi picolinamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) 8,42 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,94 - 8,11 (m, 1H), 7,73 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,42 - 7,61 (m, 3H), 7,20 - 7,39 (m, 5H), 7,13 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,81 (dt, J = 11,4, 7,6 Hz, 1H), 4,49 (dd, J = 9,9, 7,6 Hz, 1H), 4,37 (dd, J = 11,4, 10,1 Hz, 1H), 3,33 - 3,39 (m, 3H)	390	F
187	(S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-N)-3-fenetil-1H-pirazol-5-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) 13,09 (s a, 1H), 8,06 (s a, 1H), 7,50 (dd, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,07 - 7,39 (m, 8H), 6,38 (s a, 1H), 4,83 (dt, J = 11,2, 7,9 Hz, 1H), 4,25 - 4,62 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,92 (s, 4H)	391	A
188	(S)-N-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-N)-3-fenetil-1H-pirazol-5-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) 13,09 (s a, 1H), 8,06 (s a, 1H), 7,50 (dd, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,07 - 7,39 (m, 8H), 6,38 (s a, 1H), 4,83 (dt, J = 11,2, 7,9 Hz, 1H), 4,25 - 4,62 (m, 2H), 2,92 (s, 4H), 2,81-2,91 (m, 2H)	375	A
189	(S)-1-metil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-(fenoximetil)-1H-pirazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) 8,11 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,89 - 7,61 (m, 9H), 6,76 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,84 (dt, J = 11,6, 7,9 Hz, 1H), 4,32 - 4,66 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,32 (d, J = 4,0 Hz, 2H)	407	F
190	(S)-5-bencil-N-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) 13,19 (s, 1H), 7,91 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,91 - 7,46 (m, 9H), 6,37 (s, 1H), 5,38 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,64 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 3,85 - 4,20 (m, 3H), 3,65 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 3,36 - 3,56 (m, 1H), 3,33 (s, 3H)	376	F

(continuación)

191	(S)-5-(2-fluorobencil)-N-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) 13,19 (s a, 1H), 7,91 (s a, 1H), 6,83 - 7,68 (m, 7H), 6,29 (s a, 1H), 4,22 - 4,47 (m, 1H), 3,86 - 4,20 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,57 - 2,87 (m, 2H), 2,14 (s a, 2H)	393	A
192	(S)-5-(2-fluorobencil)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) 13,27 (s a, 1H), 8,43 - 8,79 (m, 1H), 8,09 (s a, 1H), 7,49 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,01 - 7,41 (m, 6H), 6,32 (s a, 1H), 4,75 - 4,97 (m, 1H), 4,25 - 4,66 (m, 2H), 4,01 (s a, 2H), 3,34 (s, 3H)	395	A
193	(S)-5-bencil-N-(5-oxo-3,4,5,6-tetrahidro-2H-benzo[b][1,4]oxazocin-4-il)isoxazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (CDCl ₃) 7,90 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,07 - 7,47 (m, 7H), 6,32 (s, 1H), 5,32 (s, 1H), 4,56 - 4,88 (m, 2H), 3,93 - 4,25 (m, 3H), 2,26 - 2,48 (m, 1H), 1,98 - 2,20 (m, 1H)	378	A
194	(S)-5-((metil(fenil)amino)metil)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) 13,27 (s a, 1H), 7,85 - 8,22 (m, 1H), 6,42 - 7,68 (m, 9H), 6,36 (s a, 1H), 4,83 (s a, 1H), 4,28 - 4,74 (m, 4H), 3,17 - 3,42 (m, 3H), 2,69 (s, 3H)	406	A
195	(S)-1-bencil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 8,69 (s, 1H), 8,57 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,17 - 7,43 (m, 8H), 5,66 (s, 2H), 4,86 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 4,60 (dd, J = 11,6, 10,1 Hz, 1H), 4,40 (dd, J = 9,9, 7,6 Hz, 1H), 3,22 - 3,40 (m, 3H)	378	A
196	(S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-(tiofen-2-ilmetil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 14,42 (s a, 1H), 8,42 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,22 - 7,45 (m, 4H), 6,93 - 7,02 (m, 2H), 4,78 - 4,88 (m, 1H), 4,59 (t, J = 10,5 Hz, 1H), 4,24 - 4,47 (m, 3H), 3,32 (s, 3H)	384,1	F

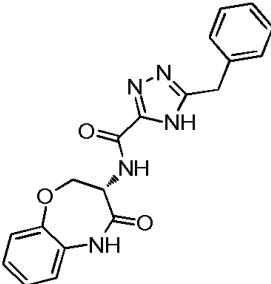
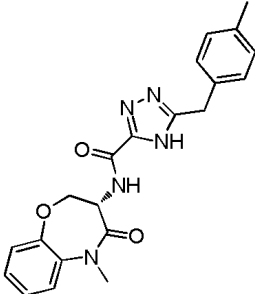
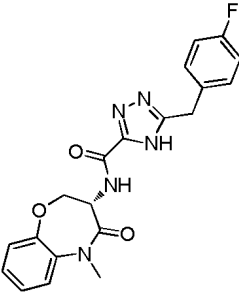
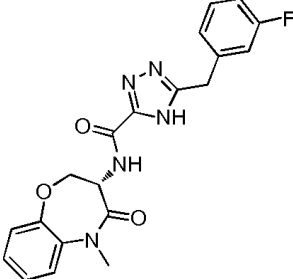
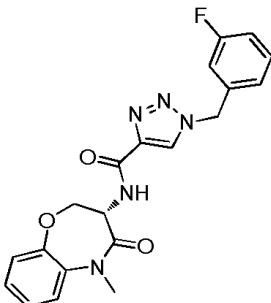
(continuación)

197	(S)-5-(2-fluorobencil)-N-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) 13,26 (s a, 1H), 10,12 (s a, 1H), 8,11 (s a, 1H), 6,96 - 7,48 (m, 9H), 6,34 (s a, 1H), 4,78 (s a, 1H), 4,29 - 4,63 (m, 2H), 4,02 (s a, 2H)	381	A
198	(S)-2-bencil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)oxazol-4-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) 8,56 (s, 1H), 8,24 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 7,7, 1,9 Hz, 1H), 7,12 - 7,43 (m, 8H), 4,83 (dt, J = 11,6, 7,9 Hz, 1H), 4,57 (dd, J = 11,5, 10,0 Hz, 1H), 4,40 (dd, J = 9,9, 7,8 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,20 - 3,38 (m, 3H)	378	A
199	5-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metil)-1H-pirazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (CDCl ₃) 8,58 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,98 - 7,39 (m, 3H), 6,47 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,97 - 5,40 (m, 1H), 4,51 - 4,85 (m, 1H), 3,94 - 4,47 (m, 3H), 3,64 - 3,94 (m, 1H), 3,44 (d, J = 1,3 Hz, 3H), 2,21 - 2,42 (m, 3H), 2,05 (s, 2H), 1,63 - 1,95 (m, 2H), 1,18 - 1,41 (m, 2H)	385	A
200	(S)-1-bencil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-imidazol-4-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 7,98 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 7,16 - 7,42 (m, 7H), 5,23 (s, 2H), 4,81 (dt, J = 11,2, 7,9 Hz, 1H), 4,27 - 4,60 (m, 2H), 3,22 - 3,43 (m, 3H)	377	A
201	(S)-5-(3-fluorobencil)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) 13,23 (s a, 1H), 8,08 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,16 - 7,43 (m, 4H), 6,91 - 7,16 (m, 3H), 6,41 (s, 1H), 4,72 - 4,97 (m, 1H), 4,27 - 4,63 (m, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,15 - 3,43 (m, 3H)	395	A

(continuación)

202	(S)-5-(3-fluorobencil)-N-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) 13,22 (s, 1H), 10,13 (s, 1H), 8,10 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,24 - 7,58 (m, 2H), 6,94 - 7,22 (m, 6H), 6,43 (s, 1H), 4,71 - 4,94 (m, 1H), 4,37 - 4,54 (m, 2H), 4,02 (s, 2H)	381	A
203	(S)-5-bencil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)tiofeno-2-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) 8-8,60 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,15 - 7,38 (m, 8H), 6,95 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 4,84 (dt, J = 11,7, 8,1 Hz, 1H), 4,50 (dd, J = 11,7, 10,0 Hz, 1H), 4,37 (dd, J = 9,9, 7,8 Hz, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,30 (s, 3H)	393	A
204	(S)-1-(3-fluorobencil)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-imidazol-4-carboxamida		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,37 (ninguno, 1H), 7,99 (d, J = 7,83 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 1,26 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 1,01 Hz, 1H), 7,00 - 7,59 (m, 8H), 5,25 (s, 2H), 4,81 (dt, J = 8,02, 11,24 Hz, 1H), 4,32 - 4,57 (m, 2H), 3,32 (d, J = 4,29 Hz, 3H)	395	A
205	(S)-1-(3-fluorobencil)-N-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-1H-imidazol-4-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) 9,83 (s, 1H), 8,44 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,89 - 8,13 (m, 1H), 7,77 (s, 1H), 6,69 - 7,57 (m, 7H), 5,76 (s, 1H), 5,50 (s, 2H), 4,23 - 4,50 (m, 1H), 2,61 - 2,84 (m, 2H), 2,13 - 2,37 (m, 2H)	379	A
206	(S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-N)-1-(4-metilbencil)-1H-imidazol-4-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) 7,97 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 6,97 - 7,41 (m, 6H), 5,76 (s, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,81 (dt, J = 11,2, 7,9 Hz, 1H), 4,21 - 4,59 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,27 (s, 3H)	391	A

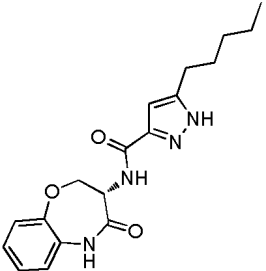
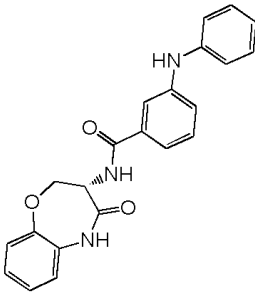
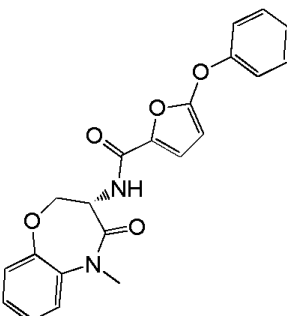
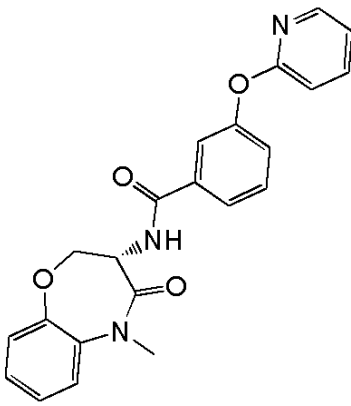
(continuación)

207	(S)-5-(4-metilbencil)-N-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) 13,95 - 14,91 (m, 1H), 10,16 (s, 1H), 8,51 (s a, 1H), 7,08 - 7,52 (m, 7H), 4,80 (dt, J = 10,5, 7,1 Hz, 1H), 4,35 - 4,64 (m, 2H), 4,12 (s, 2H), 2,51 (s, 3H)	364	A
208	(S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-(4-metilbencil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) 14,13 - 14,72 (m, 1H), 8,31 - 8,77 (m, 1H), 6,82 - 7,66 (m, 8H), 4,83 (dt, J = 11,6, 7,9 Hz, 1H), 4,29 - 4,72 (m, 2H), 4,06 (s, 2H), 3,10 - 3,45 (m, 3H), 2,27 (s, 3H)	392	A
209	(S)-5-(4-fluorobencil)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) 14,08 - 14,88 (m, 1H), 8,48 (s a, 1H), 6,84 - 7,75 (m, 8H), 4,83 (dt, J = 11,6, 7,9 Hz, 1H), 4,60 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 4,41 (dd, J = 9,9, 7,8 Hz, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,00 - 3,47 (m, 3H)	396	A
210	(S)-5-(3-fluorobencil)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) 14,09 - 14,89 (m, 1H), 8,50 (s a, 1H), 6,75 - 7,62 (m, 8H), 4,83 (dt, J = 11,4, 7,8 Hz, 1H), 4,60 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 4,41 (dd, J = 9,7, 7,7 Hz, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,32 (s, 3H)	396	A
211	(S)-1-(3-fluorobencil)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) 8,72 (s, 1H), 8,58 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,07 - 7,65 (m, 8H), 5,68 (s, 2H), 4,87 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 4,60 (dd, J = 11,6, 9,9 Hz, 1H), 4,40 (dd, J = 9,9, 7,8 Hz, 1H), 3,21 - 3,41 (m, 3H)	396	A

