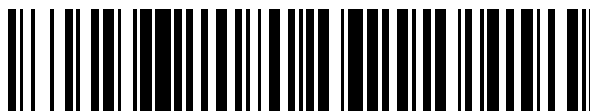


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 817 426**

51 Int. Cl.:

C07D 498/04 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/553 (2006.01)

A61K 31/551 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.06.2017** **PCT/US2017/040130**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.01.2018** **WO18005881**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.06.2017** **E 17739807 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.06.2020** **EP 3478692**

54 Título: **Derivados de oxadiazepinona y su uso en el tratamiento de infecciones por hepatitis B**

30 Prioridad:

29.06.2016 US 201662356487 P

26.05.2017 US 201762511565 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.04.2021

73 Titular/es:

NOVIRA THERAPEUTICS INC. (100.0%)
Welsh & McKean Roads Mailstop SH 22-2-1
Spring House PA 19477, US

72 Inventor/es:

KUDUK, SCOTT y
HARTMAN, GEORGE, D.

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 817 426 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

Derivados de oxadiazepinona y su uso en el tratamiento de infecciones por hepatitis B

Antecedentes

La infección crónica por virus de hepatitis B (HBV) es un problema de salud global significativo, que afecta a más del 5% de la población mundial (más de 350 millones de personas en el mundo y 1,25 millones de individuos en los EE.UU.).

A pesar de la disponibilidad de una vacuna profiláctica para HBV, la carga de la infección por HBV crónica continúa siendo un problema médico mundial no satisfecho significativo, debido a las opciones de tratamiento subóptimas y tasas sostenidas de nuevas infecciones en la mayor parte del mundo en desarrollo. Los actuales tratamientos no proporcionan una cura y están limitados a solo dos clases de agentes (alfa interferón y análogos/inhibidores de nucleósido de la polimerasa viral); resistencia al fármaco, baja eficacia y problemas de tolerancia limitan su impacto. Las bajas tasas de cura de HBV se atribuyen al menos en parte al hecho de que la supresión completa de la producción del virus es difícil de conseguir con un único agente antiviral. Sin embargo, la supresión persistente del ADN de HBV ralentiza la progresión de la enfermedad hepática y ayuda a evitar el carcinoma hepatocelular. Los actuales objetivos de la terapia para pacientes infectados con HBV están dirigidos a reducir el ADN de HBV en suero a niveles bajos o indetectables, y para reducir por último o prevenir el desarrollo de cirrosis y carcinoma hepatocelular.

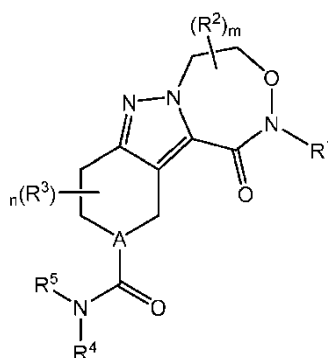
La proteína de la cápside de HBV desempeña funciones esenciales durante el ciclo de vida viral. Las proteínas de la cápside/núcleo de HBV forman partículas virales metaestables o carcasas de proteína que protegen el genoma viral durante el paso intercelular, y también juegan un papel central en los procesos de replicación viral, incluyendo encapsidación genómica, replicación genómica, y morfogénesis del virión y salida. Las estructuras de la cápside también responden a señales ambientales para permitir la eliminación del recubrimiento después de la entrada viral. Consistentemente, se ha encontrado que el momento apropiado de montaje y desmontaje de la cápside, la estabilidad apropiada de la cápside y la función de la proteína del núcleo son críticos para la infectividad viral.

Hay una necesidad en la técnica de agentes terapéuticos que puedan aumentar la supresión de la producción de virus y que puedan tratar, mejorar o prevenir la infección por HBV. La administración de dichos agentes terapéuticos a un paciente infectado con HBV, o como monoterapia o en combinación con otros tratamientos para HBV o tratamientos secundarios, llevará a una carga de virus significativamente reducida, pronóstico mejorado, progresión disminuida de la enfermedad y tasas de seroconversión mejoradas.

El documento US2015132258 se refiere a compuestos para el tratamiento de la infección por HBV.

Compendio

Se proporcionan en la presente memoria compuestos útiles para el tratamiento de la infección por HBV en un sujeto que lo necesita. Por consiguiente, en un aspecto, se proporciona en la presente memoria un compuesto de Fórmula Ia:



Ia,

O una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

A ese N o C(H);

R¹ es H, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₁-C₆ o alquil C₁-C₆-OH;

R², en cada caso, se selecciona independientemente de -OH, halo, alquilo C₁-C₆, alquilenilo C₁-C₆, alquil C₀-C₆-cicloalquilo C₃-C₆, alquil C₀-C₆-heterocicloalquilo C₂-C₆, alquil C₀-C₆-OR⁶, alquil C₀-C₆-N(R⁷)₂, alquil C₀-C₆-SR⁸, alquil C₀-C₆-S(O)R⁸, alquil C₀-C₆-S(O)₂R⁸, alquil C₀-C₆-C(O)OR⁹, alquil C₀-C₆-OC(O)R⁹, alquil C₀-C₆-OC(O)OR⁹, alquil C₀-

$C_6-OC(O)N(R^7)_2$ y alquil $C_0-C_6-C(O)N(R^7)_2$, en los que alquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos, cada uno seleccionado independientemente de $-OH$ y halo;

R^3 , en cada caso, se selecciona independientemente de $-OH$, halo alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , $-O$ -alquilo C_1-C_6 y alquil C_1-C_6-OH ;

- 5 R^4 se selecciona de $(CR^aR^b)_p$ -heteroarilo C_1-C_9 , $(CR^aR^b)_p$ -arilo C_6-C_{12} , $(CR^aR^b)_p$ -cicloalquilo C_3-C_7 y $(CR^aR^b)_p$ -heterocicloalquilo C_2-C_6 , en los que heteroarilo, arilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 grupos, cada uno seleccionado independientemente de $-OH$, halo, $-CN$, $-SF_5$, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , $-O$ -alquilo C_1-C_6 y alquil C_1-C_6-OH ;

R^5 se selecciona de H, alquilo C_1-C_6 y alquil C_1-C_6-OH ;

- 10 R^6 se selecciona de H, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alqueno C_1-C_6 y alquil C_0-C_6 -cicloalquilo C_3-C_6 ;

R^7 se selecciona de H, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alquil $C_1-C_6-OR^{10}$, $-C(O)$ alquilo C_1-C_6 , $-C(O)$ haloalquilo C_1-C_6 , $-C(O)$ alquil $C_1-C_6-OR^{10}$, $-C(O)$ -alquil C_1-C_6-CN , $-C(O)$ -cicloalquilo C_3-C_7 , $-C(O)O$ -alquilo C_1-C_6 , $-C(O)O$ -haloalquilo C_1-C_6 , $-C(O)O$ -cicloalquilo C_3-C_7 , $-C(O)N(R^{10})_2$, $-S(O)_2$ -alquilo C_1-C_6 , $-S(O)_2$ -haloalquilo C_1-C_6 y $-S(O)_2$ -cicloalquilo C_3-C_7 ;

- 15 O en el que dos grupos R^7 junto con el N al que están unidos forman un heterociclo C_2-C_6 , en el que el heterociclo C_2-C_6 está además independientemente y opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes oxo o halógeno;

R^8 se selecciona de H y alquilo C_1-C_6 ;

R^9 se selecciona de H y alquilo C_1-C_6 ;

R^{10} se selecciona de H y alquilo C_1-C_6 ;

- 20 R^a , en cada caso, se selecciona independientemente de H, $-OH$, halo, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , $-O$ -alquilo C_1-C_6 y alquil C_1-C_6-OH ;

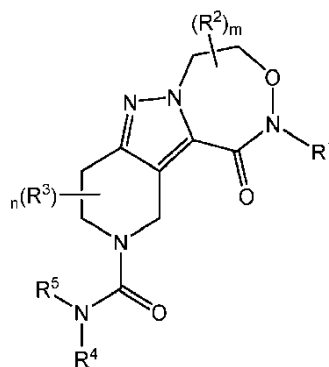
R^b , en cada caso, se selecciona independientemente de H y alquilo C_1-C_6 ;

m es 0, 1, 2, 3 o 4,

n es 0, 1, 2, 3 o 4; y

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

- 25 En otro aspecto, se proporciona en la presente memoria un compuesto de fórmula I:



I,

O una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

R^1 es H, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_1-C_6 o alquil C_1-C_6-OH ;

- 30 R^2 , en cada caso, se selecciona independientemente de $-OH$, halo, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_1-C_6 , alquil C_0-C_6 -cicloalquilo C_3-C_6 , alquil C_0-C_6 -heterocicloalquilo C_2-C_6 , alquil $C_0-C_6-OR^6$, alquil $C_0-C_6-N(R^7)_2$, alquil $C_0-C_6-SR^8$, alquil $C_0-C_6-S(O)R^8$, alquil $C_0-C_6-S(O)_2R^8$, alquil $C_0-C_6-C(O)OR^9$, alquil $C_0-C_6-OC(O)R^9$, alquil $C_0-C_6-OC(O)N(R^7)_2$ y alquil $C_0-C_6-C(O)N(R^7)_2$, en los que alquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos, cada uno independientemente seleccionados de $-OH$ y halo;

- 35 R^3 , en cada caso, se selecciona independientemente de $-OH$, halo, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , $-O$ -alquilo C_1-C_6 y alquil C_1-C_6-OH ;

R^4 se selecciona de $(CR^aR^b)_p$ -heteroarilo C_1-C_9 , $(CR^aR^b)_p$ -arilo C_6-C_{12} , $(CR^aR^b)_p$ -cicloalquilo C_3-C_7 y $(CR^aR^b)_p$ -heterocicloalquilo C_2-C_6 , en los que heteroarilo, arilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 grupos, cada uno seleccionado independientemente de $-OH$, halo, $-CN$, $-SF_5$, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , $-O$ -alquilo C_1-C_6 , y alquil C_1-C_6-OH ;

5 R^5 se selecciona de H, alquilo C_1-C_6 y alquil C_1-C_6-OH ;

R^6 se selecciona de H, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alqueno C_1-C_6 y alquil C_0-C_6 -cicloalquilo C_3-C_6 ;

R^7 se selecciona de H, alquilo C_1-C_6 y alquil C_1-C_6-OH ;

R^8 se selecciona de H y alquilo C_1-C_6 ;

R^9 se selecciona de H y alquilo C_1-C_6 ;

10 R^a , en cada caso, se selecciona independientemente de H, $-OH$, halo, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , $-O$ -alquilo C_1-C_6 y alquil C_1-C_6-OH ;

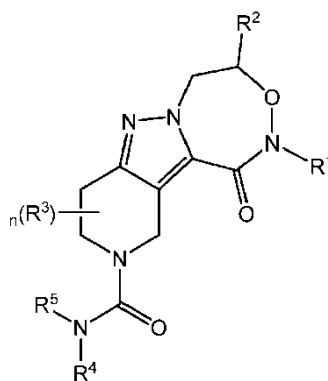
R^b , en cada caso, se selecciona independientemente de H y alquilo C_1-C_6 ;

m es 0, 1, 2, 3 o 4;

n es 0, 1, 2, 3 o 4; y

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

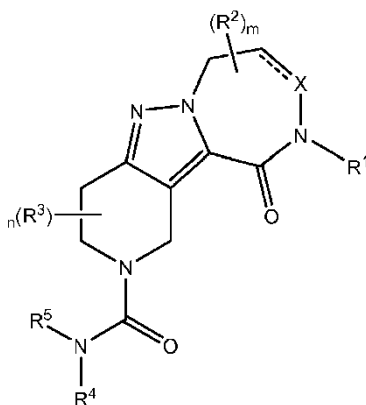
En una realización, el compuesto de Fórmula I tiene la estructura de la Fórmula II:



II,

O una sal farmacéuticamente del mismo.

En otro aspecto, se proporciona en la presente memoria un compuesto de Fórmula III:



III,

O una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

----- es un enlace sencillo o doble;

X es N-R^c;

R¹ es H, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₁-C₆ o alquil C₁-C₆-OH;

5 R², en cada caso, se selecciona independientemente de -OH, halo, alquilo C₁-C₆, alquilenilo C₁-C₆, alquil C₀-C₆-cicloalquilo C₃-C₆, alquil C₀-C₆-heterocicloalquilo C₂-C₆, alquil C₀-C₆-OR⁶, alquil C₀-C₆-N(R⁷)₂, alquil C₀-C₆-SR⁸, alquil C₀-C₆-S(O)R⁸, alquil C₀-C₆-S(O)₂R⁸, alquil C₀-C₆-C(O)OR⁹, alquil C₀-C₆-OC(O)R⁹, alquil C₀-C₆-OC(O)OR⁹, alquil C₀-C₆-OC(O)N(R⁷)₂, y alquil C₀-C₆-C(O)N(R⁷)₂, en los que alquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos, cada uno seleccionado independientemente de -OH y halo;

10 R³, en cada caso, se selecciona independientemente de -OH, halo, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, -O-alquilo C₁-C₆ y alquil C₁-C₆-OH;

R⁴ se selecciona de (CR^aR^b)_p-heteroarilo C₁-C₉, (CR^aR^b)_p-arilo C₆-C₁₂, (CR^aR^b)_p-cicloalquilo C₃-C₇ y (CR^aR^b)_p-heterocicloalquilo C₂-C₆, en los que heteroarilo, arilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 grupos, cada uno seleccionado independientemente de -OH, halo, -CN, -SF₅, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, -O-alquilo C₁-C₆ y alquil C₁-C₆-OH;

15 R⁵ se selecciona de H, alquilo C₁-C₆ y alquil C₁-C₆-OH;

R⁶ se selecciona de H, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquenilo C₁-C₆ y alquil C₀-C₆-cicloalquilo C₃-C₆;

20 R⁷ se selecciona de H, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-OR¹⁰, -C(O)-alquilo C₁-C₆, -C(O)haloalquilo C₁-C₆, -C(O)alquil C₁-C₆-OR¹⁰, -C(O)alquil C₁-C₆-CN, -C(O)cicloalquilo C₃-C₇, -C(O)O-alquilo C₁-C₆, -C(O)O-haloalquilo C₁-C₆, -C(O)O-cicloalquilo C₃-C₇, -C(O)N(R¹⁰)₂, -S(O)₂-alquilo C₁-C₆, -S(O)₂-haloalquilo C₁-C₆ y -S(O)₂-cicloalquilo C₃-C₇;

O en el que dos grupos R⁷ junto con el N al que están unidos forman un heterociclo C₂-C₆, en el que el heterociclo C₂-C₆ está además independientemente y opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes oxo o halógeno,

R⁸ se selecciona de H y alquilo C₁-C₆;

R⁹ se selecciona de H y alquilo C₁-C₆;

25 R¹⁰ se selecciona de H y alquilo C₁-C₆;

R^a, en cada caso, se selecciona independientemente de H, -OH, halo, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, -O-alquilo C₁-C₆ y alquil C₁-C₆-OH;

R^b, en cada caso, se selecciona independientemente de H y alquilo C₁-C₆;

R^c es ausente, H, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o alquil C₁-C₆-OH;

30 m es 0, 1, 2, 3 o 4;

n es 0, 1, 2, 3 o 4; y

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

35 En otro aspecto, se proporciona en la presente memoria una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de Fórmula Ia, Fórmula I, Fórmula II o Fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

40 En otro aspecto, se proporciona en la presente memoria una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto descrito, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable. En otro aspecto, se proporciona en la presente memoria un método para tratar una infección por HBV en un individuo que lo necesita, que comprende administrar al individuo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula Ia, Fórmula I, Fórmula II o Fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, se proporciona en la presente memoria un método para inhibir o reducir la formación o presencia de partículas que contienen ADN de HBV o partículas que contienen ARN de HBV en un individuo que lo necesita, que comprende administrar al individuo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula Ia, Fórmula I, Fórmula II o Fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 En una realización, cualquiera de los métodos proporcionados en la presente memoria pueden comprender además administrar al individuo al menos un agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en un inhibidor de HBV polimerasa, agentes inmunomoduladores, interferón, inhibidor de la entrada viral, inhibidor de la maduración

viral, modulador del montaje de la cápside, inhibidor de la transcriptasa inversa, un inhibidor de ciclofilina/TNF, un agonista de TLR, una vacuna para HBV, y cualquier combinación de los mismos.

Breve descripción de los dibujos

5 La Figura 1 muestra la estructura cristalina por rayos X del análogo de ácido yodo-benzoico del Intermedio 18, también denominado como compuesto 215.

Descripción detallada

Se proporcionan en la presente invención compuestos, p.ej., los compuestos de Fórmula Ia, Fórmula I, Fórmula II o Fórmula III, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que son útiles en el tratamiento y prevención de la infección por HBV en el sujeto.

10 Sin estar atados a ningún mecanismo particular de acción, estos compuestos se cree que modulan o alteran el montaje de HBV y otras funciones de la proteína nuclear de HBV necesarias para la replicación del HBV o la generación de partículas infecciosas. Además, o de forma alternativa, los compuestos pueden alterar el montaje de la cápside de HBV para inducir la producción de partículas virales defectuosas con infectividad o capacidad de replicación enormemente reducidas. En otras palabras, los compuestos proporcionados en la presente memoria pueden actuar
15 como moduladores del montaje de la cápside modulando (p.ej., acelerando, retrasando, inhibiendo, alterando o reduciendo) el montaje o desmontaje de la cápside viral normal, uniendo cápsides, y/o alterando el metabolismo de las poliproteínas y precursores celulares. La modulación puede darse cuando la proteína de la cápside está madura, o durante la infectividad viral. Los compuestos descritos pueden usarse en métodos de modulación de la actividad o propiedades del ADNccc de HBV, o la generación o liberación de partículas de ARN de HBV desde dentro de una
20 célula infectada.

En una realización, los compuestos descritos en la presente invención son adecuados para la monoterapia y son efectivos frente a cepas de HBV naturales o nativas y frente a cepas de HBV resistentes a fármacos conocidos actualmente. En otra realización, los compuestos descritos en la presente memoria son adecuados para el uso en terapia de combinación.

25 Definiciones

Se enumeran a continuación definiciones de diversos términos usados para describir esta invención. Estas definiciones se aplican a los términos como se usan a lo largo de esta memoria y reivindicaciones, a menos que esté limitado de otra forma en ejemplos específicos, o individualmente o como parte de un grupo mayor.

30 A menos que se defina otra cosa, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente memoria tienen generalmente el mismo significado que se entiende normalmente por un experto en la técnica a la que pertenece esta invención. Generalmente, la nomenclatura usada en la presente memoria y los procedimientos del laboratorio en cultivo celular, genética molecular, química orgánica y química peptídica son aquellos bien conocidos y normalmente empleados en la técnica.

35 Como se usa en la presente memoria, los artículos “un” y “una” se refieren a uno o a más de uno (es decir, a al menos uno) del objeto gramatical del artículo. Por medio de ejemplo, “un ejemplo” significa un elemento o más de un elemento. Además, el uso del término “que incluye” además de otras formas, tal como “incluyen”, “incluye” e “incluido”, no es limitante.

40 Como se usa en la presente memoria, el término “aproximadamente” se entenderá por personas expertas en la técnica y variará en algún grado en el contexto en que se use. Como se usa en la presente memoria cuando se refiere a un valor medible tal como una cantidad, una duración temporal, y similares, el término “aproximadamente” se entiende que incluye variaciones de $\pm 20\%$ o $\pm 10\%$, que incluye $\pm 5\%$, $\pm 1\%$ y $\pm 0,1\%$ desde el valor especificado, ya que dichas variaciones son apropiadas para realizar los métodos descritos.

45 Como se usa en la presente memoria, el término “modulador del montaje de la cápside” se refiere a un compuesto que altera o acelera o inhibe o dificulta o retrasa o reduce o modifica el montaje normal de la cápside (p.ej., durante la maduración) o el desmontaje normal de la cápside (p.ej., durante la infectividad) o perturba la estabilidad de la cápside, induciendo por consiguiente una morfología y función aberrante de la cápside. En una realización, un modulador del montaje de la cápside acelera el montaje o desmontaje de la cápside, induciendo por consiguiente la morfología aberrante de la cápside. En otra realización, un modulador del montaje de la cápside interactúa (p.ej., se une a un sitio activo, se une a un sitio alostérico, modifica o dificulta el plegado y similares) con la proteína principal de montaje de
50 la cápside (CA), alterando por consiguiente el montaje o desmontaje de la cápside. En aún otra realización, un modulador del montaje de la cápside provoca una perturbación en la estructura o función de CA (p.ej., la capacidad de CA de montarse, desmontarse, unirse a un sustrato, plegarse en una conformación adecuada, o similares), que atenúa la infectividad viral o es letal para el virus.

Como se usa en la presente memoria, el término “tratamiento” o “que trata” se define como la aplicación o

administración de un agente terapéutico, es decir, un compuesto descrito (solo o en combinación con otro agente farmacéutico), a un paciente, o aplicación o administración de un agente terapéutico a un tejido aislado o línea celular de un paciente (p.ej., para aplicaciones diagnósticas o ex vivo), que tiene una infección por HBV, un síntoma de infección por HBV o el potencial de desarrollar una infección por HBV, con el propósito de curar, sanar, aliviar, mitigar, alterar, remediar, recuperar, mejorar o afectar a la infección por HBV, los síntomas de infección por HBV, o el potencial de desarrollar una infección por HBV. Dichos tratamientos pueden diseñarse o modificarse específicamente, en base al conocimiento obtenido del campo de la farmacogenómica.

Como se usa en la presente memoria, el término “prevenir” o “prevención” significa el no desarrollo del trastorno o enfermedad si ninguna ha ocurrido, o el no desarrollo de más trastorno o enfermedad si ya ha habido desarrollo del trastorno o enfermedad. También se considera la capacidad de uno para prevenir alguno o todos los síntomas asociados con el trastorno o enfermedad.

Como se usa en la presente memoria, el término “paciente”, “individuo” o “sujeto” se refiere a un mamífero humano o no humano. Los mamíferos no humanos incluyen, por ejemplo, ganado y mascotas, tales como mamíferos ovinos, bovinos, porcinos, caninos, felinos y murinos. Preferiblemente, el paciente, sujeto o individuo es humano.

Como se usa en la presente memoria, el término “cantidad efectiva”, “cantidad farmacéuticamente efectiva” y “cantidad terapéuticamente efectiva” se refieren a una cantidad no tóxica pero suficiente de un agente para proporcionar el resultado biológico deseado. Ese resultado puede ser la reducción o alivio de las señales, síntomas o causas de una enfermedad, o cualquier otra alteración deseada de un sistema biológico. Una cantidad terapéuticamente apropiada en cualquier caso individual puede determinarse por un experto en la técnica usando experimentación rutinaria.

Como se usa en la presente memoria, el término “farmacéuticamente aceptable” se refiere a un material, tal como un vehículo o diluyente, que no deroga la actividad biológica o propiedades del compuesto, y es relativamente no tóxico, es decir, el material puede administrarse a un individuo sin provocar efectos biológicos indeseados o interactuar de una manera dañina con cualquiera de los componentes de la composición en que está contenida.

Como se usa en la presente memoria, el término “sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a derivados de los compuestos descritos en los que el compuesto parental se modifica convirtiendo un resto ácido o básico existente a su forma salina. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, aunque no están limitadas a, sales de ácido mineral u orgánico de residuos básicos tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención incluyen las sales no tóxicas convencionales del compuesto parental formado, por ejemplo, a partir de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir del compuesto parental que contiene un resto básico o ácido mediante métodos químicos convencionales. Generalmente, dichas sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de ácido o base libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiada en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente, se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Las listas de sales adecuadas se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17^a ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, pág. 1418 y Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1997).

Como se usa en la presente memoria, el término “composición” o “composición farmacéutica” se refiere a una mezcla de al menos un compuesto útil en la invención con un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica facilita la administración del compuesto a un paciente o sujeto. Existen múltiples técnicas de administración de un compuesto en la técnica que incluyen, aunque no están limitadas a, administración intravenosa, oral, en aerosol, parenteral, oftálmica, pulmonar y tópica.

Como se usa en la presente memoria, el término “vehículo farmacéuticamente aceptable” significa un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como una carga, estabilizador, agente de dispersión, agente de suspensión, diluyente, excipiente, agente espesante, disolvente o material de encapsulado, líquido o sólido, implicado en el porte o transporte de un compuesto útil en la invención dentro de o al paciente de manera que pueda llevar a cabo su función prevista. Típicamente, dichos constructos se portan o transportan de un órgano, o parte del cuerpo, a otro órgano, o parte del cuerpo. Cada vehículo debe ser “aceptable” en el sentido de ser compatible con los demás ingredientes de la formulación, incluyendo el compuesto útil en la invención, y no perjudicial para el paciente. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen: azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa, y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes, tales como manteca de cacao y ceras de supositorio; aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de semillas de soja; glicoles, tales como propilenglicol; polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes de tamponamiento, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio, agentes tensioactivos; ácido alginico; agua libre de pirógeno; solución salina isotónica; disolución de Ringer; alcohol de etilo; disoluciones de tampón fosfato; y otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en formulaciones farmacéuticas.

Como se usa en la presente memoria, “vehículo farmacéuticamente aceptable” también incluye cualquiera y todos los recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, y agentes retardantes de la absorción, y similares que son compatibles con la actividad del compuesto útil en la invención, y son fisiológicamente aceptables para el paciente. Los compuestos activos suplementarios pueden incorporarse también en las composiciones. El “vehículo farmacéuticamente aceptable” puede incluir además una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto útil en la invención. Otros ingredientes adicionales que pueden incluirse en las composiciones farmacéuticas usadas en la práctica de la invención se conocen en la técnica y se describen, por ejemplo en Remington's Pharmaceutical Sciences (Genaro, Ed., Mack Publishing Co., 1985, Easton, PA). Como se usa en la presente memoria, el término “alquilo”, por sí mismo o como parte de otro sustituyente significa, a menos que se indique otra cosa, un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene el número de átomos de carbono designados (es decir, alquilo C₀-C₆ significa nada o un alquilo que tiene de uno a seis átomos de carbono) e incluye cadenas lineales o ramificadas. Los ejemplos incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, neopentilo y hexilo. Otros ejemplos de alquilo C₁-C₆ incluyen etilo, metilo, isopropilo, isobutilo, n-pentilo y n-hexilo.

Como se usa en la presente memoria, el término “alquenilo” indica un grupo monovalente derivado de un resto hidrocarbonado que contiene al menos dos átomos de carbono y al menos un doble enlace carbono-carbono. El doble enlace puede o no ser el punto de unión a otro grupo. Los grupos alquenilo (p.ej., alquenilo C₂-C₈) incluyen, aunque no están limitados a, por ejemplo, etenilo, propenilo, prop-1-en-2-ilo, butenilo, 1-metil-2-buten-1-ilo, heptenilo, octenilo y similares.

Como se usa en la presente memoria, el término “halo” o “halógeno” solo o como parte de otro sustituyente significa, a menos que se indique otra cosa, un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo, preferiblemente, flúor, cloro o bromo, más preferiblemente, flúor o cloro.

Como se usa en la presente memoria, el término “haloalquilo” se refiere a radicales alquilo en los que uno cualquiera o más de los átomos de carbono alquilo está sustituido con halo como se define anteriormente. Haloalquilo incluye radicales monohaloalquilo, dihaloalquilo y polihaloalquilos. El término “haloalquilo” incluye, pero no está limitado a, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo y pentafluorometilo.

Como se usa en la presente memoria, el término “cicloalquilo” se refiere a un radical no aromático monocíclico o policíclico, en el que cada uno de los átomos que forman el anillo (es decir, átomos esqueléticos) es un átomo de carbono. En una realización, el grupo cicloalquilo está saturado o parcialmente insaturado. En otra realización, el grupo cicloalquilo está condensado con un anillo aromático. Los grupos cicloalquilo incluyen grupos que tienen 3 a 10 átomos anulares (cicloalquilo C₃-C₁₀), grupos que tienen 3 a 8 átomos anulares (cicloalquilo C₃-C₈), grupos que tienen 3 a 7 átomos anulares (cicloalquilo C₃-C₇), y grupos que tienen 3 a 6 átomos anulares (cicloalquilo C₃-C₆). Los cicloalquilos monocíclicos incluyen, aunque no están limitados a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Los cicloalquilos dicíclicos incluyen, aunque no están limitados a, tetrahidronaftilo, indanilo y tetrahidropentaleno. Los cicloalquilos policíclicos incluyen adamantina y norbornano. El término cicloalquilo incluye grupos cíclicos no aromáticos insaturados, que contienen al menos un doble enlace carbono o un triple enlace carbono.

Como se usa en la presente memoria, el término “heterocicloalquilo” o “heterociclilo” se refiere a un grupo heteroalíclico que contiene uno a cuatro heteroátomos anulares cada uno seleccionado de O, S y N. En una realización, cada grupo heterociclilo tiene de 3 a 10 átomos en su sistema anular, con la condición de que el anillo de dicho grupo no contenga dos átomos de O, S adyacentes. Los sustituyentes heterociclilo pueden definirse de forma alternativa por el número de átomos de carbono, p.ej., heterociclilo C₂-C₈ indica el número de átomos de carbono contenidos en el grupo heterocíclico sin incluir el número de heteroátomos. Por ejemplo, un heterociclilo C₂-C₈ incluirá de uno a cuatro heteroátomos adicionales. Preferiblemente, el grupo heterociclilo tiene menos de tres heteroátomos. Más preferible, el grupo heterociclilo tiene uno a dos heteroátomos. En otra realización, el grupo heterocicloalquilo está condensado con un anillo aromático. En una realización, los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden oxidarse opcionalmente, y el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. El sistema heterocíclico puede estar unido, a menos que se indique otra cosa, a cualquier heteroátomo o átomo de carbono que proporcione una estructura estable.

Un ejemplo de un grupo heterociclilo de 3 miembros incluye, y no está limitado a, aziridina. Ejemplos de grupos heterocicloalquilo de 4 miembros incluyen, y no están limitados a, azetidina y una beta-lactama. Los ejemplos de grupos heterociclilo de 5 miembros incluyen, y no están limitados a, pirrolidina, oxazolidina y tiazolidinadiona. Los ejemplos de grupos heterocicloalquilo de 6 miembros incluyen, y no están limitados a, piperidina, morfina y piperazina.