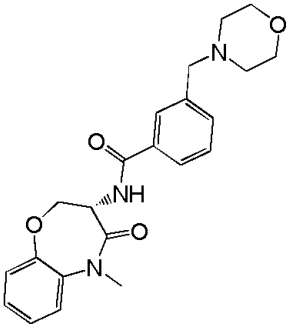
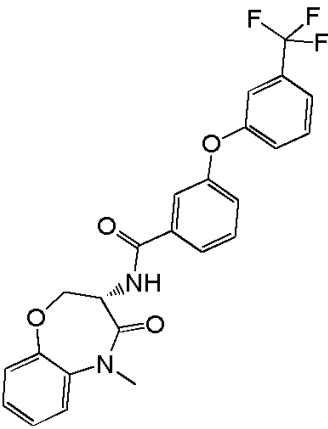
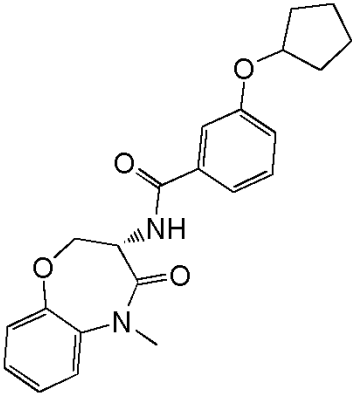
(continuación)

212	(S)-5-bencil-N-(7-cloro-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,93 - 15,01 (m, 1H), 8,22 - 8,73 (m, 1H), 7,66 (d, J = 2,53 Hz, 1H), 7,06 - 7,45 (m, 6H), 4,74 - 5,11 (m, 1H), 4,54 - 4,70 (m, 1H), 4,42 (dd, J = 7,58, 9,85 Hz, 1H), 3,14 - 3,46 (m, 3H)	412	A
213	(S)-1-bencil-N-(7-doro-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-imidazol-4-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) 8,00 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,14 - 7,51 (m, 7H), 5,23 (s, 2H), 4,83 (dt, J = 11,4, 7,8 Hz, 1H), 4,28 - 4,64 (m, 2H), 3,26 - 3,39 (m, 3H)	411	A
214	(S)-1-bencil-N-(7-cloro-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) 8,70 (s, 1H), 8,60 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,10 - 7,52 (m, 6H), 5,66 (s, 2H), 4,88 (dt, J = 11,6, 8,0 Hz, 1H), 4,62 (dd, J = 11,5, 10,0 Hz, 1H), 4,41 (dd, J = 9,7, 7,7 Hz, 1H), 3,22 - 3,40 (m, 3H)	412	A
215	(S)-5-bencil-N-(7-cloro-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) 13,21 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,06 - 7,51 (m, 5H), 6,37 (d, J = 1,8 Hz, 2H), 4,84 (dt, J = 11,6, 7,9 Hz, 1H), 4,31 - 4,67 (m, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,18 - 3,41 (m, 3H)	411	A
216	(S)-N(4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-3-fenoxibenzamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 10,06 (s, 1H), 8,75 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,65 - 7,70 (m, 1H), 7,48 - 7,55 (m, 2H), 7,38 - 7,45 (m, 2H), 7,09 - 7,24 (m, 6H), 7,01 - 7,06 (m, 2H), 4,81 - 4,93 (m, 1H), 4,50 (dd, J = 11,5, 10,6 Hz, 1H), 4,41 (dd, J = 10,6, 7,0 Hz, 1H)	375	A

(continuación)

217	(S)-N-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-pentil-1H-pirazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 13,01 (s a, 1H), 10,13 (s, 1H), 8,06 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,10 - 7,18 (m, 4H), 6,39 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,76 - 4,83 (m, 1H), 4,39 - 4,49 (m, 2H), 2,60 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,59 (quin, J = 7,5 Hz, 2H), 1,19 - 1,36 (m, 4H), 0,86 (t, J = 6,9 Hz, 3H)	343	A
218	(S)-N-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-3-(fenilamino)benzamida		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,06 (s, 1H), 8,57 (d, J = 8,34 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,33 (d, J = 5,05 Hz, 2H), 7,20 - 7,29 (m, 3H), 7,11 - 7,19 (m, 4H), 7,09 (d, J = 7,58 Hz, 2H), 6,86 (t, J = 7,20 Hz, 1H), 4,84 - 4,93 (m, 1H), 4,47 - 4,57 (m, 1H), 4,38 - 4,46 (m, 1H)	374	A
219	(S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-fenoxifurano-2-carboxamida		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,44 (d, 1H), 7,51 (dd, J = 1,77, 7,83 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 8,08 Hz, 2H), 7,23 - 7,36 (m, 3H), 7,22 (d, J = 3,54 Hz, 1H), 7,15 - 7,20 (m, 1H), 5,88 (d, J = 3,54 Hz, 1H), 4,84 (dt, J = 8,08, 11,62 Hz, 1H), 4,54 (dd, J = 9,85, 11,62 Hz, 1H), 4,36 (dd, J = 7,71, 9,98 Hz, 1H), 3,33 (s, 3H)	379	A
220	(S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-3-(piridin-2-iloxi)benzamida		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,73 (d, J = 8,34 Hz, 1H), 8,16 (dd, J = 1,26, 4,80 Hz, 1H), 7,85 - 7,93 (m, 1H), 7,73 (d, J = 8,08 Hz, 1H), 7,63 (t, J = 1,89 Hz, 1H), 7,50 - 7,57 (m, 2H), 7,34 (dd, 2H), 7,26 - 7,32 (m, 1H), 7,21 - 7,26 (m, 1H), 7,13 - 7,18 (m, 1H), 7,10 (d, J = 8,34 Hz, 1H), 4,92 (dt, J = 8,12, 11,81 Hz, 1H), 4,56 (dd, J = 9,98, 11,75 Hz, 1H), 4,40 (dd, J = 7,71, 9,98 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H)	390	A

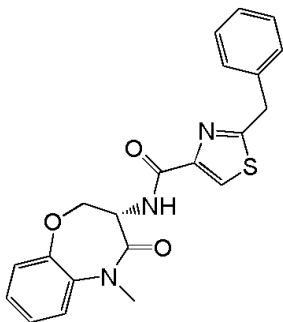
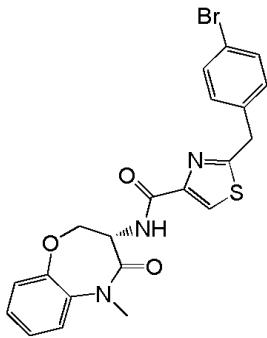
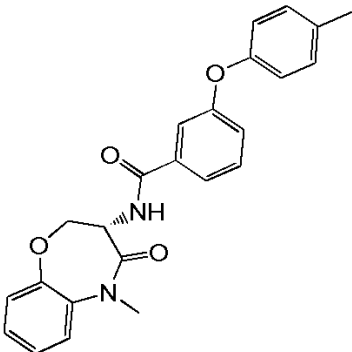
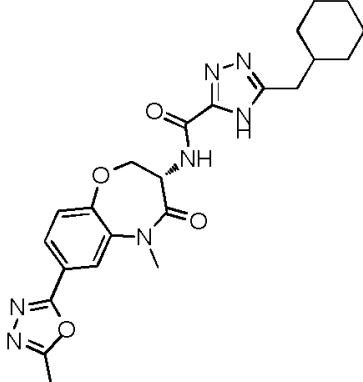
(continuación)

221	(S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-3-(morfolinometil)benzamida		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,77 (d, J= 8,53 Hz, 1H), 7,96 (s a, 2H), 7,56 - 7,72 (m, 2H), 7,54 (dd, J= 1,76, 7,78 Hz, 1H), 7,22 - 7,39 (m, 3H), 4,94 (dt, J = 8,22, 11,67 Hz, 1H), 4,58 (dd, J = 9,91, 11,67 Hz, 1H), 4,43 (dd, J = 7,91, 9,91 Hz, 1H), 4,36 (s a, 1H), 3,79 - 4,04 (m, 2H), 3,59 - 3,77 (m, 3H), 3,32 (s a, 5H)	396	A
222	(S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-3-(3-(trifluorometil)fenoxi)benzamida		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d _a) δ 8,78 (d, J= 8,28 Hz, 1H), 7,73 (d, J= 8,03 Hz, 1H), 7,61 - 7,69 (m, 1H), 7,56 - 7,60 (m, 1H), 7,55 (d, J= 5,52 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,51 Hz, 1H), 7,51 (d, J= 1,76 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,26 - 7,36 (m, 2H), 7,21 - 7,26 (m, 1H), 4,91 (dt, J= 8,16, 11,80 Hz, 1H), 4,56 (dd, J= 10,04, 11,80 Hz, 1H), 4,40 (dd, J= 7,78, 9,79 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H)	457	A
223	(S)-3-(ciclopentiloxi)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)benzamida		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,64 (d, J= 8,53 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 1,76, 7,78 Hz, 1H), 7,33 - 7,43 (m, 3H), 7,32 (t, J= 2,51 Hz, 1H), 7,26 - 7,31 (m, 1H), 7,21 - 7,26 (m, 1H), 7,10 (dt, J= 1,98, 7,59 Hz, 1H), 4,90 - 4,98 (m, 1H), 4,84 - 4,90 (m, 1H), 4,58 (dd, J= 9,91, 11,67 Hz, 1H), 4,40 (dd, J= 7,78, 9,79 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 1,84 - 1,99 (m, 1H), 1,65 - 1,77 (m, 3H), 1,53 - 1,65 (m, 2H)	381	A

(continuación)

224	(S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-2-fenoxi isonicotinamida		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,03 (d, J= 8,34 Hz, 1H), 8,30 (d, J= 5,05 Hz, 1H), 7,47 - 7,55 (m, 2H), 7,41 - 7,47 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,27 - 7,37 (m, 2H), 7,21 - 7,27 (m, 2H), 7,13 - 7,19 (m, 2H), 4,91 (dt, J= 7,99, 11,81 Hz, 1H), 4,56 (dd, J= 10,11, 11,62 Hz, 1H), 4,44 (dd, J= 7,83, 9,85 Hz, 1H), 3,32 (s, 3H)	390	A
225	(S)-5-(4-bromofenoxi)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)furano-2-carboxamida		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,47 (d, J= 8,28 Hz, 1H), 7,60 - 7,66 (m, 1H), 7,52 (dd, J= 1,76, 7,78 Hz, 1H), 7,26 - 7,35 (m, 2H), 7,23 (q, J= 2,76 Hz, 1H), 7,13 - 7,19 (m, 1H), 5,96 (d, J= 3,76 Hz, 1H), 4,84 (dt, J= 8,16, 11,80 Hz, 1H), 4,54 (dd, J= 10,04, 11,54 Hz, 1H), 4,36 (dd, J= 7,78, 9,79 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,08 (s, 1H)	459	A
226	(S)-5-((4-metil-1H-pirazol-1-il)metil)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)furano-2-carboxamida		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,48 (d, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,52 (dd, J= 1,89, 7,71 Hz, 1H), 7,28 - 7,36 (m, 2H), 7,21 - 7,28 (m, 2H), 7,15 (d, J= 3,54 Hz, 1H), 6,51 (d, J= 3,54 Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,84 (dt, J= 8,27, 11,75 Hz, 1H), 4,54 (dd, J= 9,85, 11,62 Hz, 1H), 4,37 (dd, J= 7,71, 9,73 Hz, 1H), 3,31 (s, 2H), 2,00 (s, 2H)	381	A
227	(S)-5-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)tiofeno-2-carboxamida		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,59 (d, J= 8,28 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,52 (dd, J= 1,76, 7,78 Hz, 1H), 7,20 - 7,42 (m, 7H), 5,74 (s, 2H), 4,87 (dt, J= 8,03, 11,54 Hz, 1H), 4,59 (dd, J= 10,04, 11,54 Hz, 1H), 4,40 (dd, J= 7,91, 9,91 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 1,21 (d, J= 6,27 Hz, 1H)	412	A