Otros ejemplos no limitantes de grupos heterociclilo incluyen grupos monocíclicos tales como aziridina, oxirano, tiirano, azetidina, oxetano, tietano, pirrolidina, pirrolina, pirazolidina, imidazolina, dioxolano, sulfolano, 2,3-dihidrofurano, 2,5-dihidrofurano, tetrahidrofurano, tiofano, piperidina, 1,2,3,6-tetrahidropiridina, 1,4-dihidropiridina, piperazina, morfina, tiomorfina, pirano, 2,3-dihidropirano, tetrahidropirano, 1,4-dioxano, 1,3-dioxano, homopiperazina, homopiperidina, 1,3-dioxepano, 4,7-dihidro-1,3-dioxepina y hexametilenoóxido.

Como se usa en la presente memoria, el término “aromático” se refiere a un carbociclo o heterociclo con uno o más

anillos poliinsaturados y que tienen carácter aromático, es decir, que tiene $(4n+2)$ electrones π (π) deslocalizados, donde n es un número entero.

Como se usa en la presente memoria, el término “arilo”, empleado solo o en combinación con otros términos, significa, a menos que se indique otra cosa, un sistema aromático carbocíclico que contiene uno o más anillos (típicamente uno, dos o tres anillos), en los que dichos anillos pueden unirse en una manera colgante, tal como un bifenilo, o pueden condensarse, tal como naftaleno. Los ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo, antracilo y naftilo. Los ejemplos preferidos son fenilo (p.ej., arilo C₆) y bifenilo (p.ej., arilo C₁₂). En algunas realizaciones, los grupos arilo tienen de seis a dieciséis átomos de carbono. En algunas realizaciones, los grupos arilo tienen de seis a doce átomos de carbono (p.ej., arilo C₆-C₁₂). En algunas realizaciones, los grupos arilo tienen seis átomos de carbono (p.ej., arilo C₆).

Como se usa en la presente memoria, el término “heteroarilo” o “heteroaromático” se refiere a un heterociclo que tiene carácter aromático. Los sustituyentes heteroarilo pueden definirse por el número de átomos de carbono, p.ej. heteroarilo C₁-C₉ indica el número de átomos de carbono contenidos en el grupo heteroarilo sin incluir el número de heteroátomos. Por ejemplo, un heteroarilo C₁-C₉ incluirá de uno a cuatro heteroátomos adicionales. Preferiblemente, el grupo heteroarilo tiene menos de tres heteroátomos. Más preferiblemente, el grupo heteroarilo tiene uno a dos heteroátomos. Un heteroarilo policíclico puede incluir uno o más anillos que están parcialmente saturados. Ejemplos no limitantes de heteroarilos incluyen piridilo, pirazinilo, pirimidinilo (que incluyen, p.ej., 2- y 4-pirimidinilo), piridazinilo, tienilo, furilo, pirrolilo (que incluye, p.ej., 2-pirrolilo), imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirazolilo (que incluye, p.ej., 3- y 5-pirazolilo), isotriazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, tetrazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo y 1,3,4-oxadiazolilo.

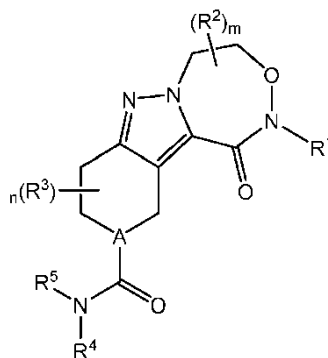
Los ejemplos no limitantes de heterociclos policíclicos y heteroarilos incluyen indolilo (que incluyen, p.ej., 3-, 4-, 5-, 6- y 7-indolilo), indolinilo, quinolilo, tetrahydroquinolilo, isoquinolilo (que incluyen, p.ej., 1- y 5-isoquinolilo), 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolilo, cinolinilo, quinoxalinilo (que incluye, p.ej., 2- y 5-quinoxalinilo), quinazolinilo, ftalazinilo, 1,8-naftiridinilo, 1,4-benzodioxanilo, cumarina, dihidrocumarina, 1,5-naftiridinilo, benzofurilo (que incluyen, p.ej., 3-, 4-, 5-, 6- y 7-benzofurilo), 2,3-dihidrobenzofurilo, 1,2-benzisoxazolilo, benzotienilo (que incluye, p.ej., 3-, 4-, 5-, 6-, y 7-benzotienilo), benzoxazolilo, benzotiazolilo (que incluyen, p.ej., 2-benzotiazolilo y 5-benzotiazolilo), purinilo, benzimidazolilo (que incluyen, p.ej., 2-benzimidazolilo), benzotriazolilo, tioxantínilo, carbazolilo, carbolinilo, acridinilo, pirrolizidinilo y quinolizidinilo.

Como se usa en la presente memoria, el término “sustituido” significa que un átomo o grupo de átomos ha sustituido el hidrógeno como el sustituyente unido a otro grupo.

Como se usa en la presente memoria, la terminología “seleccionado de...” (p.ej., “ R^4 se selecciona de A, B y C”) se entiende que es equivalente a la terminología “seleccionado del grupo que consiste en...” (p.ej., “ R^4 se selecciona del grupo que consiste en A, B y C”).

Compuestos

Se proporcionan en la presente memoria compuestos que tienen la estructura de la Fórmula Ia:



1a,

O una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

A puede ser N o C(H). En realizaciones, A es N. En realizaciones, A es C(H).

R¹ puede ser H, alquilo C₁-C₆, alquenoilo C₁-C₆ o alquil C₁-C₆-OH. En realizaciones, R¹ es H. En realizaciones, R¹ es alquilo C₁-C₆. En realizaciones, R¹ es alquenoilo C₁-C₆. En realizaciones, R¹ es alquil C₁-C₆-OH.

En realizaciones, pueden ser 0, 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R²: m es 0, 1, 2, 3 o 4. Cada R² puede seleccionarse independientemente de -OH, halo, alquilo C₁-C₆, alquileo C₁-C₆, alquil C₀-C₆-cicloalquilo C₃-C₆, alquil C₀-C₆-heterocicloalquilo C₂-C₆, alquil C₀-C₆-OR⁶, alquil C₀-C₆ N(R⁷)₂, alquil C₀-C₆-SR⁸, alquil C₀-C₆-S(O)R⁸, alquil C₀-C₆-

$S(O)_2R^8$, alquil $C_0-C_6-C(O)OR^9$, alquil $C_0-C_6-OC(O)R^9$, alquil $C_0-C_6-OC(O)OR^9$, alquil $C_0-C_6-OC(O)N(R^7)_2$ o alquil $C_0-C_6-C(O)N(R^7)_2$. En ciertas realizaciones, m es 0 y no hay sustitución de R^2 . En ciertas realizaciones, m es 1 y hay una sustitución R^2 . En ciertas realizaciones m es 2 y hay dos sustituciones R^2 . En ciertas realizaciones, m es 3 y hay tres sustituciones R^2 . En ciertas realizaciones, m es 4 y hay cuatro sustituciones R^2 . En realizaciones, puede haber 0, 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^3 : n es 0, 1, 2, 3 o 4. En ciertas realizaciones, n es 0 y no ha sustitución R^3 . En ciertas realizaciones, n es 1 y hay una sustitución R^3 . En ciertas realizaciones, n es 2 y hay dos sustituciones R^3 . En ciertas realizaciones, n es 3 y hay tres sustituciones R^3 . En ciertas realizaciones, n es 4 y hay cuatro sustituciones R^3 .

En ciertas realizaciones, R^2 puede ser alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos halo. En ciertas realizaciones, R^2 puede ser alquil $C_0-C_6-OR^6$, en el que R^6 es haloalquilo C_1-C_6 . En ciertas realizaciones, R^2 puede ser $(CH_2)_{1-2}$ -O-alquilo C_1-C_3 , en el que alquilo C_1-C_3 está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos halo. En ciertas realizaciones, m es 1 o 2.

Cada R^3 puede seleccionarse independientemente de -OH, halo, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , -O-alquilo C_1-C_6 y alquil C_1-C_6-OH . En ciertas realizaciones, al menos un R^3 es -OH. En ciertas realizaciones, al menos un R^3 es halo. En ciertas realizaciones, al menos un R^3 es alquilo C_1-C_6 . En ciertas realizaciones, al menos un R^3 es haloalquilo C_1-C_6 . En ciertas realizaciones, al menos una R^3 es -O-alquilo C_1-C_6 . En ciertas realizaciones, al menos un R^3 es alquil $(C_1-C_6)-OH$.

R^4 se selecciona de $(CR^aR^b)_p$ -heteroarilo C_1-C_9 , $(CR^aR^b)_p$ -arilo C_6-C_{12} , $(CR^aR^b)_p$ -cicloalquilo C_3-C_7 y $(CR^aR^b)_p$ -heterocicloalquilo C_2-C_6 , en los que heteroarilo, arilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 grupos, cada uno seleccionado independientemente de -OH, halo, -CN, -SF₅, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , -O-alquilo C_1-C_6 y alquil C_1-C_6-OH . En ciertas realizaciones, R^4 es $(CR^aR^b)_p$ -heteroarilo C_1-C_9 opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos, cada uno seleccionado independientemente de -OH, halo, -CN, -SF₅, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , -O-alquilo C_1-C_6 y alquil C_1-C_6-OH . En ciertas realizaciones, R^4 es $(CR^aR^b)_p$ -arilo C_6-C_{12} opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos, cada uno seleccionado independientemente de -OH, halo, -CN, -SF₅, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , -O-alquilo C_1-C_6 y alquil C_1-C_6-OH . En ciertas realizaciones, R^4 es $(CR^aR^b)_p$ -cicloalquilo C_3-C_7 opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 grupos, cada uno seleccionado independientemente de -OH, halo, -CN, -SF₅, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , -O-alquilo C_1-C_6 y alquil C_1-C_6-OH . En ciertas realizaciones, R^4 es $(CR^aR^b)_p$ -heterocicloalquilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos, cada uno seleccionado independientemente de -OH, halo, -CN, -SF₅, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , -O-alquilo C_1-C_6 y alquil C_1-C_6-OH . En ciertas realizaciones, R^4 es fenilo o piridilo, en los que dicho fenilo o piridilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos, cada uno seleccionado independientemente de halo, -CN, alquilo C_1-C_6 y haloalquilo C_1-C_6 . En una realización particular, R^4 es fenilo, en el que el fenilo está sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos, cada uno seleccionado independientemente de halo, -CN, alquilo C_1-C_6 y haloalquilo C_1-C_6 . En otra realización particular, R^4 es piridilo, en el que el piridilo está sustituido con 1, 2, 3, o 4 grupos, cada uno seleccionado independientemente de halo, -CN, alquilo C_1-C_6 y haloalquilo C_1-C_6 .

R^5 puede seleccionarse de H, alquilo C_1-C_6 y alquil C_1-C_6-OH . En una realización particular, R^5 es H.

R^6 puede seleccionarse de H, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alqueno C_1-C_6 y alquil C_0-C_6 -cicloalquilo C_3-C_6 . En una realización particular, R^6 se selecciona de H, alquilo C_1-C_6 y haloalquilo C_1-C_6 .

R^7 puede seleccionarse independientemente de H, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alquil $C_1-C_6-OR^{10}$, -C(O)-alquilo C_1-C_6 , -C(O)-haloalquilo C_1-C_6 , -C(O)-alquil $C_1-C_6-OR^{10}$, -C(O)-alquil C_1-C_6-CN , -C(O)-cicloalquilo C_3-C_7 , -C(O)-O-alquilo C_1-C_6 , -C(O)-O-haloalquilo C_1-C_6 , -C(O)-O-cicloalquilo C_3-C_7 , -C(O)N(R^{10})₂, -S(O)₂-alquilo C_1-C_6 , -S(O)₂-haloalquilo C_1-C_6 y -S(O)₂-cicloalquilo C_3-C_7 ;

O en el que dos grupos R^7 junto con el N al que están unidos forman un heterociclo C_2-C_6 , en el que el heterociclo C_2-C_6 está además independientemente y opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes oxo o halógeno. En una realización, R^7 , en cada caso, se selecciona independientemente de H y alquilo C_1-C_6 . En una realización adicional, R^7 , en cada caso, se selecciona independientemente de H, haloalquilo C_1-C_6 , alquil $C_1-C_6-OR^{10}$, -C(O)-alquilo C_1-C_6 , -C(O)-haloalquilo C_1-C_6 , -C(O)-alquil $C_1-C_6-OR^{10}$, -C(O)-alquil C_1-C_6-CN , -C(O)-cicloalquilo C_3-C_7 , -C(O)-O-alquilo C_1-C_6 , -C(O)-O-haloalquilo C_1-C_6 , -C(O)-O-cicloalquilo C_3-C_7 , -C(O)N(R^{10})₂, -S(O)₂-alquilo C_1-C_6 , -S(O)₂-haloalquilo C_1-C_6 o -S(O)₂-cicloalquilo C_3-C_7 . En una realización, R^7 , en cada caso, se selecciona independientemente de alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alquil $C_1-C_6-OR^{10}$, -C(O)-alquilo C_1-C_6 , -C(O)-haloalquilo C_1-C_6 , -C(O)-alquil $C_1-C_6-OR^{10}$, -C(O)-alquil C_1-C_6-CN , -C(O)-cicloalquilo C_3-C_7 , -C(O)-O-alquilo C_1-C_6 , -C(O)-O-haloalquilo C_1-C_6 , -C(O)-O-cicloalquilo C_3-C_7 , -C(O)N(R^{10})₂, -S(O)₂-alquilo C_1-C_6 , -S(O)₂-haloalquilo C_1-C_6 o -S(O)₂-cicloalquilo C_3-C_7 .

R^8 puede seleccionarse de H y alquilo C_1-C_6 .

R^9 puede seleccionarse de H y alquilo C_1-C_6 .

R^{10} puede seleccionarse de H y alquilo C_1-C_6 .

R^a puede seleccionarse independientemente de H, -OH, halo, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , -O-alquilo C_1-C_6 y alquil C_1-C_6-OH .

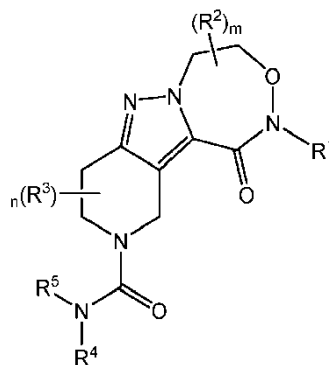
R^b puede seleccionarse independientemente de H y alquilo C₁-C₆.

m puede ser 0, 1, 2, 3 o 4.

n puede ser 0, 1, 2, 3 o 4.

p puede ser 0, 1, 2, 3 o 4.

- 5 En otro aspecto, se proporcionan en la presente memoria compuestos que tienen la estructura de Fórmula I:



I,

O una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

R¹ puede ser H, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₁-C₆ o alquil C₁-C₆-OH. En realizaciones, R¹ es H. En realizaciones, R¹ es alquilo C₁-C₆. En realizaciones, R¹ es alquenilo C₁-C₆. En realizaciones, R¹ es alquil C₁-C₆-OH.

- 10 En realizaciones, puede haber 0, 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R²: m es 0, 1, 2, 3 o 4. Cada R² puede seleccionarse independientemente de -OH, halo, alquilo C₁-C₆, alqueno C₁-C₆, alquil C₀-C₆-cicloalquilo C₃-C₆, alquil C₀-C₆-heterocicloalquilo C₂-C₆, alquil C₀-C₆-OR⁶, alquil C₀-C₆-N(R⁷)₂, alquil C₀-C₆-SR⁸, alquil C₀-C₆-S(O)R⁸, alquil C₀-C₆-S(O)₂R⁸, alquil C₀-C₆-C(O)OR⁹, alquil C₀-C₆-OC(O)R⁹, alquil C₀-C₆-OC(O)OR⁹, alquil C₀-C₆-OC(O)N(R⁷)₂, o alquil C₀-C₆-C(O)N(R⁷)₂. En ciertas realizaciones, m es 0 y no hay sustitución de R². En ciertas realizaciones, m es 1 y hay una sustitución R². En ciertas realizaciones, m es 2 y hay dos sustituciones R². En ciertas realizaciones, m es 3 y hay tres sustituciones R². En ciertas realizaciones, m es 4 y hay cuatro sustituciones R². En realizaciones, puede haber 0, 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R³: n es 0, 1, 2, 3, o 4. En ciertas realizaciones, n es 0 y no hay sustitución R³. En ciertas realizaciones, n es 1 y hay una sustitución R³. En ciertas realizaciones, n es 2 y hay dos sustituciones R³. En ciertas realizaciones, n es 3 y hay tres sustituciones R³. En ciertas realizaciones, n es 4 y hay cuatro sustituciones R³.
- 20 En ciertas realizaciones, R² puede ser alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos halo. En ciertas realizaciones, R² puede ser alquil C₀-C₆-OR⁶, en el que R⁶ es haloalquilo C₁-C₆. En ciertas realizaciones, R² puede ser (CH₂)₁₋₂-O-alquilo C₁-C₃, en el que alquilo C₁-C₃ está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos halo. En ciertas realizaciones, m es 1 o 2.

- 25 Cada R³ puede seleccionarse independientemente de -OH, halo, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, -O-alquilo C₁-C₆ y alquil C₁-C₆-OH. En ciertas realizaciones, al menos un R³ es -OH. En ciertas realizaciones, al menos un R³ es halo. En ciertas realizaciones, al menos un R³ es alquilo C₁-C₆. En ciertas realizaciones, al menos un R³ es haloalquilo C₁-C₆. En ciertas realizaciones, al menos un R³ es -O-alquilo C₁-C₆. En ciertas realizaciones, al menos un R³ es alquil C₁-C₆-OH.

- 30 R⁴ se selecciona de (CR^aR^b)_p-heteroarilo C₁-C₉, (CR^aR^b)_p-arilo C₆-C₁₂, (CR^aR^b)_p-cicloalquilo C₃-C₇ y (CR^aR^b)_p-heterocicloalquilo C₂-C₆, en los que heteroarilo, arilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 grupos, cada uno seleccionado independientemente de -OH, halo, -CN, -SF₅, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, -O-alquilo C₁-C₆ y alquil C₁-C₆-OH. En ciertas realizaciones, R⁴ es (CR^aR^b)_p-heteroarilo C₁-C₉ opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos, cada uno seleccionado independientemente de -OH, halo, -CN, -SF₅, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, -O-alquilo C₁-C₆ y alquil C₁-C₆-OH. En ciertas realizaciones, R⁴ es (CR^aR^b)_p-arilo C₆-C₁₂ opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos, cada uno seleccionado independientemente de -OH, halo, -CN, -SF₅, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, -O-alquilo C₁-C₆ y alquil C₁-C₆-OH. En ciertas realizaciones, R⁴ es (CR^aR^b)_p-cicloalquilo C₃-C₇ opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos, cada uno seleccionado independientemente de -OH, halo, -CN, -SF₅, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, -O-alquilo C₁-C₆ y alquil C₁-C₆-OH. En ciertas realizaciones, R⁴ es (CR^aR^b)_p-heterocicloalquilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 grupos, cada uno independientemente seleccionado de -OH, halo, -CN, -SF₅, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, -O-alquilo C₁-C₆ y alquil C₁-C₆-OH. En ciertas realizaciones, R⁴ es fenilo o piridilo, en los que dicho fenilo o piridilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos, cada uno seleccionado independientemente de halo, -CN, alquilo C₁-C₆ y haloalquilo C₁-C₆. En una realización

particular, R^4 es fenilo, en el que el fenilo está sustituido con 1, 2, 3, o 4 grupos, cada uno seleccionado independientemente de halo, -CN, alquilo C_1-C_6 y haloalquilo C_1-C_6 . En otra realización particular, R^4 es piridilo, en el que el piridilo está sustituido con 1, 2, 3, o 4 grupos, cada uno independientemente seleccionado de halo, -CN, alquilo C_1-C_6 y haloalquilo C_1-C_6 .

5 R^5 puede seleccionarse de H, alquilo C_1-C_6 y alquil C_1-C_6-OH . En una realización particular, R^5 es H.

R^6 puede seleccionarse de H, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alqueno C_1-C_6 y alquil C_0-C_6 -cicloalquilo C_3-C_6 . En una realización particular, R^6 se selecciona de H, alquilo C_1-C_6 y haloalquilo C_1-C_6 .

R^7 puede seleccionarse independientemente de H, alquilo C_1-C_6 y alquil C_1-C_6-OH . En una realización particular, R^7 , en cada caso, se selecciona independientemente de H y alquilo C_1-C_6 .

10 R^8 puede seleccionarse de H y alquilo C_1-C_6 .

R^9 puede seleccionarse de H y alquilo C_1-C_6 .

R^a puede seleccionarse independientemente de H, -OH, halo, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , -O-alquilo C_1-C_6 y alquil C_1-C_6-OH .

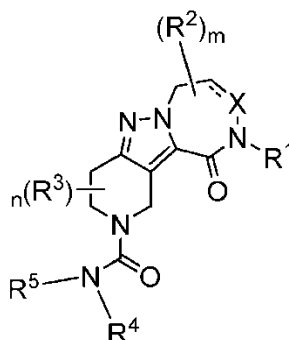
R^b puede seleccionarse independientemente de H y alquilo C_1-C_6 .

15 m puede ser 0, 1, 2, 3 o 4.

n puede ser 0, 1, 2, 3 o 4.

p puede ser 0, 1, 2, 3 o 4.

En otro aspecto, se proporcionan en la presente memoria compuestos que tienen la estructura de Fórmula III:



III,

O una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

===== puede ser un enlace sencillo o un doble enlace. En las realizaciones, ===== es un enlace sencillo. En realizaciones, ===== es un doble enlace.

X es $N-R^c$.

25 R^1 puede ser H, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_1-C_6 o alquil C_1-C_6-OH . En realizaciones, R^1 es H. En realizaciones, R^1 es alquilo C_1-C_6 . En realizaciones, R^1 es alqueno C_1-C_6 . En realizaciones, R^1 es alquil C_1-C_6-OH .

En realizaciones, puede haber 0, 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^2 : m es 0, 1, 2, 3 o 4. Cada R^2 puede seleccionarse independientemente de -OH, halo, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_1-C_6 , alquil C_0-C_6 -cicloalquilo C_3-C_6 , alquil C_0-C_6 -heterocicloalquilo C_2-C_6 , alquil $C_0-C_6-OR^6$, alquil $C_0-C_6-N(R^7)_2$, alquil $C_0-C_6-SR^8$, alquil $C_0-C_6-S(O)R^8$, alquil $C_0-C_6-S(O)_2R^8$, alquil $C_0-C_6-C(O)OR^9$, alquil $C_0-C_6-OC(O)R^9$, alquil $C_0-C_6-OC(O)OR^9$, alquil $C_0-C_6-OC(O)N(R^7)_2$, o alquil $C_0-C_6-C(O)N(R^7)_2$. En ciertas realizaciones, m es 0 y no hay sustitución R^2 . En ciertas realizaciones, m es 1 y hay una sustitución R^2 . En ciertas realizaciones, m es 2 y hay dos sustituciones R^2 . En ciertas realizaciones, m es 3 y hay tres sustituciones R^2 . En ciertas realizaciones, m es 4 y hay cuatro sustituciones R^2 . En realizaciones, puede haber 0, 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^3 : n es 0, 1, 2, 3 o 4. En ciertas realizaciones, n es 0 y no hay sustituciones R^3 . En ciertas realizaciones, n es 1 y hay una sustitución R^3 . En ciertas realizaciones, n es 2 y hay dos sustituciones R^3 . En ciertas realizaciones, n es 3 y hay tres sustituciones R^3 . En ciertas realizaciones, n es 4 y hay cuatro sustituciones R^3 .

Cada R^3 puede seleccionarse independientemente de -OH, halo, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , -O-alquilo C_1-C_6 y alquil C_1-C_6-OH . En ciertas realizaciones, al menos un R^3 es -OH. En ciertas realizaciones, al menos un R^3 es halo.

En ciertas realizaciones, al menos un R^3 es alquilo C_1-C_6 . En ciertas realizaciones, al menos un R^3 es haloalquilo C_1-C_6 . En ciertas realizaciones, al menos un R^3 es $-O$ -alquilo C_1-C_6 . En ciertas realizaciones, al menos un R^3 es alquil C_1-C_6-OH .

R^4 se selecciona de $(CR^aR^b)_p$ -heteroarilo C_1-C_9 , $(CR^aR^b)_p$ -arilo C_6-C_{12} , $(CR^aR^b)_p$ -cicloalquilo C_3-C_7 y $(CR^aR^b)_p$ -heterocicloalquilo C_2-C_6 , en los que heteroarilo, arilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 grupos, cada uno seleccionado independientemente de $-OH$, halo, $-CN$, $-SF_5$, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , $-O$ -alquilo C_1-C_6 y alquil C_1-C_6-OH . En ciertas realizaciones, R^4 es $(CR^aR^b)_p$ -heteroarilo C_1-C_9 opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos, cada uno independientemente seleccionado de $-OH$, halo, $-CN$, SF_5 , alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , $-O$ -alquilo C_1-C_6 y alquil C_1-C_6-OH . En ciertas realizaciones, R^4 es $(CR^aR^b)_p$ -arilo C_6-C_{12} opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos, cada uno seleccionado independientemente de $-OH$, halo, $-CN$, $-SF_5$, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , $-O$ -alquilo C_1-C_6 y alquil C_1-C_6-OH . En ciertas realizaciones, R^4 es $(CR^aR^b)_p$ -cicloalquilo C_3-C_7 opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 grupos, cada uno seleccionado independientemente de $-OH$, halo, $-CN$, $-SF_5$, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , $-O$ -alquilo C_1-C_6 y alquil C_1-C_6-OH . En ciertas realizaciones, R^4 es $(CR^aR^b)_p$ -heterocicloalquilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos, cada uno seleccionado independientemente de $-OH$, halo, $-CN$, $-SF_5$, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , $-O$ -alquilo C_1-C_6 y alquil C_1-C_6-OH . En ciertas realizaciones, R^4 es fenilo o piridilo, en el que dicho fenilo o piridilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos, cada uno seleccionado independientemente de halo, $-CN$, alquilo C_1-C_6 y haloalquilo C_1-C_6 . En una realización particular, R^4 es fenilo, en el que el fenilo está sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos, cada uno seleccionado independientemente de halo, $-CN$, alquilo C_1-C_6 y haloalquilo C_1-C_6 . En otra realización particular, R^4 es piridilo, en el que el piridilo está sustituido con 1, 2, 3, o 4 grupos, cada uno seleccionado independientemente de halo, $-CN$, alquilo C_1-C_6 y haloalquilo C_1-C_6 .

R^5 puede seleccionarse de H, alquilo C_1-C_6 y alquil C_1-C_6-OH . En una realización particular, R^5 es H.

R^6 puede seleccionarse de H, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alqueno C_1-C_6 y alquil C_0-C_6 -cicloalquilo C_3-C_6 . En una realización particular, R^6 se selecciona de H, alquilo C_1-C_6 y haloalquilo C_1-C_6 .

R^7 puede seleccionarse independientemente de H, alquilo C_1-C_6 y alquil C_1-C_6-OH . En una realización particular, R^7 , en cada caso, se selecciona independientemente de H y alquilo C_1-C_6 .

R^8 puede seleccionarse de H y alquilo C_1-C_6 .

R^9 puede seleccionarse de H y alquilo C_1-C_6 .

R^a puede seleccionarse independientemente de H, $-OH$, halo, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , $-O$ -alquilo C_1-C_6 y alquil C_1-C_6-OH .

R^b puede seleccionarse independientemente de H y alquilo C_1-C_6 .

R^c puede seleccionarse de ausente, H, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 o alquil C_1-C_6-OH .

m puede ser 0, 1, 2, 3 o 4.

n puede ser 0, 1, 2, 3 o 4.

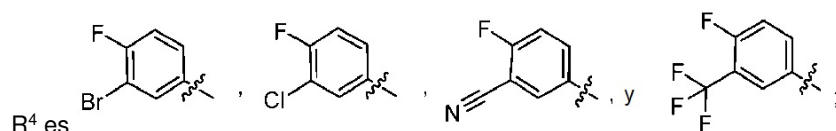
p puede ser 0, 1, 2, 3 o 4.

En una realización del compuesto de Fórmula III, n es 0, 1 o 2; y cada R^3 es independientemente alquilo C_1-C_6 .

En otra realización del compuesto de Fórmula III, R^4 es fenilo, piridinilo o ciclohexilo, en los que R^4 está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos, cada uno seleccionado independientemente de $-F$, $-Br$, $-Cl$, $-I$, $-CN$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CF_3$, $-CHF_2$ y $-SF_5$. En aún otra realización del compuesto de Fórmula III, R^1 es CH_3 ;

R^2 se selecciona del grupo que consiste en: H, haloalquilo C_1-4 , OH, alquilo C_1-4 , CH_2OH , $CH(OH)CH_3$, $CH(OH)CH_2CH_3$, $CH(OH)$ ciclopropilo y $CH_2OCH_2CHF_2$;

R^3 es H o CH_3 ;



R^5 es H;

R^c es ausente, H, alquilo C_1-4 , $CH_2CH=CH_2$, CH_3CHF_2 , CH_2CH_2OH , $CH_2CH_2CH_2OH$ o $CH_2CH(OH)CH_3$;

m es 0, 1 o 2; y

n es 0 o 1.

En una realización del compuesto de Fórmula Ia, R¹ es alquilo C₁-C₆ o alquénilo C₁-C₆.

En otra realización del compuesto de Fórmula Ia, R¹ es -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH=CH₂ o -CD₃.

5 En una realización del compuesto de Fórmula Ia, m es 1 o 2; y

Cada R² se selecciona independientemente de alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquil C₀-C₆-OR⁶; alquil C₁-C₆-N(R⁷)₂, alquil C₀-C₆-SR⁸, alquil C₀-C₆-S(O)R⁸, alquil C₀-C₆-S(O)₂R⁸, alquil C₀-C₆-C(O)OR⁹, alquil C₀-C₆-OC(O)R⁹, alquil C₀-C₆-OC(O)OR⁹, alquil C₀-C₆-OC(O)N(R⁷)₂ y alquil C₀-C₆-C(O)N(R⁷)₂.