(continuación)

228	(S)-2-bencil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)tiazol-4-carboxamida		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,41 (d, J = 7,78 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,51 (dd, J = 1,88, 7,65 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 4,52 Hz, 3H), 7,29 - 7,37 (m, 4H), 7,27 (td, J = 1,88, 7,84 Hz, 1H), 4,86 (dt, J = 7,87, 11,36 Hz, 1H), 4,54 - 4,64 (m, 1H), 4,45 (dd, J = 7,78, 9,79 Hz, 1H), 4,42 (s, 2H), 2,08 (s, 1H)	394	A
229	(S)-2-(4-bromobencil)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)tiazol-4-carboxamida		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,10 (d, 1H), 7,51 (dd, J = 1,76, 7,78 Hz, 1H), 7,20 - 7,36 (m, 3H), 6,41 (s, 1H), 4,84 (dt, J = 7,91, 11,54 Hz, 1H), 4,47 - 4,56 (m, 1H), 4,41 (dd, J = 7,91, 9,91 Hz, 1H), 2,60 (t, J = 7,65 Hz, 2H), 1,57 (dt, J = 7,59, 14,93 Hz, 2H), 1,29 (dq, J = 7,34, 14,87 Hz, 2H), 0,89 (t, J = 7,40 Hz, 3H)	472 474	A
230	(S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-3-(p-toliloxi)benzamida		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,72 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,03 Hz, 1H), 7,44-7,53 (m, 2H), 7,41-7,45 (m, 1H), 7,267,36 (m, 2H), 7,20 - 7,25 (m, 3H), 7,17 (dd, J = 1,63, 8,16 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,53 Hz, 2H), 4,90 (dt, J = 8,06, 11,73 Hz, 1H), 4,56 (dd, J = 10,04, 11,80 Hz, 1H), 4,39 (dd, J = 7,91, 9,91 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,30 (s, 3H)	403	A
231	((S)-5-(ciclohexilmetil)-N-(5-metil-7-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 14,17 (s, 1H), 8,42 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,91 (dt, J = 11,6, 7,7 Hz, 1H), 4,65 - 4,73 (m, 1H), 4,50 (dd, J = 9,9, 7,3 Hz, 1H), 3,39 (s, 3H), 2,61 - 2,68 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 0,90 - 1,76 (m, 11H)	466,3	F

(continuación)

232	(S)-5-bencil-N-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ = 8,72 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 7,21 - 7,48 (m, 6 H), 7,07 - 7,17 (m, 1 H), 6,96 - 7,06 (m, 2 H), 6,55 (s, 1 H), 5,30 (d, J=4,5 Hz, 1 H), 4,59 (dt, J=11,7, 7,2 Hz, 1 H), 4,22 (s, 2 H), 3,47 - 3,69 (m, 2 H), 3,14 (t, J=7,2 Hz, 1 H),	363	F
233	(S)-5-bencil-N-(1-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ = 9,90 (s, 1 H), 8,71 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 6,92 - 7,45 (m, 9 H), 6,56 (s, 1 H), 4,51 (dt, J=12,1, 7,3 Hz, 1 H), 4,22 (s, 2 H), 3,65 (dd, J=11,9, 10,1 Hz, 1 H), 3,17 - 3,31 (m, 1 H), 2,74 ppm (s, 3 H)	377	F
234	(S)-N-(1,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)-5-(4-metilbencil)-1H-pirazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ = 13,17 (s a, 1 H), 7,93 (d, J=7,6 Hz, 1 H), 6,89 - 7,56 (m, 8 H), 6,33 (s, 1 H), 4,35 - 4,67 (m, 1 H), 3,92 (s, 2 H), 3,49 (t, 1 H), 3,34 (s, 3 H), 2,71 (s, 3 H), 2,69 (s, 1 h), 2,26 ppm (s, 3 H)	404	F
235	(S)-5-bencil-N-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ = 8,66 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 7,22 - 7,44 (m, 6 H), 7,07 - 7,17 (m, 1 H), 6,96 - 7,06 (m, 2 H), 6,55 (s, 1 H), 5,32 (d, J=4,5 Hz, 1 H), 4,65 (dt, J=11,7, 7,0 Hz, 1 H), 4,22 (s, 2 H), 3,47 - 3,69 (m, 2 H), 3,33 ppm (s, 3 H)	377	F
236	(S)-5-bencil-N-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 9,93 (s, 1H), 8,65 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,23 - 7,40 (m, 7H), 7,11 - 7,19 (m, 1H), 7,04 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,54 (s, 1H), 4,27 - 4,48 (m, 1H), 4,21 (s, 2H), 2,63 - 2,83 (m, 2H), 2,17 - 2,39 (m, 2H)	362,0	F

(continuación)

237	(S)-N-(6-fluoro-8-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-((5-metil tiofen-2-N)metil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 14,53 (s a, 1H), 10,02 (s, 1H), 8,49 (s a, 1H), 6,97 - 7,03 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,73 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,61 - 6,65 (m, 1H), 4,85 (dt, J = 11,4, 7,6 Hz, 1H), 4,63 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 4,46 (dd, J = 10,1, 7,3 Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,30 (s, 3H)	416,2	F
238	(S)-5-bencil-N-(8-metoxi-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 14,35 (s a, 1 H), 8,19 (s a, 1 H) 7,23 - 7,33 (m, 6 H) 6,99 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 6,85 (dd, J=8,28, 2,26 Hz, 1 H) 4,31 - 4,44 (m, 1 H) 4,12 (s a, 2 H) 3,79 (s, 3 H) 3,31 (s, 3 H) 2,56 - 2,68 (m, 2 H) 2,25 - 2,40 (m, 1 H) 2,14 (s, 1 H)	406,2	H
239	(S)-5-(3-fluorobencil)-N-(8-metoxi-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 14,31 (s a, 1 H), 8,21 (s a, 1 H) 7,37 (q, 7=7,4 Hz, 1 H) 7,25 (d, J=8,5 Hz, 1 H) 7,03 - 7,19 (m, 3 H) 6,93 - 7,03 (m, 1 H) 6,84 (dd, J=8,28, 2,26 Hz, 1 H) 4,27 - 4,43 (m, 1 H) 4,15 (s a, 2 H) 3,79 (s, 3 H) 3,31 (s, 3 H) 2,59 - 2,71 (m, 2 H) 2,32 (d, J=8,03 Hz, 1 H) 2,08 (s, 1 H)	424,2	H
240	(S)-5-bencil-N-(6,8-difluoro-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 14,45 (s a, 1H), 10,09 (s, 1H), 8,46 (s a, 1H), 7,20 - 7,37 (m, 6H), 7,04 (dt, J = 9,3, 2,3 Hz, 1H), 4,90 (dt, J = 11,2, 7,5 Hz, 1H), 4,67 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 4,51 (dd, J = 10,1, 7,1 Hz, 1H), 4,13 (s, 2H),	400,2	H
241	(S)-5-isopentil-N-(5-metil-7-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 14,16 (s a, 1H), 8,33 - 8,45 (m, 1H), 8,04 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 8,5, 1,9 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,91 (dt, J = 11,5, 7,8 Hz, 1H), 4,69 (t, J = 11,7 Hz, 1H), 4,51 (dd, J = 9,6, 7,6 Hz, 1H), 3,39 (s, 3H), 2,73 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 2,61 (s, 3H), 1,50 - 1,63 (m, 3H), 0,91 (d, J = 6,3 Hz, 6H); EM (m/z):	440,2	H

(continuación)

242	(S)-5-bencil-N-(5-metil-8-(5-metil-N-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 14,41 (s a, 1H), 8,53 (s a, 1H), 7,91 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,22 - 7,36 (m, 5H), 4,89 (dt, J = 11,6, 7,9 Hz, 1H), 4,71 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 4,52 (dd, J = 9,7, 7,7 Hz, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,36 (s, 3H), 2,60 (s, 3H);	460,2	F
-----	---	--	--	-------	---

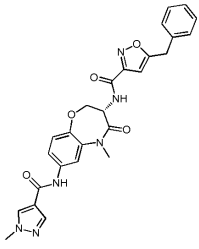
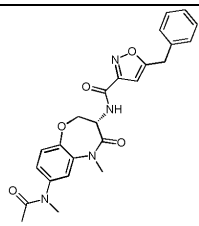
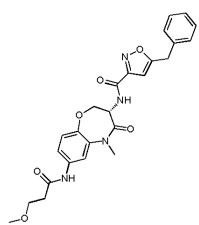
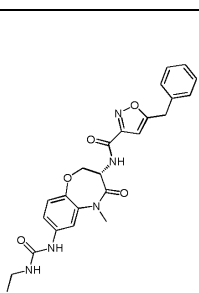
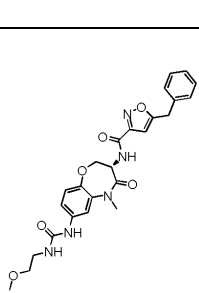
Los siguientes compuestos se prepararon mediante el procedimiento de oxidación indicado.

243	5-bencil-N-((3R)-1-oxido-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 10,34 (s a, 1 H), 9,24 - 8,70 (m, 1 H), 7,87 - 7,52 (m, 2 H), 7,48 - 7,12 (m, 6 H), 6,53 (s, 1 H), 4,88 - 4,55 (m, 1 H), 4,22 (s, 3 H), 4,03 (dd, J = 7,6, 14,4 Hz, 1 H), 3,56 (dd, J = 11,0, 14,5 Hz, 1 H)	396	C
244	(R)-5-bencil-N-(1,1-dioxido-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (MeOH-d ₄) 8,06 (dd, J = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,48 - 7,68 (m, 1H), 7,15 - 7,45 (m, 8H), 6,41 (s, 1H), 4,97 (dd, J = 11,6, 7,3 Hz, 1H), 4,10 - 4,31 (m, 2H), 3,89 - 4,07 (m, 2H)	412	B

5 Los siguientes compuestos se prepararon mediante acilación o adición de isocianato de la amina apropiada usando el procedimiento indicado.

245	(3-(5-bencilisoxazol-3-carboxamido)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-il)carbamato de (S)-metilo		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 9,80 (s, 1H), 8,85 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,25 - 7,38 (m, 6H), 7,15 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,83 (dt, J = 11,5, 8,0 Hz, 1H), 4,49 - 4,56 (m, 1H), 4,35 (dd, J = 9,9, 7,8 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,26 (s, 3H).	451,2	J
-----	--	--	---	-------	---

(continuación)

246	(S)-5-bencil-N-(5-metil-7-(1-metil-1H-pirazol-4-carboxamido)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 9,96 (s, 1H), 8,86 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,83 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,26 - 7,38 (m, 5H), 7,19 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,87 (dt, J = 11,6, 8,0 Hz, 1H), 4,51 - 4,58 (m, 1H), 4,38 (dd, J = 9,9, 7,8 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,30 (s, 3H).	501,4	J
247	(S)-5-bencil-N-(5-metil-7-(N-metilacetamido)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 8,87 (d, 1H), 7,56 - 7,61 (m, 1H), 7,24 - 7,38 (m, 7H), 6,54 (s, 1H), 4,88 (dt, J = 11,5, 8,0 Hz, 1H), 4,60 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 4,41 - 4,47 (m, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,18 (s a, 3H), 1,83 (s a, 3H)	449,2	J
248	(S)-5-bencil-N-(7-(3-metoxi propanamido)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4] oxazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 10,12 (s, 1H), 8,85 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,26 - 7,43 (m, 6H), 7,16 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,84 (dt, J = 11,6, 8,1 Hz, 1H), 4,49 - 4,57 (m, 1H), 4,33 - 4,39 (m, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,62 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 2,55 (t, 2H).	479,2	J
249	(S)-5-bencil-N-(7-(3-etilureido)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 8,85 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,57 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,26 - 7,38 (m, 5H), 7,15 - 7,20 (m, 1H), 7,04 - 7,09 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,17 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,79 - 4,87 (m, 1H), 4,46 - 4,53 (m, 1H), 4,33 (dd, J = 9,9, 7,8 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,07 - 3,15 (m, 2H), 1,05 (t, 3H).	464,3	G
250	(S)-5-bencil-N-(7-(3-(2-metoxietil) ureido)-5- metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 8,83 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,56 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,25 - 7,39 (m, 5H), 7,14 - 7,17 (m, 1H), 7,06 - 7,10 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,26 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,84 (dt, J = 11,4, 8,1 Hz, 1H), 4,46 - 4,53 (m, 1H), 4,33 (dd, J = 9,9, 7,8 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,37 - 3,40 (m, 2H), 3,24 - 3,29 (m, 8H).	494,4	G

Los siguientes compuestos se prepararon mediante acoplamiento de Suzuki usando el procedimiento indicado.

251	(S)-5-bencil-N-(7-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,12 - 2,42 (m, 2 H) 2,78 (m, 2 H) 3,88 (s, 3 H) 4,11 (s a, 2 H) 4,37 (dt, J=11,43, 7,93 Hz, 1 H) 6,68 (d, J=2,27 Hz, 1 H) 7,05 (d, J=8,08 Hz, 1 H) 7,18 - 7,39 (m, 5 H) 7,68 (dd, J=8,21, 1,89 Hz, 1 H) 7,74 (dd, J=8,84, 2,02 Hz, 2 H) 8,22 (s a, 1 H) 10,03 (s, 1 H)	442	I
-----	---	--	---	-----	---

Los siguientes compuestos se prepararon mediante acoplamiento de la amina y el ácido apropiados usando el procedimiento indicado.

252	(S)-5-bencil-N-(2,5-dimetil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4,5-b][1,4]diazepin-7-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 14,45 (s a, 1H), 8,37 (s a, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,84 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,15 - 7,40 (m, 5H), 4,68 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,13 (s a, 2H), 3,57 - 3,67 (m, 1H), 3,41 - 3,50 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,38 (s, 3H)	393	F
253	(S)-5-bencil-N-(8-fluoro-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 14,40 (s a, 1H), 8,37 (s a, 1H), 8,02 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 9,6, 2,8 Hz, 1H), 7,22 - 7,38 (m, 5H), 6,44 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,72 (ddd, J = 11,5, 6,9, 4,5 Hz, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,74 (ddd, J = 11,0, 6,7, 4,5 Hz, 1H), 3,44 - 3,55 (m, 1H), 3,29 (s, 3H)	396	F
254	(S)-5-bencil-N-(7-bromo-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 8,38 - 8,66 (m, 1H), 7,77 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,02 - 7,60 (m, 7H), 4,85 (dt, J = 11,6, 7,8 Hz, 1H), 4,62 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 4,41 (dd, J = 9,9, 7,6 Hz, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,18 - 3,43 (m, 3H)	456/458	H
255	(S)-5-bencil-N-(7-bromo-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,10 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,85 (s, 2H), 7,12 - 7,47 (m, 8H), 5,12 (s a, 1H), 4,63 - 4,82 (m, 1H), 4,32 (t, J = 10,5 Hz, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,48 (s, 3H)	444	I

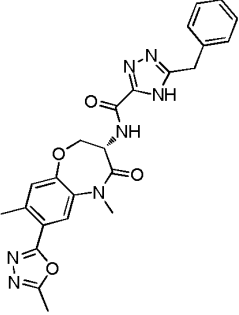
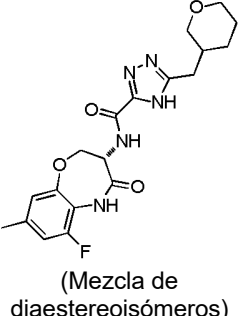
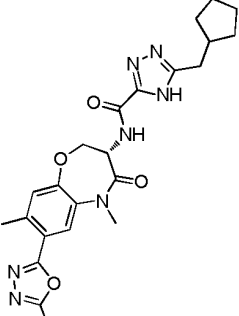
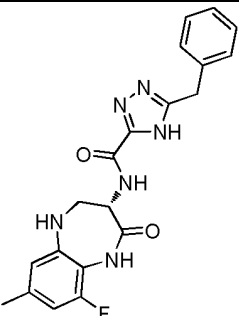
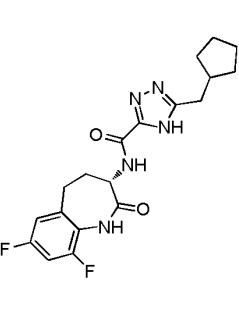
(continuación)

256	((S)-N-(6-fluoro-8-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-(2-fluorobencil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 14,49 (ninguno, 1H), 10,00 (s, 1H), 8,28 - 8,68 (m, 1H), 6,73 - 7,53 (m, 6H), 4,84 (dt, J = 11,1, 7,6 Hz, 1H), 4,61 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 4,45 (dd, J = 10,1, 7,3 Hz, 1H), 4,15 (s, 2H), 2,30 (s, 3H)	414	H
257	(S)-5-bencil-N-(8-(difluorometoxi)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 14,37 (s a, 1H), 8,42 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,09 - 7,38 (m, 8H), 4,85 (dt, J = 11,6, 7,8 Hz, 1H), 4,62 (t, J = 10,9 Hz, 1H), 4,44 (dd, J = 9,9, 7,6 Hz, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,30 (s, 3H)	444	F
258	(S)-N-(5-metil-7-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-(tiofen-2-ilmetil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		NA	466	F
259	(S)-1-bencil-N-(5-metil-7-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		Señales muy anchas observadas en RMN ¹ H ejecutada en DMSO-d ₆ .	460	F
260	(S)-5-bencil-N-(8-ciclopropil-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 14,34 (s a, 1H), 8,33 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,22-7,61 (m, 7H), 6,84-7,03 (m, 1H), 4,08 - 5,08 (m, 3H), 4,01 (s, 2H), 3,27 (s, 3H), 0,58 - 1,46 (m, 5H)	418	H
261	(S)-N-(7-ciano-5,8-dimetil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-(4-metilbencil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 14,31 (s a, 1H), 8,39 (d, J=7,1 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,14 (m, 4H), 4,86 (m, 1H), 4,68 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 2,27 (s, 3H)	431	H

(continuación)

262	(S)-N-(6-fluoro-8-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-(tiofen-2-ilmetil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 14,56 (s a, 1H), 10,02 (s, 1H), 8,53 (s a, 1H), 7,37 - 7,43 (m, 1H), 6,87 - 7,03 (m, 3H), 6,48 - 6,59 (m, 1H), 4,85 (dt, J = 11,4, 7,6 Hz, 1H), 4,63 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 4,46 (dd, J = 10,1, 7,3 Hz, 1H), 4,33 (s, 2H), 2,30 (s, 3H)	402	F
263	(S)-5-bencil-N-(6-cloro-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 10,01 (s a, 1H), 8,51 (s a, 1H), 7,17 - 7,48 (m, 9H), 4,81 (dt, J=11,3, 7,9 Hz, 1H), 4,66 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 4,47 (dd, J=9,9, 7,8 Hz, 1H), 4,12 (s, 2H)	399	H
264	(S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 14,18 (s a, 1H), 8,37 (s a, 1H), 7,52 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,11 - 7,40 (m, 8H), 4,79 - 4,90 (m, 1H), 4,54 - 4,63 (m, 1H), 4,39 - 4,48 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,05 (s a, 4H)	392	F
265	(S)-5-bencil-N-(7-(difluorometoxi)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 14,35 (s a, 1H), 8,43 (s a, 1H), 7,06 - 7,49 (m, 9H), 4,86 (dt, J = 11,3, 8,0 Hz, 1H), 4,55 - 4,68 (m, 1H), 4,35 - 4,47 (m, 1H), 4,13 (s a, 2H), 3,32 (s, 3H)	444	F
266	(S)-5-(2-ciclopentiletil)-N-(6-fluoro-8-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 14,24 (s a, 1H), 10,01 (s a, 1H), 8,38 (s a, 1H), 6,99 (dd, J = 10,7, 1,1 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,85 (dt, J = 11,1, 7,6 Hz, 1H), 4,61 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 4,46 (dd, J = 10,1, 7,3 Hz, 1H), 2,74 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,66 - 1,79 (m, 6H), 1,44 - 1,62 (m, 5H)	402	F
267	(S)-N-(7-cloro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-5-(ciclopentilmetil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 10,09 (s, 1H), 8,25 (s a, 1H), 7,45 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 8,3, 2,5 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,33 (dt, J = 11,6, 7,8 Hz, 1H), 3,09 - 3,56 (m, 2H), 2,24 (dt, J = 15,1, 7,5 Hz, 2H), 1,37 - 1,86 (m, 5H), 1,01 - 1,34 (m, 3H)	388	H

(continuación)

268	(S)-5-bencil-N-(5,8-dimetil-7-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 8,29 - 8,63 (m, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,09 - 7,52 (m, 7H), 4,90 (dt, J = 11,6, 7,7 Hz, 1H), 4,67 (s a, 1H), 4,46 (dd, J = 9,9, 7,3 Hz, 1H), 4,12 (s a, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,54 - 2,68 (m, 6H)	474	F
269	N-((S)-6-fluoro-8-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-((tetrahydro-2H-piran-3-il)metil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ¹ H compleja debido a mezcla de diaestereoisómeros	404	F
270	(S)-5-(cidopentilmetil)-N-(5,8-dimetil-7-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 8,26 - 8,44 (m, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 4,90 (dt, J = 11,6, 7,6 Hz, 1H), 4,66 (s a, 1H), 4,48 (dd, J = 9,7, 7,5 Hz, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,72 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 2,58 - 2,65 (m, 6H), 2,19 - 2,30 (m, 1H), 1,43 - 1,80 (m, 8H)	466	A
271	(S)-5-bencil-N-(9-fluoro-7-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 14,38 (s a, 1H), 9,69 (s, 1H), 8,29 (s a, 1H), 7,20 - 7,40 (m, 5H), 6,41 - 6,55 (m, 2H), 6,12 (s a, 1H), 4,62 (ddd, J = 10,4, 6,5, 4,1 Hz, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,65 - 3,71 (m, 2H), 2,19 (s, 3H)	395	F
272	(S)-5-(ciclopentilmetil)-N-(7,9-difluoro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 14,10 (s a, 1H), 9,97 (s, 1H), 8,25 (s a, 1H), 7,23 - 7,37 (m, 1H), 7,16 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,36 (dt, J = 11,2, 7,9 Hz, 1H), 2,76 - 2,85 (m, 2H), 2,72 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 2,40 - 2,49 (m, 1H), 2,20 - 2,34 (m, 2H), 1,49 - 1,75 (m, 6H), 1,15 - 1,27 (m, 2H)	390	F

(continuación)

273	(S)-5-(ciclopentilmetil)-N-(9-fluoro-7-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 13,94 (s a, 1H), 9,71 (s, 1H), 8,26 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,46 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,15 (s a, 1H), 4,64 (ddd, J = 10,5, 6,5, 4,0 Hz, 1H), 3,71 (dd, J = 11,0, 3,8 Hz, 1H), 3,42 - 3,50 (m, 1H), 2,75 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 2,23 - 2,36 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,48 - 1,77 (m, 6H), 1,16 - 1,30 (m, 2H)	387	F
274	(S)-5-(2,6-difluorobencil)-N-(6-fluoro-8-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 14,46 (s a, 1H), 10,01 (s, 1H), 8,39 (s a, 1H), 7,41 (quin, J = 7,5 Hz, 1H), 7,07 - 7,18 (m, 2H), 6,99 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,84 (dt, J = 11,2, 7,6 Hz, 1H), 4,57 - 4,68 (m, 1H), 4,44 (dd, J = 10,0, 7,3 Hz, 1H), 4,15 (s a, 2H), 2,30 (s, 3H)	432	F
275	(S)-5-bencil-N-(5-metil-7-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 14,45 (s a, 1H), 8,50 (s a, 1H), 8,02 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,30 - 7,36 (m, 2H), 7,22 - 7,29 (m, 3H), 4,90 (dt, J = 11,6, 7,7 Hz, 1H), 4,68 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 4,49 (dd, J = 10,0, 7,5 Hz, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,69 (s, 3H)	460	F
276	(S)-5-(2,3-difluorobencil)-N-(6-fluoro-8-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 14,40 (s a, 1H), 10,00 (s, 1H), 8,34 (s a, 1H), 7,13 - 7,33 (m, 3H), 6,99 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,85 (dt, J = 11,3, 7,5 Hz, 1H), 4,55 - 4,69 (m, 1H), 4,45 (dd, J = 10,0, 7,3 Hz, 1H), 4,18 (s a, 2H), 2,30 (s, 3H)	432	F
277	(S)-5-bencil-N-(9-fluoro-8-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 9,95 (s, 1H), 6,96-7,41 (m, 8H), 4,26-4,50 (m, 1H), 4,10 (s, 2H), 2,67-2,98 (m, 3H), 2,15-2,35 (m, 4H)	394	H