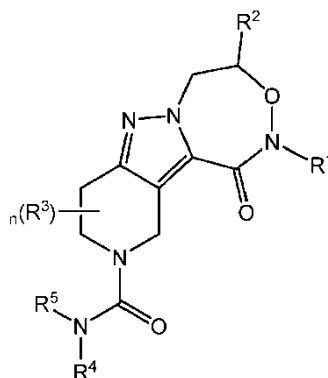
En una realización del compuesto de Fórmula I, R¹ es alquilo C₁-C₆ o alquénilo C₁-C₆.

10 En otra realización del compuesto de Fórmula I, R¹ es -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH=CH₂ o -CD₃.

En una realización del compuesto de Fórmula I, m es 1 o 2; y

Cada R² se selecciona independientemente de alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquil C₀-C₆-OR⁶; alquil C₁-C₆-N(R⁷)₂, alquil C₀-C₆-SR⁸, alquil C₀-C₆-S(O)R⁸, alquil C₀-C₆-S(O)₂R⁸, alquil C₀-C₆-C(O)OR⁹, alquil C₀-C₆-OC(O)R⁹, alquil C₀-C₆-OC(O)OR⁹, alquil C₀-C₆-OC(O)N(R⁷)₂, y alquil C₀-C₆-C(O)N(R⁷)₂.

15 En una realización, el compuesto de Fórmula Ia tiene la estructura de Fórmula II:



II,

O una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización del compuesto de Fórmula Ia o Fórmula II, R² es alquil C₀-C₆-OR⁶, alquil C₀-C₆-C(O)N(R⁷)₂ y alquil C₁-C₆-N(R⁷)₂.

20 En una realización del compuesto de Fórmula Ia o Fórmula II, R² se selecciona del grupo que consiste en -CH₂OH, -CH₂OCF₃, -C(O)-3,3-difluoroazetidina, -C(O)-3,3-difluoropirrolidina, -C(O)N(CH₃)(CH₂CHF₂), -C(O)N(CH₃)(CH₂CF₃), -C(O)N(H)(CH₂CHF₂), -C(O)N(H)(CH₃), -C(O)N(H)(CH₂CF₃), -CH₂N(H)(C(O)CH₃), -CH₂N(H)(C(O)CF₃), -CH₂N(H)(C(O)OCH₃), -CH₂N(H)(S(O)₂CH₃), -CH₂N(H)(S(O)₂CF₃), -CH₂-pirrolidin-2-ona, -CH₂N(H)(C(O)CH₂CH₃), -CH₂N(H)(C(O)-ciclopropilo), -CH₂N(H)(C(O)CH₂CF₃), -CH₂N(H)(C(O)CH(CH₃)₂), -CH₂N(H)(C(O)C(CH₃)₃), -CH₂N(H)(C(O)OCH₂CH₃), -CH₂N(H)(C(O)O-ciclopropilo), -CH₂N(H)(C(O)N(CH₃)₂), -CH₂N(H)(C(O)CH₂CN), -CH₂N(H)(C(O)CH₂OH), -CH₂N(H)(C(O)OCH₂CF₃), -CH₂N(H)(S(O)₂CH₂CH₃), -CH₂N(H)(S(O)₂CH₂CF₃) y -CH₂N(H)(S(O)₂-ciclopropilo).

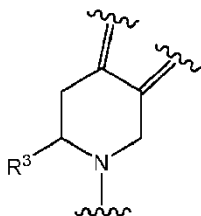
25 En una realización del compuesto de Fórmula Ia o Fórmula II, R² se selecciona del grupo que consisten en -CH₃, -CH₂OH, -CH₂F, -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -CH₂OCH₂CH₂CH₃, -CH₂OCH₂-ciclopropilo, -CH₂OCH₂CHF₂, -CH₂OCH₂CF₃, -CH₂OCH₂CH=CH₂, -CH₂SCH₃, -CH₂S(O)CH₃, -CH₂-S(O)₂CH₃, -CH₂OC(O)OCH₃, -CH₂OC(O)OCH(CH₃)₂, -CH₂OC(O)OC(CH₃)₃, -CH₂OC(O)OCH₂CH₃, -CH₂OC(O)CH₃, -CH₂OC(O)C(CH₃)₃, -C(O)OH, -C(O)OCH₃, -CH₂OC(O)NH₂, -CH₂OC(O)N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃, -C(O)N(CH₃)₂, y -CH₂N(CH₃)₂.

30 En una realización del compuesto de Fórmula Ia o Fórmula II, R² es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos halo. En una realización del compuesto de Fórmula Ia o Fórmula II, R² es alquil C₀-C₆-OR⁶, en el que R⁶ es haloalquilo C₁-C₆. En ciertas realizaciones, R² es (CH₂)₁₋₂-O-alquilo C₁-C₃, en el que alquilo C₁-C₃ está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos halo. En ciertas realizaciones, m es 1 o 2.

En una realización del compuesto de Fórmula Ia o Fórmula II, n es 0, 1 o 2; y cada R³ es independientemente alquilo C₁-C₆.

En una realización del compuesto de Fórmula Ia o Fórmula II, cada R³ es independientemente alquilo C₁-C₃. En una realización adicional del compuesto de Fórmula I o Fórmula II, R³ es independientemente -CH₃.

- 5 En una realización del compuesto de Fórmula Ia o Fórmula II, n es 1, y R³ está en la siguiente posición:



En una realización del compuesto de Fórmula Ia o Fórmula II, R⁴ es (CR^aR^b)_p-heteroarilo C₁-C₅, (CR^aR^b)_p-arilo C₆ o (CR^aR^b)_p-cicloalquilo C₃-C₇, en los que heteroarilo, arilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos, cada uno independientemente seleccionado de -OH, halo, -CN, -SF₅, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, -O-

10

alquilo C₁-C₆ y alquil C₁-C₆-OH;

R^a es H o alquilo C₁-C₆;

R^b es H o alquilo C₁-C₆; y

p es 0 o 1.

15

En una realización del compuesto de Fórmula I o Fórmula II, R² se selecciona del grupo que consiste en -CH₃, -CH₂OH, -CH₂F, -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -CH₂OCH₂CH₂CH₃, -CH₂OCH₂-ciclopropilo, -CH₂OCH₂CHF₂, -CH₂OCH₂CF₃, -CH₂OCH₂CH=CH₂, -CH₂SCH₃, -CH₂S(O)CH₃, -CH₂-S(O)₂CH₃, -CH₂OC(O)OCH₃, -CH₂OC(O)OCH(CH₃)₂, -CH₂OC(O)OC(CH₃)₃, -CH₂OC(O)OCH₂CH₃, -CH₂OC(O)OCH₃, -CH₂OC(O)C(CH₃)₃, -C(O)OH, -C(O)OCH₃, -CH₂OC(O)NH₂, -CH₂OC(O)N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃, -C(O)N(CH₃)₂, y -CH₂N(CH₃)₂. En una realización del compuesto de Fórmula I o Fórmula II, n es 0, 1 o 2; y cada R³ es independientemente alquilo C₁-C₆. En una realización adicional del compuesto de Fórmula I o Fórmula II, R³ es independientemente -CH₃.

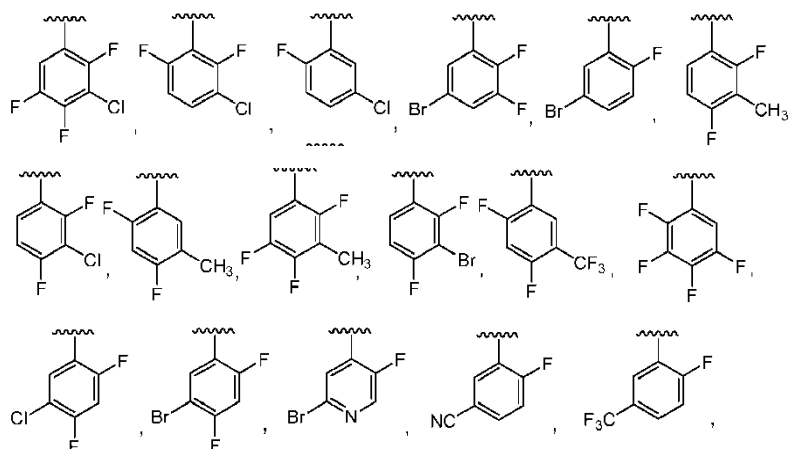
20

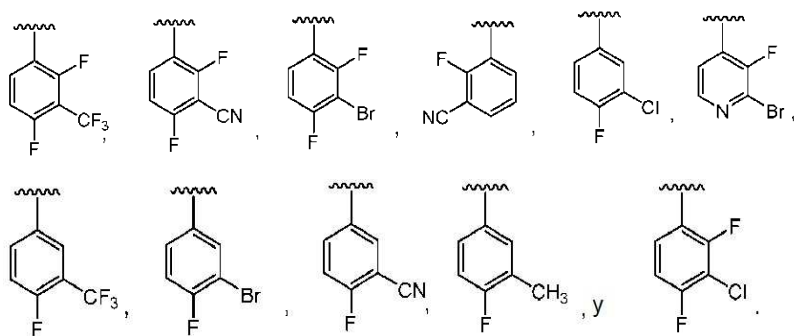
En otra realización del compuesto de Fórmula Ia o Fórmula II, R⁴ es heteroarilo C₁-C₅, arilo C₆ o cicloalquilo C₃-C₇ cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos, cada uno seleccionado independientemente de -OH, halo, -CN, -SF₅, alquilo C₁-C₆ y haloalquilo C₁-C₆.

25

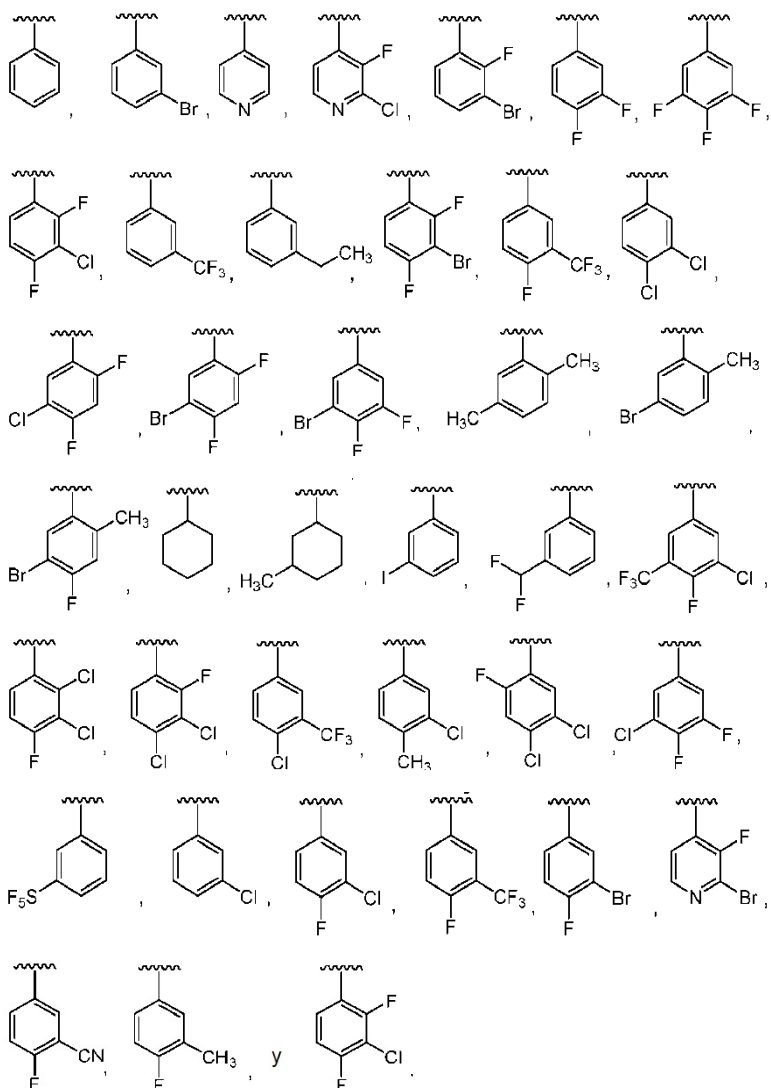
En una realización del compuesto de Fórmula Ia o Fórmula II, R⁴ es fenilo, piridinilo o ciclohexilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos, cada uno seleccionado independientemente de -F, -Br, -Cl, -I, -CN, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, -CHF₂ y -SF₅.

En una realización del compuesto de Fórmula Ia o Fórmula II, R⁴ se selecciona del grupo que consiste en:





En una realización del compuesto de Fórmula Ia o Fórmula II, R⁴ se selecciona del grupo que consiste en:



En una realización del compuesto de Fórmula I o Fórmula II, R⁴ es (CR^aR^b)_p-heteroarilo C₁-C₅, (CR^aR^b)_p-arilo C₆ o (CR^aR^b)_p-cicloalquilo C₃-C₇, en los que heteroarilo, arilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos, cada uno seleccionado independientemente de -OH, halo, -CN, -SF₅, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, -O-alquilo C₁-C₆ y alquil C₁-C₆-OH;

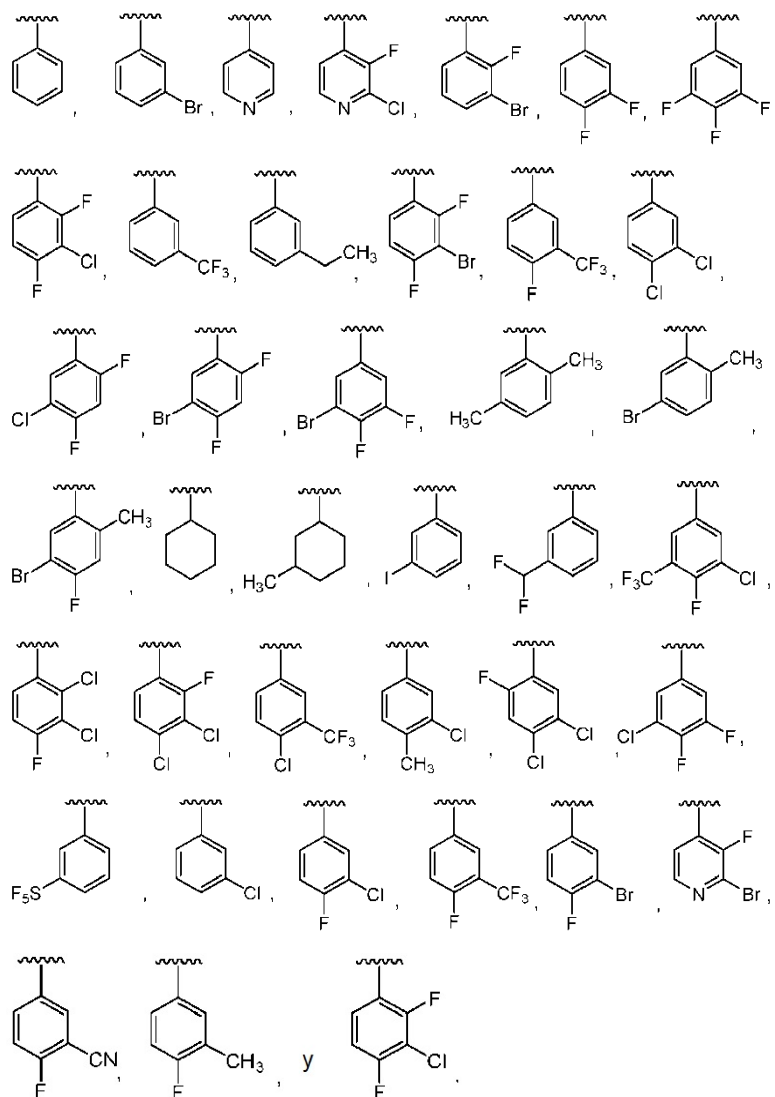
15 R^a es H o alquilo C₁-C₆;

R^b es H o alquilo C₁-C₆; y

p es 0 o 1. En otra realización del compuesto de Fórmula I o Fórmula II, R⁴ es heteroarilo C₁-C₅, arilo C₆ o cicloalquilo C₃-C₇, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos, cada uno seleccionado

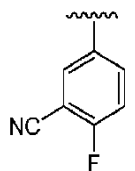
independientemente de $-\text{OH}$, halo, $-\text{CN}$, $-\text{SF}_5$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ y haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$. En una realización del compuesto de Fórmula I o Fórmula II, R^4 es fenilo, piridinilo o ciclohexilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos, cada uno seleccionado independientemente de $-\text{F}$, $-\text{Br}$, $-\text{Cl}$, $-\text{I}$, $-\text{CN}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$ y $-\text{SF}_5$.