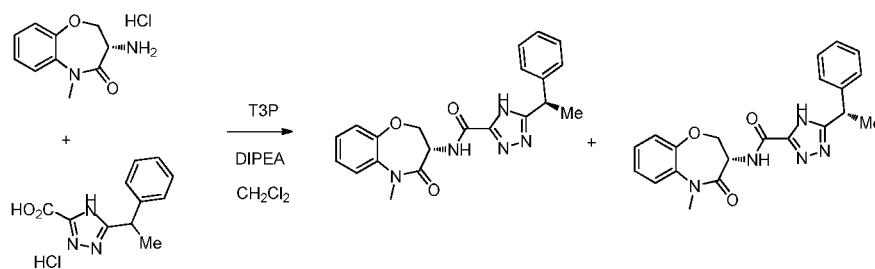
(continuación)

278	(S)-5-(cidopentilmetil)-N-(5-metil-7-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 14,20 (s a, 1H), 8,42 (s a, 1H), 8,02 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,91 (dt, J = 11,6, 7,6 Hz, 1H), 4,67 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 4,51 (dd, J = 9,9, 7,6 Hz, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,72 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,25 (dt, J = 15,0, 7,6 Hz, 1H), 1,47 - 1,75 (m, 6H), 1,14 - 1,29 (m, 2H)	452	H
279	(S)-N-(5-metil-7-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 8,67 (m, 1H), 8,45 (m, 1H), 7,29-7,07 (m, 10H), 5,04 (m, 1H), 4,29-4,49 (m, 2H), 2,62-2,93 (m, 3H), 2,25 (s, 3H)	472	H
280	(S)-5-bencil-N-(8-metoxi-5-metil-7-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 7,88 (s, 1H), 7,12-7,43 (m, 6H), 4,91 (s, 1H), 4,61-4,73 (m, 1H), 4,46-4,57 (m, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 2,58 (s, 3H)	490	A
281	(S)-5-bencil-N-(5-metil-7-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 8,53 (d, J=7,3 Hz, 1H), 8,16 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,00 (dd, J=8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,47 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,21-7,36 (m, 6H), 4,91 (dt, J=11,6, 7,7 Hz, 1H), 4,68-4,75 (m, 1H), 4,51 (dd, J=9,8, 7,3 Hz, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,39 (s, 3H), 2,44 (s, 3H)	460	F
282	((S)-5-(cidopentilmetil)-N-(5-metil-7-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 8,46 (d, J=7,8 Hz, 1H), 8,16 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,01 (dd, J=8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,48 (d, J=8,3 Hz, 1H), 4,92 (dt, J=11,5, 7,7 Hz, 1H), 4,67-4,76 (m, 1H), 4,52 (dd, J=9,8, 7,5 Hz, 1H), 3,40 (s, 3H), 2,72 (d, J=7,5 Hz, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,24 (dt, J=15,2, 7,6 Hz, 1H), 1,451,73 (m, 6H), 1,14-1,25 (m, 2H)	452	F

(continuación)

283	(S)-5-bencil-N-(5-metil-4-oxo-7-(piridin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 14,43 (s a, 1H), 8,67-8,71 (m, 1H), 8,49 (s a, 1H), 8,17 (d, J=2,3 Hz, 1H), 8,00-8,09 (m, 2H), 7,92 (td, J=7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,21-7,41 (m, 7H), 4,91 (dt, J = 11,6, 7,7 Hz, 1H), 4,60-4,69 (m, 1H), 4,46 (dd, J=9,9, 7,6 Hz, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,40 (s, 3H)	455	F
284	(S)-5-bencil-N-(6,8-difluoro-7-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 10,09 (s a, 1H), 8,49 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,19-7,38 (m, 5H), 7,02 (dd, J=9,8, 1,5 Hz, 1H), 4,87 (dt, J=11,3, 7,5 Hz, 1H), 4,64 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 4,48 (dd, J = 10,0, 7,3 Hz, 1H), 4,12 (s, 2H), 2,15 (s, 3H)	414	F
285	(S)-N-(7-cloro-9-fluoro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-5-(ciclopentilmetil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 14,14 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 8,22 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,43 - 7,54 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 4,36 (dt, J=11,3, 7,9 Hz, 1H), 2,62 - 2,88 (m, 4H), 2,34 - 2,48 (m, 1H), 2,19 - 2,32 (m, 2H), 1,44 - 1,78 (m, 6H), 1,10 - 1,29 (m, 2H)	406/408	F

Ejemplo de referencia 286



- Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 12, se hizo reaccionar clorhidrato de (S)-3-amino-5-metil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]oxazepin-4(5H)-ona (220 mg, 0,96 mmol) con clorhidrato de ácido 5-(1-feniletil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxílico (256 mg, 1,0 mmol) dando N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-(1-feniletil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (330 mg, rendimiento del 89 %) como una mezcla de 2 diastereoisómeros. La separación de los 2 diastereoisómeros se logró usando una CL Gilson eluyendo con 20:80 de EtOAc/hexano con 0,1 % de DEA. Los 2 diastereoisómeros se aislaron cada uno con un exceso diastereomérico > 99 % y un rendimiento de 138 mg de cada uno.

N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-((S)-1-feniletil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida: RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 8,46 (s a, 1H), 7,51 (dd, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,08 - 7,45 (m, 8H), 4,84 (dd, J = 11,2, 8,0 Hz, 1H), 4,52 - 4,72 (m, 1H), 4,25 - 4,49 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 1,63 (d, J = 7,3 Hz, 3H). EM (m/z) 392 (M+H⁺).

N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-((R)-1-feniletil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida: RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 8,45 (s a, 1H), 7,51 (dd, J = 7,7, 1,9 Hz, 1H), 7,12 - 7,42 (m, 9H), 4,76 - 4,94 (m, 1H), 4,53 - 4,70 (m, 1H), 4,28 - 4,49 (m, 2H), 3,26 - 3,42 (m, 3H), 1,63 (d, J = 7,3 Hz, 3H). EM (m/z) 392 (M+H⁺).

Composiciones farmacéuticas

Ejemplo A

Se preparan comprimidos usando procedimientos convencionales y se formulan del siguiente modo:

Componente	Cantidad por comprimido
Compuesto	5 mg
Celulosa microcristalina	100 mg
Lactosa	100 mg
Glicolato sódico de almidón	30 mg
Estearato de magnesio	2 mg
Total	237 mg

Ejemplo B

Se preparan cápsulas usando procedimientos convencionales y se formulan del siguiente modo:

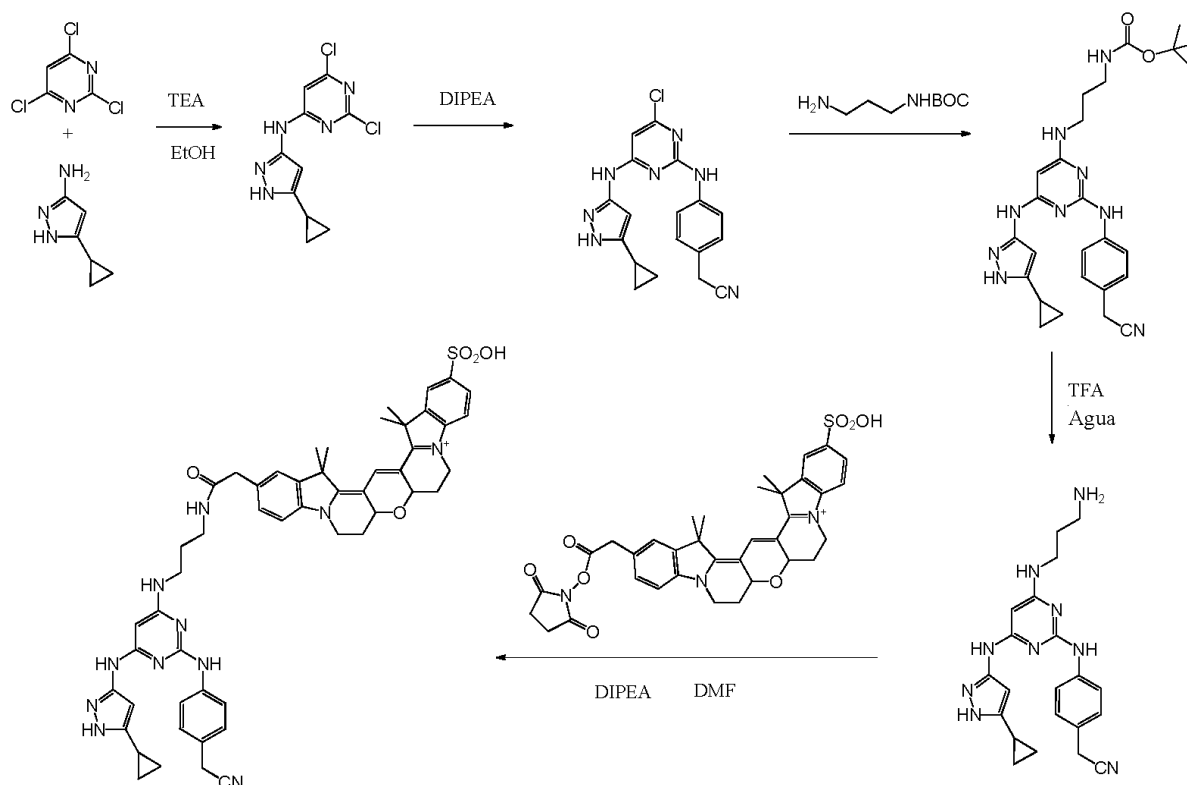
Componente	Cantidad por comprimido
Compuesto	15 mg
Almidón secado	178 mg
Estearato de magnesio	2 mg
Total	195 mg

5

Ensayos biológicos:

Ensayo *in vitro* biológico

- Se desarrolló un ensayo de unión basado en polarización fluorescente para cuantificar la interacción de los novedosos compuestos de prueba en el bolsillo de unión de ATP de RIP1, por competición con un ligando competitivo de ATP fluorescentemente marcado. GST-RipK1(1- 375) se purificó de un sistema de expresión de baculovirus y se usó a una concentración de ensayo final de 10 nM. Un ligando marcado fluorescente (2-sulfonato de 14-(2-([3-([2-([4-(cianometil)fenil]amino)-6-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-4-pirimidinil]amino)propil]amino)-2-oxoetil)-16,16,18,18-tetrametil-6,7,7a,8a,9,10,16,18-octahidrobenczo[2",3"]indolizino[8",7":5',6"]pirano[3',2':3,4]pirido[1,2-a]indol-5-io (preparado como se describe más adelante) se usó a una concentración de ensayo final de 5 nM. Tanto la enzima como el ligando se prepararon en disoluciones en HEPES 50 mM a pH 7,5, NaCl 10 mM, MgCl₂ 50 mM, DTT 0,5 mM y 0,02 % de CHAPS. Los compuestos de prueba se prepararon en DMSO puro y se dispensaron 100 nl a pocillos individuales de una placa de múltiples pocillos. A continuación se añadieron 5 ul de GST-RipK1(1-375) a los compuestos de prueba a dos veces la concentración del ensayo final, y se incubaron a temperatura ambiente durante 10 minutos. Tras la incubación, 5 ul de la solución de ligando marcado fluorescente se añadieron a cada reacción, a dos veces la concentración del ensayo final, y se incubaron a temperatura ambiente durante al menos 15 minutos. Finalmente, las muestras se leyeron en un instrumento que puede medir polarización fluorescente. La inhibición del compuesto de prueba se expresó como porcentaje (%) de inhibición de los controles de ensayo internos. Para los experimentos de respuesta a la concentración, los datos normalizados se ajustaron y las pCl₅₀ se determinaron usando técnicas convencionales. Las pCl₅₀ se promedian para determinar un valor medio, para un mínimo de 2 experimentos.
- Como se ha determinado usando el procedimiento anterior, los compuestos de los Ejemplos y Ejemplos de referencia 1-286 presentaron una pCl₅₀ entre aproximadamente 5,0 y 9,0. Por ejemplo, los compuestos de los Ejemplos de referencia 12, 91, 102, 161, 163 y 169 inhibieron la quinasa RIP1 en el procedimiento anterior con una pCl₅₀ media de aproximadamente 7,6, 7,6, 7,8, 7,9, 7,9 y 7,2 respectivamente. La prueba continua produjo un ligero cambio en la pCl₅₀ promedio informada para estos compuestos (Ejemplo de referencia 161 (7,7) y Ejemplo de referencia 169 (7,3)).
- Preparación de (2-sulfonato de 14-(2-([3-([2-([4-(cianometil)fenil]amino)-6-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-4-pirimidinil]amino)propil]amino)-2-oxoetil)-16,16,18,18-tetrametil-6,7,7a,8a,9,10,16,18-octahidrobenczo[2",3"]indolizino[8",7":5',6"] pirano[3',2':3,4] pirido[1,2-a]indol-5-io



Una solución de 2,4,6-tricloropirimidina (Alfa, 12,25 g, 66,8 mmol), 3-amino-5-ciclopropil-1H-pirazol (Fluorochem 8,23 g, 66,8 mmol) y trietilamina (11,2 ml, 80,4 mmol) en etanol (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas bajo Ar (globo). El disolvente se retiró al vacío y el material en bruto se disolvió en acetato de etilo. La solución se lavó con agua y se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó dando un sólido beis. El producto puro se obtuvo como un sólido cristalino blanco después de la recrystalización en acetonitrilo. Fue posible obtener una segunda cosecha. De dos ejecuciones realizadas bajo las mismas condiciones, 29,0 g (88 %) de 2,6-dicloro-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)pirimidin-4-amina. El producto contuvo ~10 % de acetonitrilo, pero se llevó a la siguiente etapa independientemente.

Una suspensión de (5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-(2,6-dicloro-pirimidin-4-il)-amina (25,8 g, 0,1 moles) y 4-aminofenilacetonitrilo (Alfa, 13,91 g, 0,11 moles) en diisopropiletilamina (Alfa, 342 ml) se agitó a 110 °C durante 16 horas bajo Ar (globo). La suspensión gomosa resultante se disolvió en DCM, se lavó con agua y se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. Cuando el DCM se redujo a un pequeño volumen, el material se dejó reposar y el producto precipitó. Después de la filtración y lavado con DCM, la formación de 2-(4-((4-cloro-6-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-2-il)amino)fenil)acetonitrilo se obtuvo como un polvo beis (10,6 g, 30,3 %).

Una mezcla de {4-[4-cloro-6-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]-fenil}-acetonitrilo (1,54 g, 4,2 mmol) y N-(2-aminopropil)carbamato de terc-butilo (Aldrich, 2,20 g, 12,6 mmol, 3,0 eq) se calentó a 115 °C durante 16 horas bajo Ar (globo). El sólido vítreo resultante se purificó por cromatografía en columna (al menos 25 cm de profundidad de sílice, eluyente = DCM → 5 % de MeOH en DCM). El material de partida recuperado es la primera banda amarilla en eluir de la columna (eluyente ~ 2 % de MeOH en DCM) y el producto eluye cuando la segunda banda amarilla se ha movido a través de la columna (eluyente ~ 4 % de MeOH en DCM). Se eluye una banda púrpura una vez se ha eluido casi todo el producto. Un buen eluyente para el análisis por CCF de las fracciones es 1:1 de EtOAc/éter de pet. Las fracciones iniciales del producto están contaminadas con una traza de material de mayor R_f mientras que las fracciones finales de producto contienen trazas de un material de menor R_f . Por tanto, solo las fracciones centrales de producto se combinaron. Se obtuvo (3-((2-((4-(cianometil)fenil)amino)-6-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)amino)propil)carbamato de terc-butilo como una espuma amarilla (0,7 g, 33,0 %).

El (3-((2-((4-(cianometil)fenil)amino)-6-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)amino)propil)carbamato de terc-butilo (20 mg, 0,040 mmol) se disolvió en una solución fría en hielo de agua (0,1 ml) en ácido trifluoroacético (TFA) (1,9 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se dejó durante un total de 2 horas. El ácido en exceso se eliminó a presión reducida y el residuo aceitoso se trituró con varias porciones de éter seco. El sólido residual se secó a presión reducida. EM (m/z) 403 ($\text{M}+\text{H}^+$). La HPLC analíticas de C18 mostró solo un componente principal. El rendimiento de 2-(4-((4-((3-aminopropil)amino)-6-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-2-il)amino)fenil)acetonitrilo se estimó a aproximadamente el 98 %.

Se dispusieron sal de ácido trifluoroacético de 2-(4-((4-((3-aminopropil)amino)-6-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-2-il)amino)fenil)acetonitrilo (3,2 mg, 6,18 μmol) y sal de ácido trifluoroacético de 2-sulfonato de 14-

{2-[(2,5-dioxo-1-pirrolidinil)oxi]-2-oxoetil}-16,16,18,18-tetrametil-6,7,7a,8a,9,10,16,18-octahidrobenzo[2",3"]indolizino[8",7":5',6']pirano[3',2':3,4]pirido[1,2-a]indol-5-io (2,6 mg, 3,37 μ mol) en un tubo Eppendorf de 2 ml y se añadió DMF (200 μ l). La mezcla se agitó hasta que todo el sólido se había disuelto y después la mezcla se basificó mediante la adición de DIPEA (2 μ l, 0,011 mmol). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se redisolvió en DMSO/MeOH (< 1 ml), se filtró (0,2 μ m) y se aplicó a una columna preparativa Phenomenex Jupiter C18 y se eluyó con el siguiente gradiente (A = 0,1 % de ácido trifluoroacético en agua, B = 0,1 % de TFA/90 % de acetonitrilo/10 % de agua): velocidad de flujo = 10 ml/min, AU = 20/10 (214 nm). El componente diana se eluyó en dos fracciones. Ambas fracciones se combinaron y se evaporaron a sequedad dando 1,4 mg de 2-sulfonato de 14-(2-[(3-{[4-(cianometil)fenil]amino}-6-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-4-pirimidinil)amino]propil)amino)-2-oxoetil}-16,16,18,18-tetrametil-6,7,7a,8a,9,10,16,18-octahidrobenzo[2",3"]indolizino[8",7":5',6']pirano[3',2':3,4]pirido[1,2-a]indol-5-io.

Preparación de GST-RipK1: His.GST.TEV.RIPK1 1-375

El gen RIPK1 [serina-treonina quinasa 1 de interacción con receptores (TNFRSF)] se clonó de ADNc de la glándula suprarrenal humana. Los cebadores se diseñaron a partir de la secuencia de referencia NM_003804.3 con una marca direccional CACC Kozak añadida para la clonación en pENTR/TEV/D-TOPO. Se usó la clonación Gateway® LR para recombinar de forma específica para sitio RIPK1 en la dirección 3' con HisGST del N-terminal contenido dentro del vector de destino pDEST8-His.GST de acuerdo con el protocolo descrito por Invitrogen. Un codón de parada se insertó después del aminoácido 375 usando el kit de mutagénesis de Stratagene Quikchange de acuerdo con el protocolo del fabricante y se produjo pDEST8.His.GST.TEV.human RIPK1 1-375. El baculovirus His.GST.Tev.human RIPK1 1-375 se generó usando el sistema Bac to Bac (Invitrogen) de acuerdo con las especificaciones del fabricante. La transfección de células de insecto *Spodoptera frugiperda* (Sf9) se realizó usando Eugene 6 (Roche), de acuerdo con el protocolo del fabricante. Las células de insecto infectadas con el baculovirus (BIIC) His.GST.TEV.human RIPK1 1-375 se prepararon durante la generación de baculovirus de acuerdo con David Wasilko y S Edward Lee, TIPS: Titerless Infected Cells Preservation and Scale up, BioProcessing Journal Fall 2006 p29-32. Se cultivaron 20 l de células Sf9 en Hyclone sin suero, medio SFX (HyClone Laboratories, 925 West 1800 South Logan, Utah 84321) a 27 °C en bolsas de Wave sembradas a una densidad de 8×10^6 células/ml con una tasa de balanceo de 25 rpm, flujo de aire de 0,18 a 0,22 en el reactor Wave (WAVE Bioreactor, Sistema 20/50EH). Las células se cultivaron con la luz encendida a 27 °C. Las células de insecto infectadas con el baculovirus (BIIC) His.GST.TEV.human RIPK1 1-375 se usaron para infectar Sf9 a una densidad de células de $1,7$ a $2,4 \times 10^6$. Se añadieron 2 ml de BIIC (1×10^6 células/ml) a 20 l de células. La tasa de balanceo se aumenta a 25 rpm en la infección. Recoger 72 h después de la infección usando Viafuge. Pesar los sedimentos, cerrar las bolsas Wave y congelarlas a -80.

Se resuspendió un sedimento de células de 50 g en 250 ml de tampón de lisis (Tris 50 mM a pH 7,5, NaCl 250 mM, DTT 1 mM y comprimidos de inhibidor de proteasas completa (1/50 ml, de Roche Diagnostics). Las células se lisaron por sometimiento a ultrasonidos sobre hielo, 3x30" al nivel de potencia 4 usando la sonda grande en un sonicador Branson. La suspensión se clarificó después por centrifugación a 15.000 g durante 30 minutos, a 4 °C. El lisado se decantó del sedimento insoluble y el lote se unió a 10 ml de glutatión agarosa (Pierce) durante 2 h a 4 °C con rotación extremo a extremo suave. Las perlas se empaquetaron después en una columna y se lavaron al nivel inicial con tampón de lisis (sin inhibidores de proteasas) y después se eluyeron con glutatión 20 mM reducida en Tris 50 mM, pH 8.

Las fracciones identificadas por SDS-PAGE como que contienen proteína de interés se reunieron (volumen total 10 ml), se concentraron a aproximadamente 5 ml y se cargaron sobre un columna SDX200 SEC de 300 ml (GE Healthcare) que se había equilibrado en Tris 50 mM, pH 7,5, NaCl 150 mM, DTT 1 mM y 10 % de glicerol. La proteína Rip1 se eluyó como un dímero de la columna SEC.

La concentración de proteína se determinó por ensayo de Bradford usando BSA como patrón. El rendimiento fue 12,5 mg a 0,63 mg/ml. La pureza fue >95 % como se ha determinado por barrido de un gel de SDS-PAGE teñido con Coomassie.

El análisis de CL-EM mostró que las principales especies habían perdido la metionina N-terminal, se acetiló y tenía un sitio fosforilado. La proteína se tomó en alícuotas y se congeló a -80 °C para su uso según se necesitara.

Ensayo *in vivo* biológico

La eficacia de inhibidores de RIP1 pueden probarse en ratones *in vivo* usando un modelo de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica accionado por TNF (Duprez, L., y col. 2011. Immunity 35(6):908-918). El modelo puede ejecutarse en una modalidad larga (usando TNF solo i.v.) que produce la terminación del estudio en ~7 h (bajo las pautas de la IACUC para la pérdida de temperatura) o una modalidad corta (usando TNF más el inhibidor de caspasa zVAD i.v.) que necesita terminarse a ~3 h (bajo las pautas de la IACUC para la pérdida de temperatura). Las manifestaciones inducidas por TNF (o TNF/zVAD) incluyen pérdida de temperatura, la producción de numerosas citocinas (incluyendo IL-6, IL-1b, MIP1p y MIP2) en la periferia, inflamación del hígado e intestinal y un aumento de marcadores de lesión celular (LDH y CK) y hepática (AST y ALT) en suero. La inhibición de estas manifestaciones inducidas por TNF (o TNF/zVAD) puede mostrarse por vía oral o IP antes de la dosificación con compuestos seleccionados de la presente invención.

Cada compuesto de prueba se ejecuta mediante las versiones de TNF/zVAD y TNF (solo) del modelo. Por ejemplo, ratones (7 ratones por grupo) se dosificaron previamente por vía oral con vehículo o compuesto de prueba a 50 mg/kg 15 minutos antes de la administración i.v. de TNF de ratón (30 mg/ratón) y zVAD (0,4 mg/ratón) simultáneamente. La pérdida de temperatura en los ratones se midió por sonda rectal. El estudio se terminó cuando el grupo de control perdió 7 grados, por el protocolo de IACUC de los presentes inventores. Datos representativos expresados con el tiempo o en el momento de tiempo de 2,5 horas se proporcionan en las Figuras 1A, 1B, 4A y 4B, respectivamente. Todos los datos se muestran como medias $\pm$ error estándar de la media. Los datos para compuestos probados en este modelo se proporcionan en la Tabla 2.