5 En una realización del compuesto de Fórmula I o Fórmula II, R^4 se selecciona del grupo que consiste en:



10

En otra realización del compuesto de Fórmula Ia o Fórmula II, R^4 es



15 En otra realización del compuesto de Fórmula Ia o Fórmula II, R^5 es H o $-\text{CH}_3$.

En una realización del compuesto de Fórmula Ia o Fórmula II, R^5 es H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$. En una realización del compuesto de Fórmula I o Fórmula II, R^5 es H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$. En otra realización del compuesto de Fórmula I o Fórmula II, R^5 es H o $-\text{CH}_3$.

En otra realización del compuesto de Fórmula Ia,

20 A es N o C(H)

R¹ es alquilo C₁-C₆;

R² se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquil C₀-C₆-OR⁶, alquil C₁-C₆-N(R⁷)₂, alquil C₀-C₆-SR⁸, alquil C₀-C₆-S(O)R⁸, alquil C₀-C₆-S(O)₂R⁸, alquil C₀-C₆-C(O)OR⁹, alquil C₀-C₆-OC(O)R⁹, alquil C₀-C₆-OC(O)OR⁹, alquil C₀-C₆-OC(O)N(R⁷)₂, y alquil C₀-C₆-C(O)N(R⁷)₂;

5 R³, en cada caso, se selecciona independientemente de alquilo C₁-C₆;

R⁴ se selecciona de (CR^aR^b)_p-heteroarilo C₁-C₉ y (CR^aR^b)_p-arilo C₆-C₁₂, en los que el heteroarilo o arilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos, cada uno seleccionado independientemente de halo, -CN, -SF₅, alquilo C₁-C₆ y haloalquilo C₁-C₆;

R⁵ es H o alquilo C₁-C₆;

10 R⁶ se selecciona de H, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alqueno C₁-C₆, y alquil C₀-C₆-cicloalquilo C₃-C₆;

R⁷ se selecciona de H, alquilo C₁-C₆ y alquil C₁-C₆-OH;

R⁸ se selecciona de H y alquilo C₁-C₆;

R⁹ se selecciona de H y alquilo C₁-C₆;

15 R^a, en cada caso, se selecciona independientemente de H, -OH, halo, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, -O-alquilo C₁-C₆ y alquil C₁-C₆-OH;

R^b, en cada caso, se selecciona independientemente de H y alquilo C₁-C₆;

m es 0, 1 o 2;

n es 0, 1 o 2; y

p es 0 o 1. En otra realización del compuesto de Fórmula Ia,

20 R¹ es alquilo C₁-C₆;

R², en cada caso, se selecciona independientemente de -CH₂OH, -CH₂OCF₃, -C(O)-3,3-difluoroazetidina, -C(O)-3,3-difluoropirrolidina, -C(O)N(CH₃)(CH₂CHF₂), -C(O)N(CH₃)(CH₂CF₃), -C(O)N(H)(CH₂CHF₂), -C(O)N(H)(CH₃), -C(O)N(H)(CH₂CF₃), -CH₂N(H)(C(O)CH₃), -CH₂N(H)(C(O)CF₃), -CH₂N(H)(C(O)OCH₃), -CH₂N(H)(S(O)₂CH₃), -CH₂N(H)(S(O)₂CF₃), -CH₂-pirrolidin-2-ona, -CH₂N(H)(C(O)CH₂CH₃), -CH₂N(H)(C(O)-ciclopropilo), -CH₂N(H)(C(O)CH₂CF₃), -CH₂N(H)(C(O)CH(CH₃)₂), -CH₂N(H)(C(O)C(CH₃)₃), -CH₂N(H)(C(O)OCH₂CH₃), -CH₂N(H)(C(O)O-ciclopropilo), -CH₂N(H)(C(O)N(CH₃)₂), -CH₂N(H)(C(O)CH₂CN), -CH₂N(H)(C(O)CH₂OH), -CH₂N(H)(C(O)OCH₂CF₃), -CH₂N(H)(S(O)₂CH₂CH₃), -CH₂N(H)(S(O)₂CH₂CF₃) y -CH₂N(H)(S(O)₂-ciclopropilo);

R³, en cada caso, se selecciona independientemente de alquilo C₁-C₆;

30 R⁴ se selecciona de (CR^aR^b)_p-heteroarilo C₁-C₉ y (CR^aR^b)_p-arilo C₆-C₁₂, en los que el heteroarilo o arilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos, cada uno independientemente seleccionado de halo, -CN, -SF₅, alquilo C₁-C₆ y haloalquilo C₁-C₆;

R⁵ es H;

m es 0, 1 o 2;

n es 0, 1, o 2; y

35 p es 0.

En una realización adicional del compuesto de Fórmula Ia,

R¹ es alquilo C₁-C₆;

40 R², en cada caso, se selecciona independientemente de -CH₃, -CH₂OH, -CH₂F, -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -CH₂OCH₂CH₂CH₃, -CH₂OCH₂-ciclopropilo, -CH₂OCH₂CHF₂, -CH₂OCH₂CF₃, -CH₂OCH₂CH=CH₂, -CH₂SCH₃, -CH₂S(O)CH₃, -CH₂-S(O)₂CH₃, -CH₂OC(O)OCH₃, -CH₂OC(O)OCH(CH₃)₂, -CH₂OC(O)OC(CH₃)₃, -CH₂OC(O)OCH₂CH₃, -CH₂OC(O)CH₃, -CH₂OC(O)C(CH₃)₃, -C(O)OH, -C(O)OCH₃, -CH₂OC(O)NH₂, -CH₂OC(O)N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃, -C(O)N(CH₃)₂, y -CH₂N(CH₃)₂;

R³, en cada caso, se selecciona independiente de alquilo C₁-C₆;

R⁴ se selecciona de (CR^aR^b)_p-heteroarilo C₁-C₉ y (CR^aR^b)_p-arilo C₆-C₁₂, en los que el heteroarilo o arilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos, cada uno seleccionado independientemente de halo, -CN, -SF₅, alquilo C₁-C₆ y haloalquilo C₁-C₆;

R⁵ es H;

5 m es 0, 1 o 2;

n es 0, 1 o 2; y

p es 0.

En otra realización del compuesto de Fórmula I,

R¹ es alquilo C₁-C₆;

10 R², en cada caso, se selecciona independientemente de -CH₃, -CH₂OH, -CH₂F, -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -CH₂OCH₂CH₂CH₃, -CH₂OCH₂-ciclopropilo, -CH₂OCH₂CHF₂, -CH₂OCH₂CF₃, -CH₂OCH₂CH=CH₂, -CH₂SCH₃, -CH₂S(O)CH₃, -CH₂-S(O)₂CH₃, -CH₂OC(O)OCH₃, -CH₂OC(O)OCH(CH₃)₂, -CH₂OC(O)OC(CH₃)₃, -CH₂OC(O)OCH₂CH₃, -CH₂OC(O)CH₃, -CH₂OC(O)C(CH₃)₃, -C(O)OH, -C(O)OCH₃, -CH₂OC(O)NH₂, -CH₂OC(O)N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃, -C(O)N(CH₃)₂, y -CH₂N(CH₃)₂;

15 R³, en cada caso, se selecciona independientemente de alquilo C₁-C₆;

R⁴ se selecciona de (CR^aR^b)_p-heteroarilo C₁-C₉ y (CR^aR^b)_p-arilo C₆-C₁₂, en los que el heteroarilo o arilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos, cada uno seleccionado independientemente de halo, -CN, -SF₅, alquilo C₁-C₆ y haloalquilo C₁-C₆;

R⁵ es H;

20 m es 0, 1 o 2;

n es 0, 1 o 2; y

p es 0.

En una realización particular, R¹ es metilo y R⁴ es 3-cloro-4-fluorofenilo.

En otra realización particular, R¹ es metilo, R² es -CH₂OH y m es 1.

25 En aún otra realización particular, R¹ es metilo, R² es -CH₂F y m es 1.

Se proporcionan en la presente memoria compuestos según las siguientes realizaciones:

En una realización particular de Fórmula I, R¹ es alquilo C₁-C₆, R² es -CH₃, R⁴ es fenilo, en el que el fenilo está sustituido con al menos un halógeno, R⁵ es H, m es 1 y n es 0.

30 En otra realización particular de Fórmula I, R¹ es alquilo C₁-C₆, R² es -CH₃, R⁴ es fenilo, en el que el fenilo está sustituido con al menos un halógeno, R⁵ es H, m es 2 y n es 0.

En otra realización particular de Fórmula I, R¹ es alquilo C₁-C₆, R² es -CH₂F, R⁴ es fenilo o piridilo, en el que el fenilo o piridilo está sustituido con 1-3 grupos seleccionados independientemente de halo, -CN, -SF₅, alquilo C₁-C₆ y haloalquilo C₁-C₆, R⁵ es H y n es 0.

35 En otra realización particular de Fórmula Ia, R¹ es alquilo C₁-C₆, R² es -CH₂OCH₂CHF₂, R⁴ es fenilo o piridilo, en el que el fenilo o piridilo está sustituido con 1-3 grupos seleccionados independientemente de halo, -CN, -SF₅, alquilo C₁-C₆ y haloalquilo C₁-C₆, R⁵ es H, n es 1 y R³ es alquilo C₁-C₆.

En otra realización particular de Fórmula I, R¹ es alquilo C₁-C₆; R² es alquilo C₁-C₆ o alquilo C₀-C₆-OR⁶, en el que el alquilo está sustituido con halo y R⁶ es H o haloalquilo C₁-C₆; R³ es alquilo C₁-C₆; R⁴ es fenilo sustituido con 1 o 2 grupos, cada uno seleccionado independientemente de halo y -CN; R⁵ es H, m es 1 y n es 1.

40 En otra realización particular de Fórmula I, R¹ es metilo; R² es -CH₂F o CH₂-O-CH₂CHF₂; R³ es metilo; R⁴ es fenilo sustituido con 1 o 2 grupos, cada uno seleccionado independientemente de F y -CN; R⁵ es H; m es 1; y n es 1.

En una realización particular de Fórmula II, R¹ es alquilo C₁-C₆, R² es -CH₂OH, R⁴ es fenilo o piridilo, en el que el fenilo o piridilo está sustituido con 1-3 grupos seleccionados independientemente de halo, -CN, -SF₅, alquilo C₁-C₆ y haloalquilo C₁-C₆, R⁵ es H y n es 0.

- En una realización particular de Fórmula II, R¹ es –CD₃, R² es –CH₂OH, R⁴ es fenilo, en el que el fenilo está sustituido con al menos un halógeno, R⁵ es H y n es 0.
- 5 En otra realización particular de Fórmula II, R¹ es alquilo C₁-C₆, R² es –CH₂F, R⁴ es fenilo o piridilo, en el que el fenilo o piridilo está sustituido con 1-3 grupos seleccionados independientemente de halo, –CN, –SF₅, alquilo C₁-C₆ y haloalquilo C₁-C₆, R⁵ es H y n es 0.
- En otra realización particular de Fórmula II, R¹ es alquilo C₁-C₆, R² es –CH₂OCH₂CHF₂, R⁴ es fenilo o piridilo, en el que el fenilo o piridilo está sustituido con 1-3 grupos seleccionados independientemente de halo, –CN, –SF₅, alquilo C₁-C₆ y haloalquilo C₁-C₆, R⁵ es H, n es 1, y R³ es alquilo C₁-C₆.
- 10 En otra realización particular de Fórmula II, R¹ es alquilo C₁-C₆, R² es –CH₂OH, R³ es alquilo C₁-C₆, R⁴ es fenilo, en el que el fenilo está sustituido con al menos un halógeno, R⁵ es H, y n es 1.
- En otra realización particular de Fórmula II, R¹ es alquilo C₁-C₆, R² es –CH₂S(O)₂CH₃, R⁴ es fenilo, en el que el fenilo está sustituido con al menos un halógeno, R⁵ es H, y n es 0.
- En otra realización particular de Fórmula II, R¹ es alquilo C₁-C₆, R² es –CH₂OC(O)O-alquilo C₁-C₆, R⁴ es fenilo, en el que el fenilo está sustituido con al menos un halógeno, R⁵ es H, y n es 0.
- 15 En otra realización particular de Fórmula II, R¹ es alquilo C₁-C₆, R² es –CH₂OC(O)NH₂, R⁴ es fenilo, en el que el fenilo está sustituido con al menos un halógeno, R⁵ es H, y n es 0.
- En otra realización particular de Fórmula II, R¹ es alquilo C₁-C₆, R² es –C(O)NH₂, –C(O)NHCH₃ o –C(O)N(CH₃)₂, R⁴ es fenilo, en el que el fenilo está sustituido con al menos un halógeno, R⁵ es H y n es 0.
- 20 En otra realización particular de Fórmula II, R¹ es alquilo C₁-C₆, R² es –CH₂OC(O)N(CH₃)₂, R⁴ es fenilo, en el que el fenilo está sustituido con al menos un halógeno, R⁵ es H y n es 0.
- En otra realización particular de Fórmula I, R¹ es alquilo C₁-C₆, R⁴ es fenilo, en el que el fenilo está sustituido con al menos un halógeno, R⁵ es H, m es 0 y n es 0.
- En otra realización particular de Fórmula I, R¹ es alquilo C₁-C₆, R³ es alquilo C₁-C₆, R⁴ es fenilo o piridilo, en el que el fenilo o piridilo está sustituido con 1-3 grupos seleccionados independientemente de halo, –CN, alquilo C₁-C₆ y haloalquilo C₁-C₆, R⁵ es H, m es 0 y n es 1. En una realización más particular, R³ es (*R*)-metilo.
- 25 En otra realización particular de Fórmula II, R¹ es alquilo C₁-C₆, R² es –CH₂F, R³ es alquilo C₁-C₆, R⁴ es fenilo o piridilo, en el que el fenilo o piridilo está sustituido con 1-3 grupos seleccionados independientemente de halo, –CN, alquilo C₁-C₆ y haloalquilo C₁-C₆, R⁵ es H y n es 1. En una realización más particular, R³ es (*R*)-metilo.
- En otra realización particular de Fórmula II, R¹ es alquilo C₁-C₆, R² es –CH₂N(CH₃)₂, R³ es alquilo C₁-C₆, R⁴ es fenilo o piridilo, en el que el fenilo o piridilo está sustituido con 1-3 grupos seleccionados independientemente de halo, –CN, alquilo C₁-C₆ y haloalquilo C₁-C₆, R⁵ es H, y n es 1. En una realización más particular, R³ es (*R*)-metilo. En otra realización particular de Fórmula II, R¹ es alquilo C₁-C₆, R² se selecciona de –CH₂OCH₃, –CH₂OCH₂CH₃, –CH₂OCH₂CH=CH₂, –CH₂OCH₂CH₂CH₃, –CH₂OCH₂-ciclopropilo, –CH₂OCH₂CHF₂ y –CH₂OCH₂CF₃, R⁴ es fenilo, en el que el fenilo está sustituido con al menos un halógeno, R⁵ es H, y n es 0.
- 30 En otra realización particular de Fórmula II, R¹ es alquilo C₁-C₆, R² es alquil C₀-C₆-OR⁶, R⁴ es fenilo, en el que el fenilo está sustituido con al menos un halógeno, R⁵ es H, m es 0 y n es 0.
- En otra realización particular de Fórmula II, R¹ es alquilo C₁-C₆, R² es alquil C₀-C₆-OR⁶, R⁴ es fenilo, en el que el fenilo está sustituido con al menos un halógeno, R⁵ es H, R⁶ es haloalquilo C₁-C₆ y n es 0.
- 35 En otra realización particular de Fórmula II, R¹ es alquilo C₁-C₆, R² es alquil C₀-C₆-C(O)N(R⁷)₂, en el que dos grupos R⁷ juntos forman un heterociclo C₂-C₆ con el N al que están unidos, en el que el heterociclo C₂-C₆ está además independientemente y opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes oxo o halógeno, R⁴ es fenilo, en el que el fenilo está sustituido con al menos un halógeno, R⁵ es H y n es 0.
- 40 En una realización de Fórmula II, R¹ es alquilo C₁-C₆, R² es alquil C₀-C₆-C(O)N(alquil C₁-C₆)(haloalquilo C₁-C₆), R⁴ es fenilo, en el que el fenilo está sustituido con al menos un halógeno, R⁵ es H, y n es 0.
- 45 En otra realización de Fórmula II, R¹ es alquilo C₁-C₆, R² es alquil C₀-C₆-C(O)N(alquil C₁-C₆)(haloalquilo C₁-C₆), R⁴ es fenilo, en el que el fenilo está sustituido con al menos un halógeno, R⁵ es H, y n es 0.

En otra realización de Fórmula II, R¹ es alquilo C₁-C₆, R² es alquil C₀-C₆-C(O)N(H)(haloalquilo C₁-C₆), R⁴ es fenilo, en el que el fenilo está sustituido con al menos un halógeno, R⁵ es H, y n es 0.

En otra realización de Fórmula II, R¹ es alquilo C₁-C₆, R² es alquil C₀-C₆-C(O)N(H)(alquilo C₁-C₆), R⁴ es fenilo, en el que el fenilo está sustituido con al menos un halógeno, R⁵ es H, y n es 0.

- 5 En aún otra realización de Fórmula II, R¹ es alquilo C₁-C₆, R² es alquil C₁-C₆-N(R⁷)₂, R⁴ es fenilo, en el que el fenilo está sustituido con al menos un halógeno, R⁵ es H, en el que dos grupos R⁷ juntos forman un heterociclo C₂-C₆ con el N al que están unidos, en el que el heterociclo C₂-C₆ está además independientemente y opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes oxo o halógeno y n es 0.

- 10 En aún otra realización de Fórmula II, R¹ es alquilo C₁-C₆, R² es alquil C₁-C₆-N(H)(alquilo C₁-C₆), R⁴ es fenilo, en el que el fenilo está sustituido con al menos un halógeno, R⁵ es H, y n es 0.

En aún otra realización de Fórmula II, R¹ es alquilo C₁-C₆, R² es alquil C₁-C₆-N(H)(haloalquilo C₁-C₆), R⁴ es fenilo, en el que el fenilo está sustituido con al menos un halógeno, R⁵ es H, y n es 0.

En aún otra realización de Fórmula II, R¹ es alquilo C₁-C₆, R² es alquil C₁-C₆-N(H)(-C(O)alquilo C₁-C₆), R⁴ es fenilo, en el que el fenilo está sustituido con al menos un halógeno, R⁵ es H y n es 0.

- 15 En aún otra realización de Fórmula II, R¹ es alquilo C₁-C₆, R² es alquil C₁-C₆-N(H)(-C(O)haloalquilo C₁-C₆), R⁴ es fenilo, en el que el fenilo está sustituido con al menos un halógeno, R⁵ es H y n es 0.

En aún otra realización de Fórmula II, R¹ es alquilo C₁-C₆, R² es alquil C₁-C₆-N(H)(-C(O)alquil C₁-C₆-OH), R⁴ es fenilo, en el que el fenilo está sustituido con al menos un halógeno, R⁵ es H, y n es 0.

- 20 En aún otra realización de Fórmula II, R¹ es alquilo C₁-C₆, R² es alquil C₁-C₆-N(H)(-C(O)alquil C₁-C₆-CN), R⁴ es fenilo, en el que el fenilo está sustituido con al menos un halógeno, R⁵ es H, y H, y n es 0.

En aún otra realización de Fórmula II, R¹ es alquilo C₁-C₆, R² es alquil C₁-C₆-N(H)(-C(O)cicloalquilo C₃-C₇), R⁴ es fenilo, en el que el fenilo está sustituido con al menos un halógeno, R⁵ es H, y n es 0.

En aún otra realización de Fórmula II, R¹ es alquilo C₁-C₆, R² es alquil C₁-C₆-N(H)(-C(O)O-alquilo C₁-C₆), R⁴ es fenilo, en el que el fenilo está sustituido con al menos un halógeno, R⁵ es H y n es 0.

- 25 En aún otra realización de Fórmula II, R¹ es alquilo C₁-C₆, R² es alquil C₁-C₆-N(H)(-C(O)O-haloalquilo C₁-C₆), R⁴ es fenilo, en el que el fenilo está sustituido con al menos un halógeno, R⁵ es H, y n es 0.

En aún otra realización de Fórmula II, R¹ es alquilo C₁-C₆, R² es alquil C₁-C₆-N(H)(-C(O)O-cicloalquilo C₃-C₇), R⁴ es fenilo, en el que el fenilo está sustituido con al menos un halógeno, R⁵ es H, y n es 0.

- 30 En aún otra realización de Fórmula II, R¹ es alquilo C₁-C₆, R² es alquil C₁-C₆-N(H)(-C(O)N(alquilo C₁-C₆)₂), R⁴ es fenilo, en el que el fenilo está sustituido con al menos un halógeno, R⁵ es H, y n es 0.

En aún otra realización de Fórmula II, R¹ es alquilo C₁-C₆, R² es alquil C₁-C₆-N(H)(-S(O)₂-alquilo C₁-C₆), R⁴ es fenilo, en el que el fenilo está sustituido con al menos un halógeno, R⁵ es H, y n es 0.

En aún otra realización de Fórmula II, R¹ es alquilo C₁-C₆, R² es alquil C₁-C₆-N(H)(-S(O)₂-haloalquilo C₁-C₆), R⁴ es fenilo, en el que el fenilo está sustituido con al menos un halógeno, R⁵ es H, y n es 0.

- 35 En aún otra realización de Fórmula II, R¹ es alquilo C₁-C₆, R² es alquil C₁-C₆-N(H)(-S(O)₂-cicloalquilo C₃-C₇), R⁴ es fenilo, en el que el fenilo está sustituido con al menos un halógeno, R⁵ es H, R⁷ es -S(O)₂-cicloalquilo C₃-C₇, y H, y n es 0.

- 40 En otra realización particular de Fórmula II, R¹ es alquilo C₁-C₆, R² se selecciona de -CH₂OH, -CH₂OCF₃, -C(O)-3,3-difluoroazetidina, -C(O)-3,3-difluoropirrolidina, -C(O)N(CH₃)(CH₂CHF₂), -C(O)N(CH₃)(CH₂CF₃), -C(O)N(H)(CH₂CHF₂), -C(O)N(H)(CH₃), -C(O)N(H)(CH₂CF₃), -CH₂N(H)(C(O)CH₃), -CH₂N(H)(C(O)CF₃), -CH₂N(H)(C(O)OCH₃), -CH₂N(H)(S(O)₂CH₃), -CH₂N(H)(S(O)₂CF₃), -CH₂pirrolidin-2-ona, -CH₂N(H)(C(O)CH₂CH₃), -CH₂N(H)(C(O)-ciclopropilo), -CH₂N(H)(C(O)CH₂CF₃), -CH₂N(H)(C(O)CH(CH₃)₂), -CH₂N(H)(C(O)C(CH₃)₃), -CH₂N(H)(C(O)OCH₂CH₃), -CH₂N(H)(C(O)O-ciclopropilo), -CH₂N(H)(C(O)N(CH₃)₂), -CH₂N(H)(C(O)CH₂CN), -CH₂N(H)(C(O)CH₂OH), -CH₂N(H)(C(O)OCH₂CF₃), -CH₂N(H)(S(O)₂CH₂CH₃), -CH₂N(H)(S(O)₂CH₂CF₃) y -CH₂N(H)(S(O)₂-ciclopropilo), R⁴ es fenilo, en el que el fenilo está sustituido con al menos un halógeno, R⁵ es H, y n es 0.

En una realización de Fórmula II, R¹ es alquilo C₁-C₆, R² es alquil C₀-C₆-OR⁶, R³ es alquilo C₁-C₆, R⁴ es fenilo, en el que el fenilo está sustituido con al menos un halógeno, R⁵ es H, R⁶ es H, y n es 1. En una realización más particular, R³ es (*R*)-metilo.

En otra realización de Fórmula II, R¹ es alquilo C₁-C₆, R² es alquil C₀-C₆-C(O)N(haloalquil C₁-C₆)(alquilo C₁-C₆), R³ es alquilo C₁-C₆, R⁴ es fenilo, en el que el fenilo está sustituido con al menos un halógeno, R⁵ es H, y n es 1. En una realización más particular, R³ es (*R*)-metilo.

5 En otra realización de Fórmula II, R¹ es alquilo C₁-C₆, R² es alquil C₀-C₆-C(O)N(haloalquilo C₁-C₆)(H), R³ es alquilo C₁-C₆, R⁴ es un fenilo, en el que el fenilo está sustituido con al menos un halógeno, R⁵ es H, y n es 1. En una realización más particular, R³ es (*R*)-metilo.

En otra realización de Fórmula II, R¹ es alquilo C₁-C₆, R² es alquil C₀-C₆-C(O)N(alquilo C₁-C₆)(H), R³ es alquilo C₁-C₆, R⁴ es fenilo, en el que el fenilo está sustituido con al menos un halógeno, R⁵ es H, y n es 1. En una realización más particular, R³ es (*R*)-metilo.

10 En aún otra realización de Fórmula II, R¹ es alquilo C₁-C₆, R² es alquil C₁-C₆-N(-C(O)alquilo C₁-C₆)(H), R³ es alquilo C₁-C₆, R⁴ es fenilo, en el que el fenilo está sustituido con al menos un halógeno, R⁵ es H y n es 1. En una realización más particular, R³ es (*R*)-metilo.

15 En aún otra realización de Fórmula II, R¹ es alquilo C₁-C₆, R² es alquil C₁-C₆-N(-S(O)₂-alquilo C₁-C₆)(H), R³ es alquilo C₁-C₆, R⁴ es fenilo, en el que el fenilo está sustituido con al menos un halógeno, R⁵ es H y n es 1. En una realización más particular, R³ es (*R*)-metilo.

En aún otra realización de Fórmula II, R¹ es alquilo C₁-C₆, R² es alquil C₁-C₆-N(-C(O)O-alquilo C₁-C₆)(H), R³ es alquilo C₁-C₆, R⁴ es fenilo, en el que el fenilo está sustituido con al menos un halógeno, R⁵ es H, y n es 1. En una realización más particular, R³ es (*R*)-metilo.

20 En otra realización particular de Fórmula II, R¹ es alquilo C₁-C₆, R² se selecciona de -CH₂OH, -C(O)N(CH₃)(CH₂CHF₂), -C(O)N(H)(CH₂CHF₂), -C(O)N(H)(CH₃), -CH₂N(H)(C(O)CH₃), -CH₂N(H)(C(O)OCH₃), -CH₂N(H)(S(O)₂CH₃), R³ es alquilo C₁-C₆, R⁴ es fenilo, en el que el fenilo está sustituido con al menos un halógeno, R⁵ es H, y n es 1. En una realización particular, R³ es (*R*)-metilo.

25 En una realización de Fórmula III, R¹ es alquilo C₁-C₆, R³ es alquilo C₁-C₆, R⁴ es fenilo, en el que el fenilo está sustituido con al menos un halógeno, R⁵ es H, R^c es H, alquilo C₁₋₄, CH₂CH=CH₂, CH₃CHF₂, CH₂CH₂OH, CH₂CH₂CH₂OH o CH₂CH(OH)CH₃, m es 0, y n es 1. En una realización más particular, R³ es (*R*)-metilo.

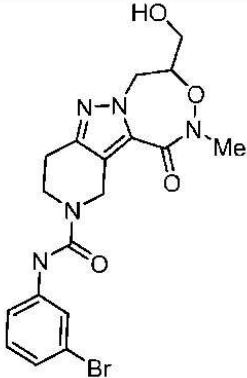
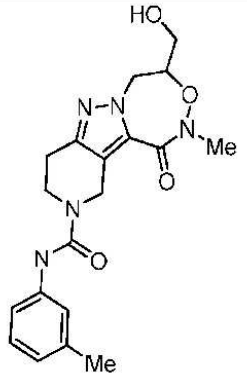
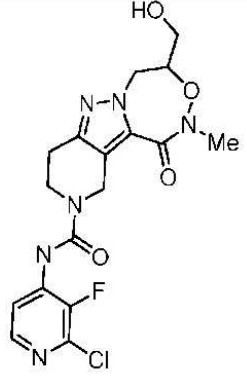
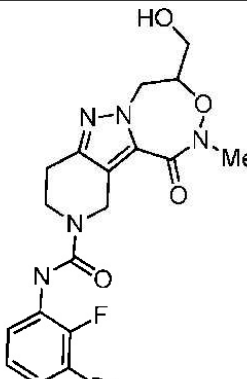
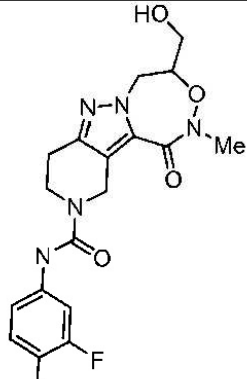
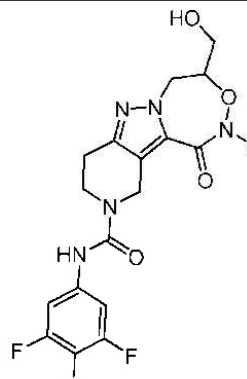
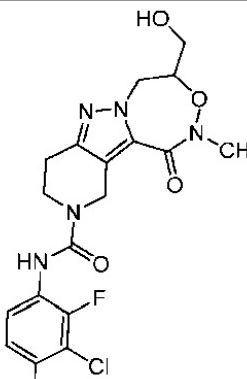
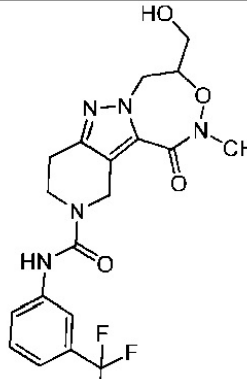
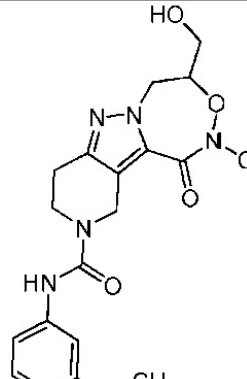
En una realización de Fórmula III, R¹ es alquilo C₁-C₆, R² se selecciona de -haloalquilo C₁₋₄, OH, alquilo C₁₋₄, CH₂OH, CH(OH)CH₃, CH(OH)CH₂CH₃, CH(OH)ciclopropilo, CH₂OCH₂CHF₂, R³ es alquilo C₁-C₆, R⁴ es fenilo, en el que el fenilo está sustituido con al menos un halógeno, R⁵ es H, R^c es H, alquilo C₁₋₄, CH₂CH=CH₂, CH₃CHF₂, CH₂CH₂OH, CH₂CH₂CH₂OH, CH₂CH(OH)CH₃, y n es 1. En una realización más particular, R³ es (*R*)-metilo.