Tabla 2

N.º de Ejemplo de referencia	Dosis (mg/kg)	% de inhibición
12	30	93
20	30	52
45	10	91
64	30	62
125	30	25
108	30	56
161	50	85
163	10	73
176	30	34
190	30	85
97	30	70
235	30	58
236	30	23

Además del modelo de TNF/zVAD, cada compuesto también se prueba en un modelo de TNF solo. Para la versión de TNF (solo) del modelo, ratones (7 ratones por grupo) se dosificaron previamente por vía oral con vehículo o compuesto de prueba a 50 mg/kg 15 minutos antes de la administración i.v. de TNF de ratón (30 mg/ratón). Un ejemplo del modelo de TNF (solo) con el tiempo y en el momento de tiempo de 6 horas puede observarse en las Figuras 2A, 2B, 5A y 5B, respectivamente. Todos los datos se muestran como medias $\pm$ error estándar de la media. Los datos para compuestos probados en este modelo se proporcionan en la Tabla 3.

Tabla 3

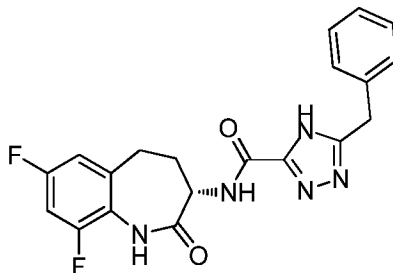
N.º de Ejemplo de referencia	Dosis (mg/kg)	% de inhibición
12	50	87
20	50	51
161	50	82
190	50	56
235	50	73

Ensayo celular *in vitro* biológico

La eficacia de inhibidores de RIP1 puede probarse en ratones *in vitro* usando células de leucemia monocítica humana U937 o de fibrosarcoma L929 de ratón en un ensayo de necroptosis (He, S. y col. 2009. Cell 137(6):1100-1111). Las células se mantuvieron en RPMI complementado con 10 % de suero bovino fetal, 100 U/ml de penicilina, 100 ug/ml de estreptomycin. Para el ensayo, las células se suspendieron a 5e5 células/ml en RPMI sin rojo de fenol complementado con 1 % de suero bovino fetal, 100 U/ml de penicilina, 100 ug/ml de estreptomycin. Treinta y cinco (35) ul de la suspensión de células se repartieron en alícuotas en una placa de ensayo de media área blanca. Cinco (5) ul de cada QVD (concentración final 50 uM) o compuesto se añadieron a las células y se incubaron a 37 °C durante 30 min a 1 h. Tras la incubación se añadieron 5 ul de TNF α (concentración final 100 ng/ml) a las células y las muestras se incubaron durante la noche. Al día siguiente, los niveles celulares de ATP se determinaron usando el kit de viabilidad celular Cell Titer- Glo Luminescent (disponible de Promega Corporation, Madison, Wisconsin, EE.UU.). Por ejemplo, células L929 (Figura 3A) o U937 (Figura 3B) se trataron con vehículo o 10 mM del Ejemplo 77. Por ejemplo, células L929 (Figura 6A) o U937 (Figura 6B) se trataron con vehículo o concentraciones indicadas del compuesto del Ejemplo 161. La viabilidad se midió cuantificando niveles celulares de ATP usando el kit Cell Titer-Glo. Todos los datos se muestran como medias $\pm$ desviación estándar de la media.

REIVINDICACIONES

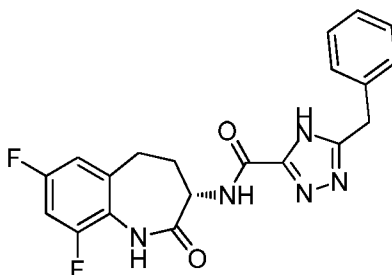
1. Un compuesto que es



o un tautómero del mismo o una sal del mismo.

5 2. El compuesto, tautómero o sal de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la sal es una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

3. El compuesto o tautómero de la reivindicación 1 que es



10 4. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 2 o la reivindicación 3 y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

5. El compuesto, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 2 o la reivindicación 3 para su uso en terapia.

15 6. El compuesto, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 2 o la reivindicación 3 para su uso en el tratamiento de enfermedades/trastornos que es probable que se regulen al menos en parte por necrosis programada, apoptosis o la producción de citocinas inflamatorias, en el que la enfermedad o trastorno se selecciona de enfermedad inflamatoria del intestino (incluyendo enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), psoriasis, desprendimiento de retina, retinitis pigmentaria, degeneración macular, pancreatitis, dermatitis atópica, artritis (incluyendo artritis reumatoide, espondiloartritis, gota y artritis idiopática juvenil de aparición sistémica (AIJAS)), lupus eritematoso sistémico (LES), síndrome de Sjogren, esclerodermia sistémica, síndrome antifosfolípidos (SAF),
 20 vasculitis, osteoartritis, lesión/enfermedades hepáticas (esteatohepatitis no alcohólica, esteatohepatitis alcohólica, hepatitis autoinmunitaria, enfermedades hepatobiliares autoinmunitarias, colangitis esclerosante primaria (CEP)), nefritis, celiakia, púrpura trombocitopénica idiopática autoinmunitaria (PTI autoinmunitaria), rechazo de trasplante, lesión por isquemia-reperfusión de órganos sólidos, septicemia, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), accidente cerebrovascular (ACV, ictus), infarto de miocardio (IM), aterosclerosis, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), enfermedades alérgicas (incluyendo asma y dermatitis atópica), esclerosis múltiple, diabetes tipo I, granulomatosis de Wegener, sarcoidosis pulmonar, enfermedad de Behcet, síndrome de fiebre asociado a la enzima convertidora de interleucina-1 (ICE, también conocida como caspasa-1), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (SPART), periodontitis, síndrome de deficiencia de NEMO (síndrome de deficiencia del gen modulador esencial de NF-kappa-B (también conocido como IKK gamma o IKKG)), deficiencia de HOIL-1 ((también conocido como RBCK1) deficiencia de ubiquitina ligasa-1 por IRP2 oxidada por hemo), síndrome de deficiencia del complejo de ensamblaje de la cadena de ubiquitina lineal (LUBAC), tumores malignos hematológicos y de órganos sólidos, infecciones bacterianas e infecciones víricas (tales como tuberculosis y gripe) y enfermedades de almacenamiento lisosómico (particularmente, enfermedad de Gaucher, y que incluye gangliosidosis GM2, alfa-manosidosis, aspartilglucosaminuria, enfermedad por almacenamiento de ésteres de colesterol, deficiencia de hexoaminidasa A crónica, cistinosis, enfermedad de Danon, enfermedad de Fabry, enfermedad de Farber, fucosidosis, galactosialidosis, gangliosidosis GM1, mucopolidosis, enfermedad infantil por almacenamiento de ácido siálico libre, deficiencia de hexoaminidasa A juvenil, enfermedad de Krabbe, deficiencia de lipasa ácida lisosómica, leucodistrofia metacromática, trastornos por mucopolisacaridosis, deficiencia de sulfatasa múltiple, enfermedad de Niemann-Pick, lipofuscinosis cerioidea neuronal, enfermedad de Pompe, picnodisostosis, enfermedad de Sandhoff, enfermedad de

Schindler, enfermedad por almacenamiento de ácido siálico, enfermedad de Tay-Sachs y Wolman).

7. El compuesto, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso, de acuerdo con la reivindicación 6, en el que la enfermedad o trastorno son tumores malignos hematológicos y de órganos sólidos.

5 8. El compuesto, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso, de acuerdo con la reivindicación 7, en el que la enfermedad o trastorno es tumor maligno de órganos sólidos.

Figura 1A

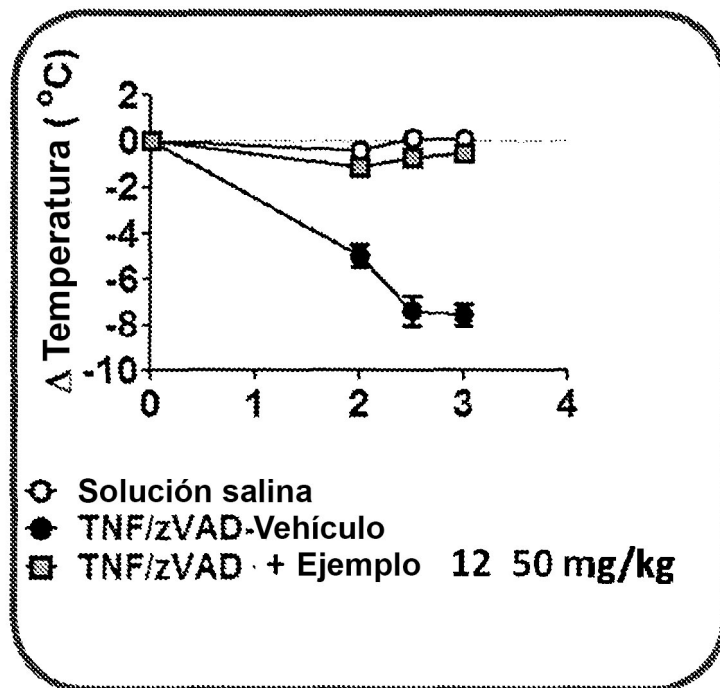


Figura 1B

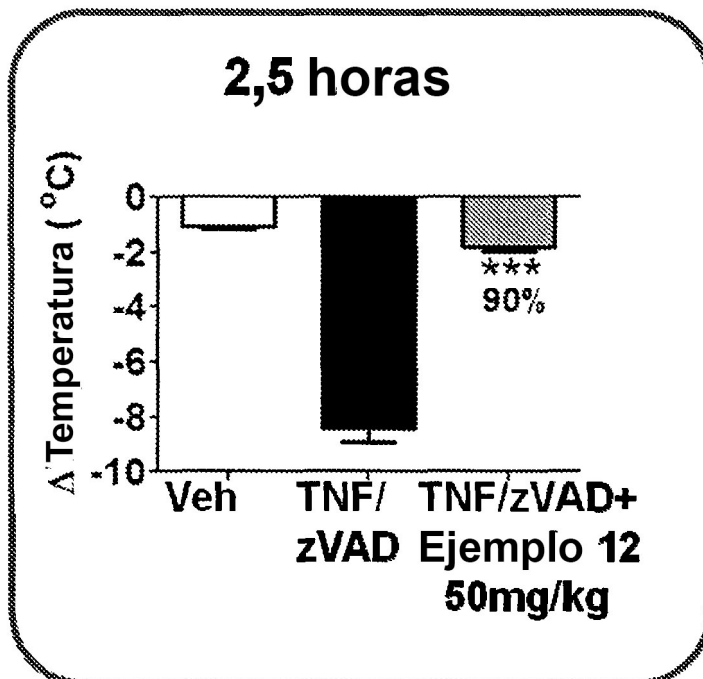


Figura 2A

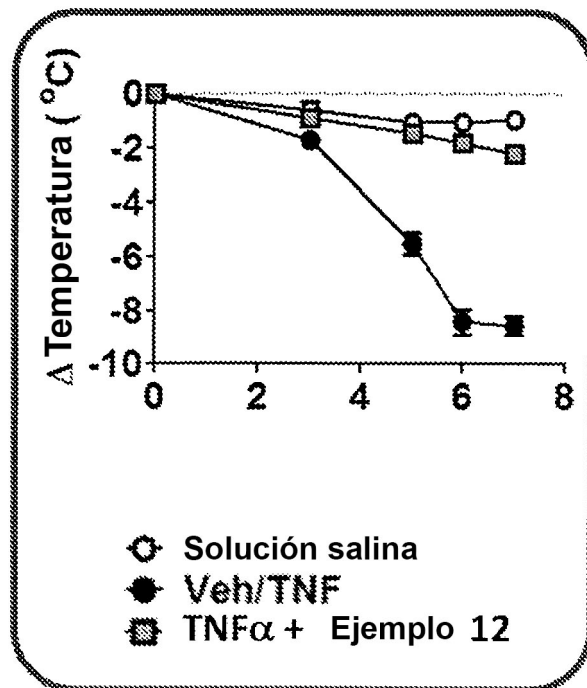


Figura 2B

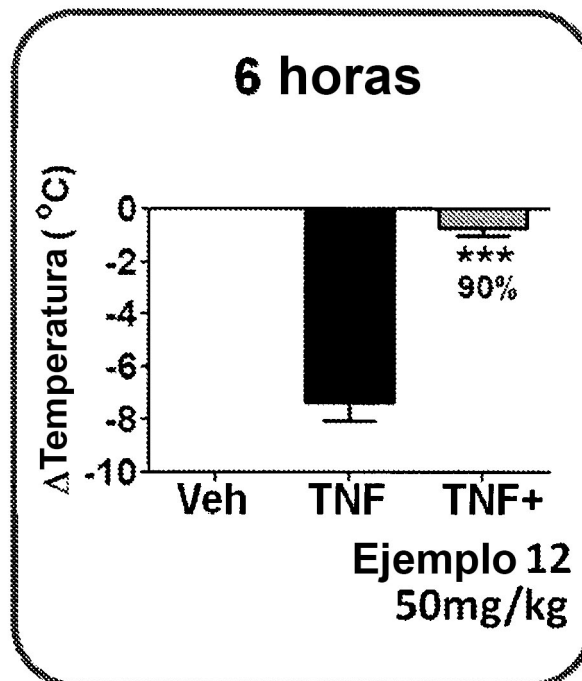


Figura 3A

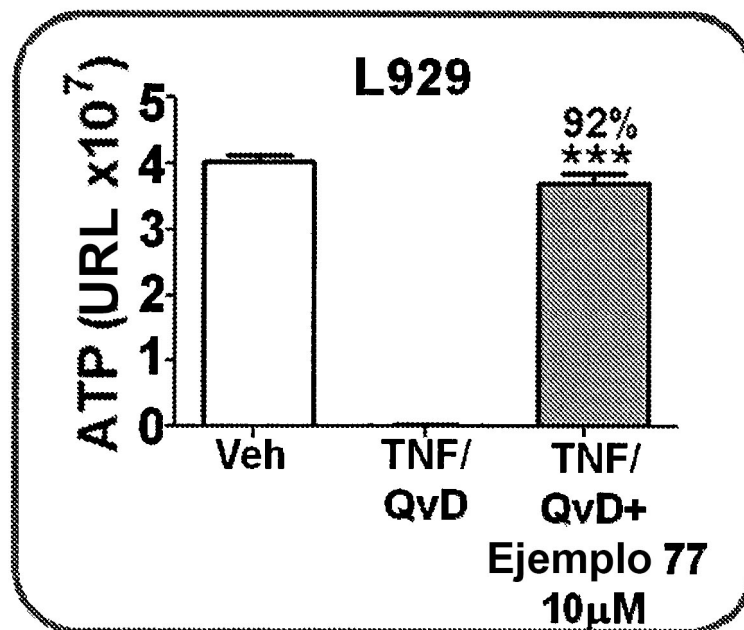


Figura 3B

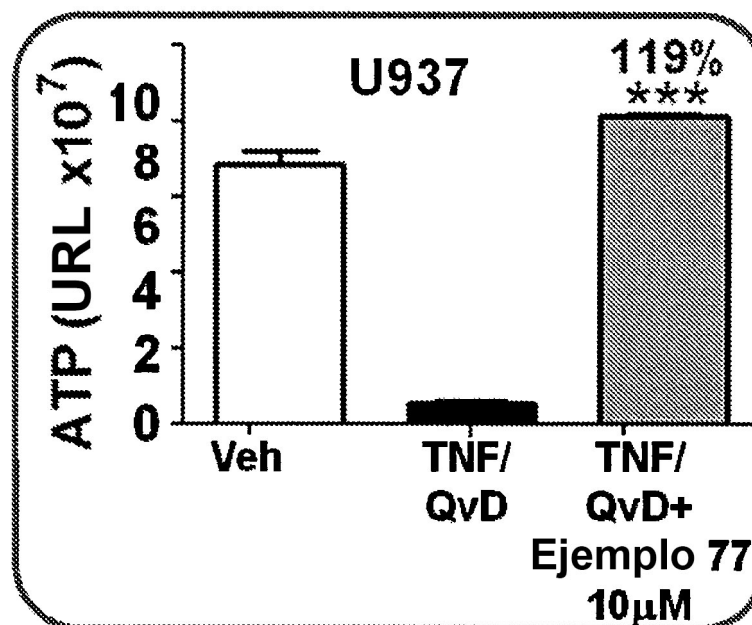


Figura 4A

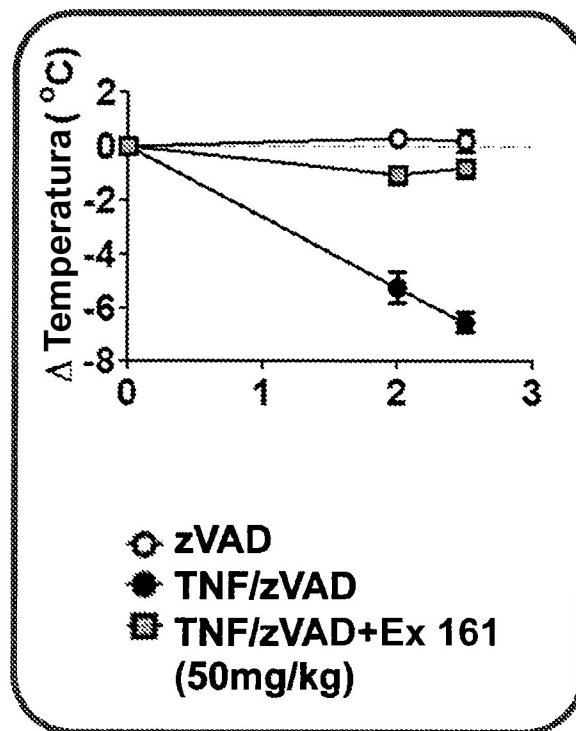


Figura 4B

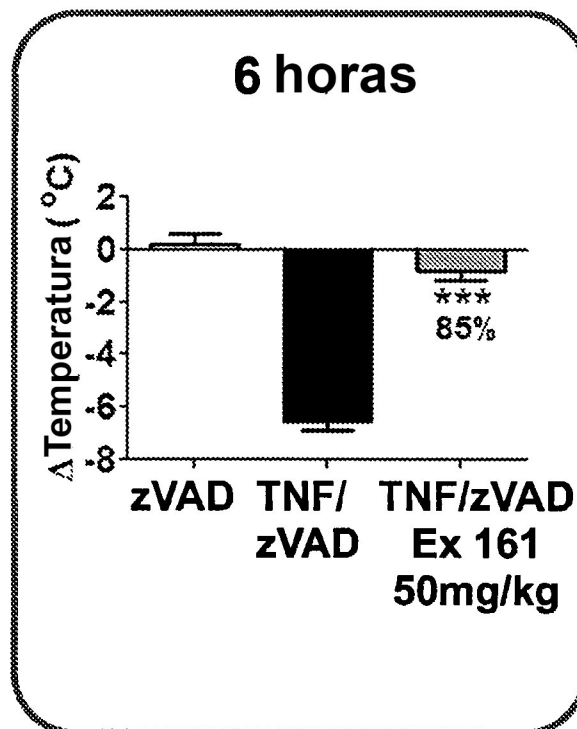


Figura 5A

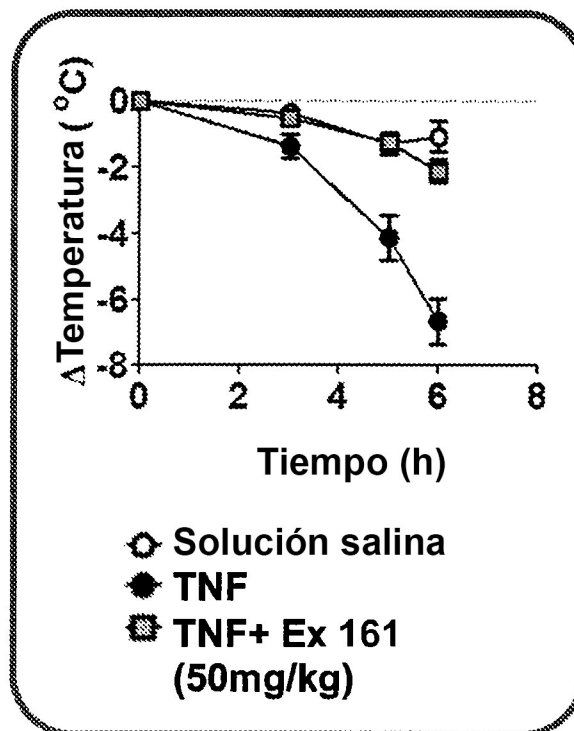


Figura 5B

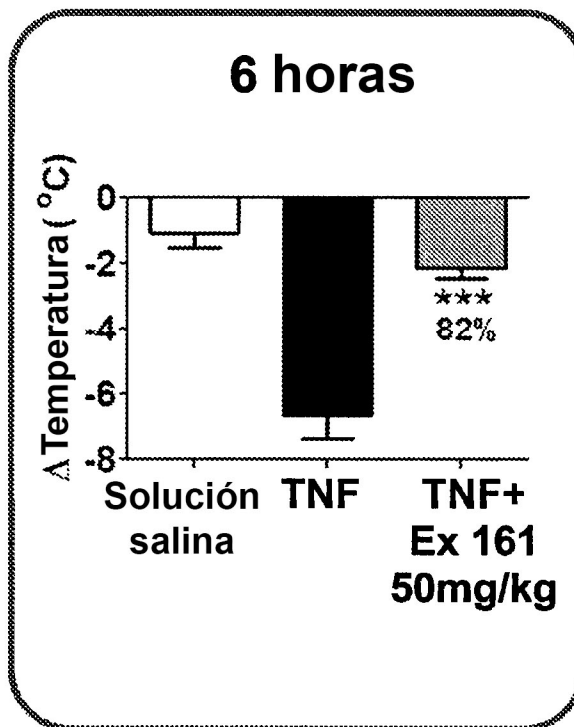


Figura 6A

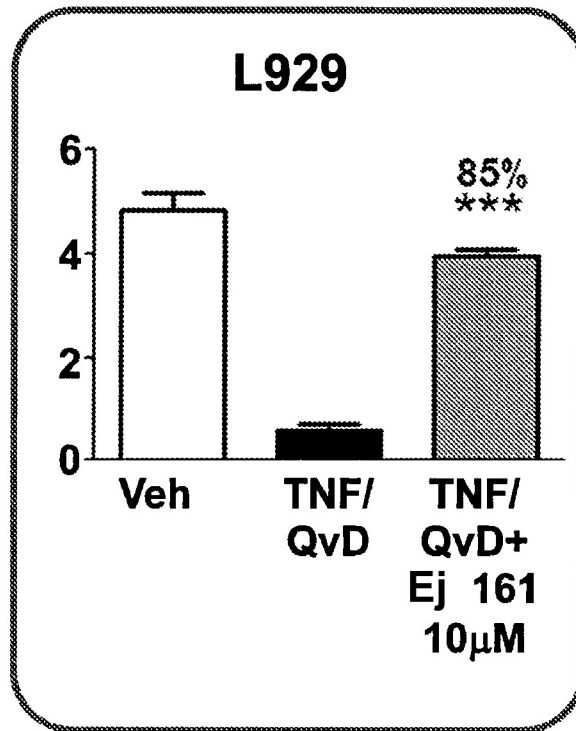


Figura 6B

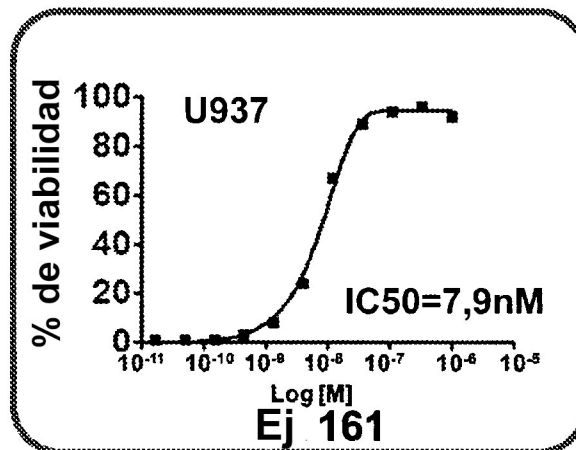


Figura 7