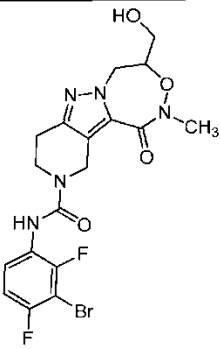
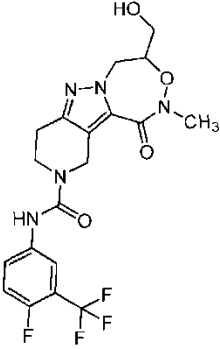
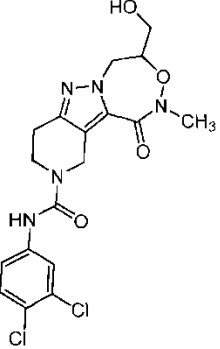
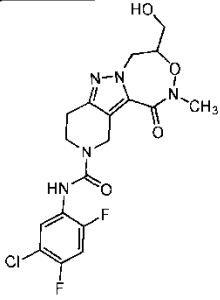
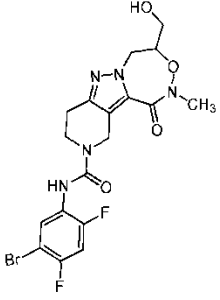
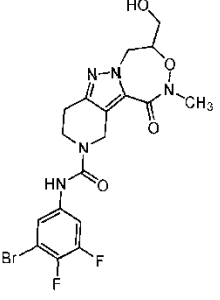
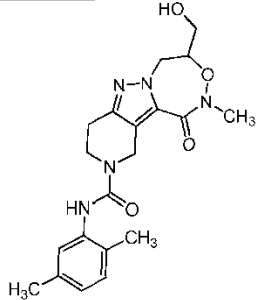
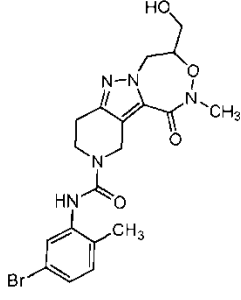
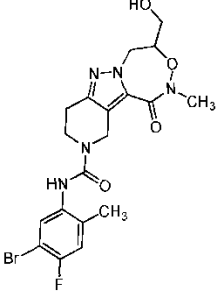
30 En una realización de Fórmula III, R¹ es alquilo C₁-C₆, R³ es alquilo C₁-C₆, R⁴ es fenilo, en el que el fenilo está sustituido con al menos un halógeno, R⁵ es H, R^c está ausente, m es 0, y n es 1. En una realización más particular, R³ es (*R*)-metilo.

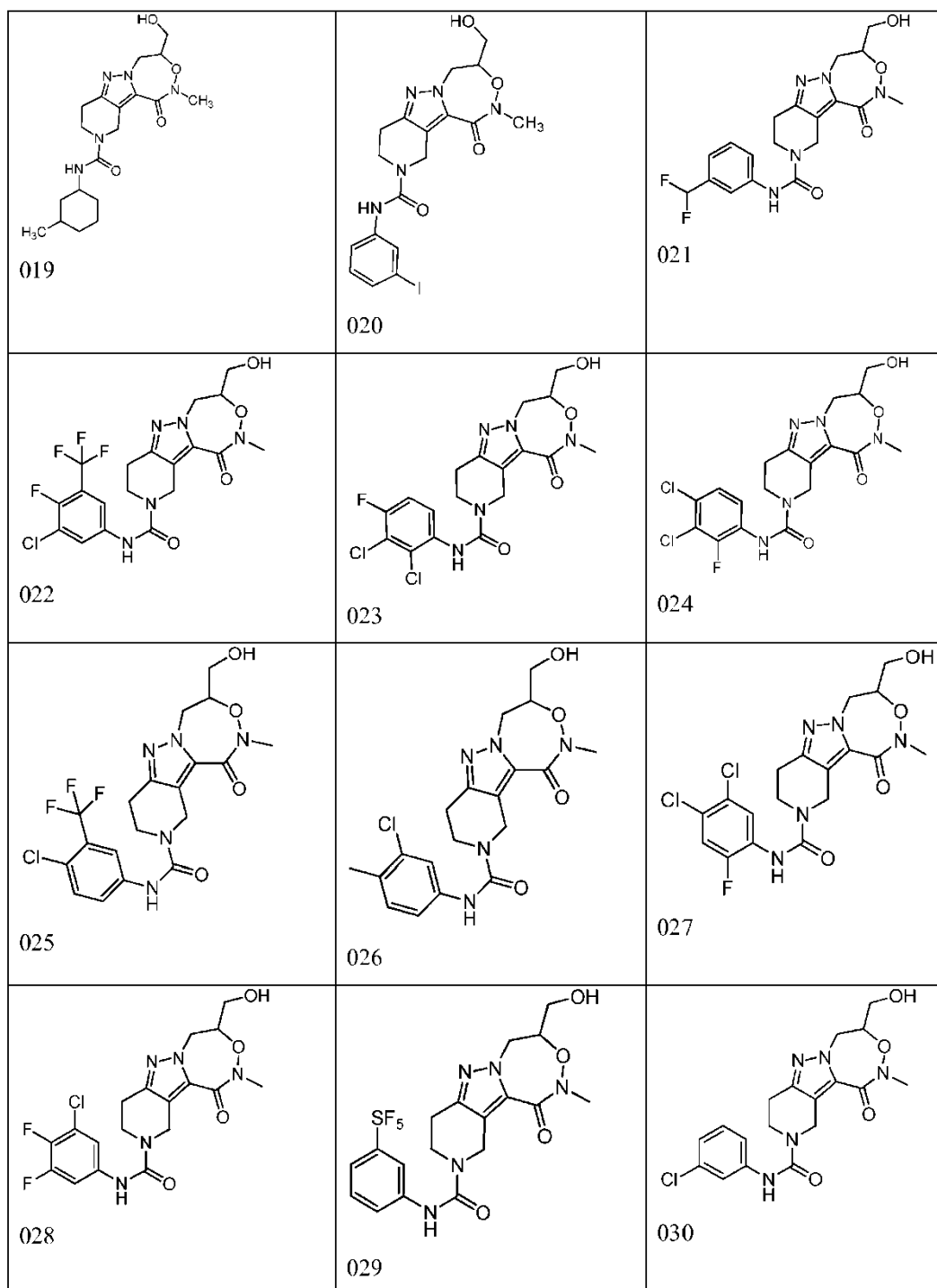
35 En una realización de Fórmula III, R¹ es alquilo C₁-C₆, R² se selecciona de -haloalquilo C₁₋₄, OH, alquilo C₁₋₄, CH₂OH, CH(OH)CH₃, CH(OH)CH₂CH₃, CH(OH)ciclopropilo, CH₂OCH₂CHF₂, R³ es alquilo C₁-C₆, R⁴ es fenilo, en el que el fenilo está sustituido con al menos un halógeno, R⁵ es H, R^c está ausente, y n es 1. En una realización más particular, R³ es (*R*)-metilo.

Ciertas realizaciones de Fórmulas I y II se muestran a continuación en la Tabla 1.

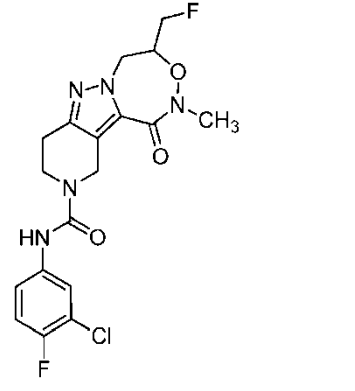
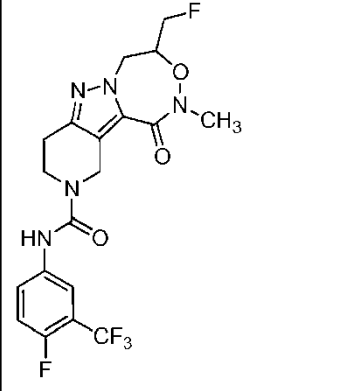
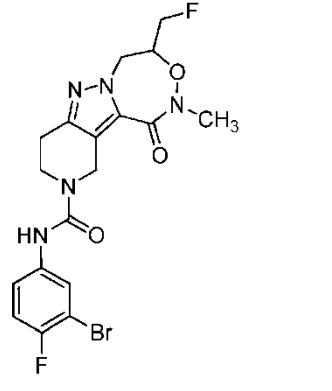
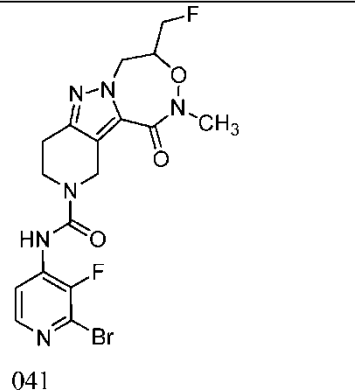
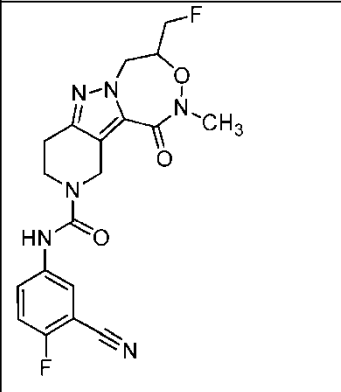
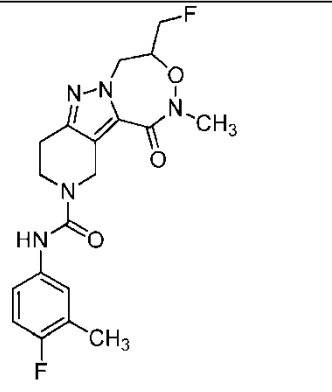
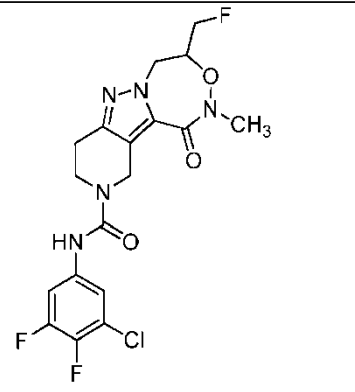
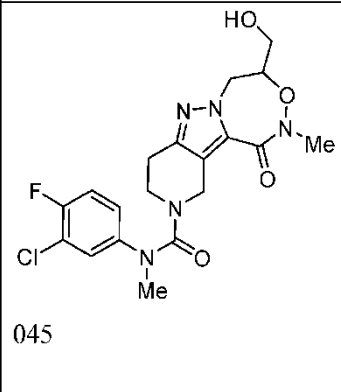
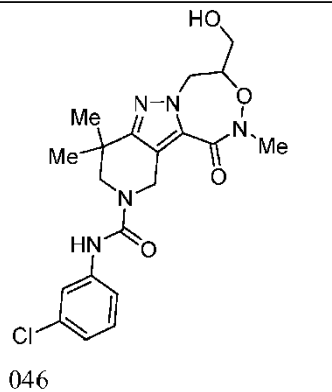
Tabla 1

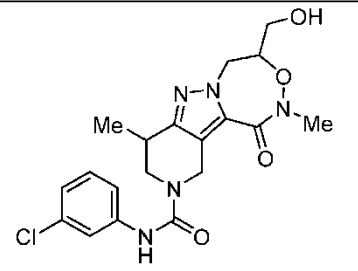
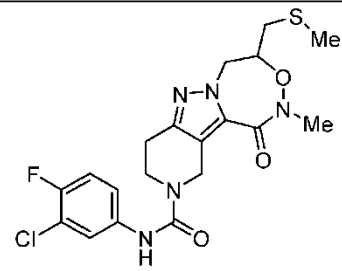
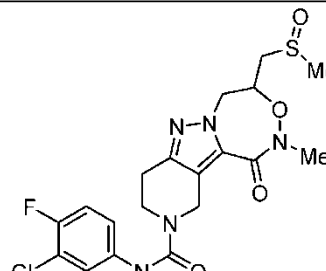
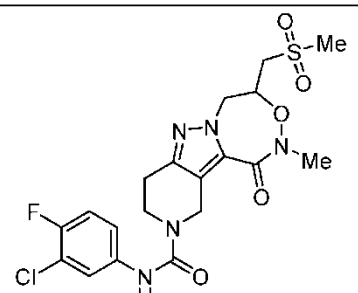
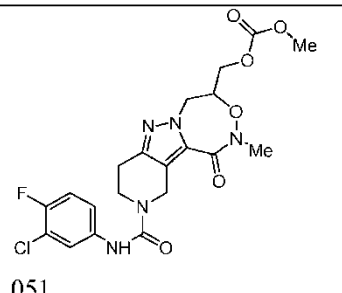
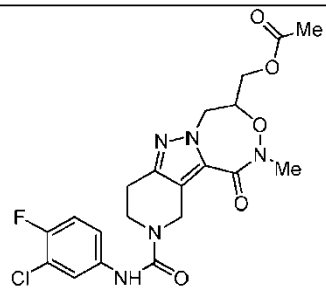
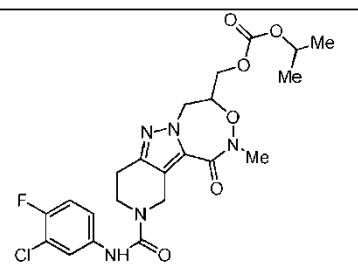
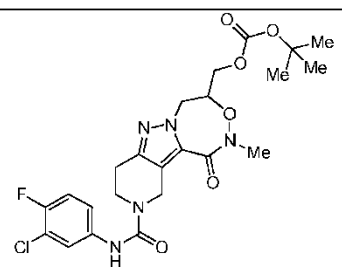
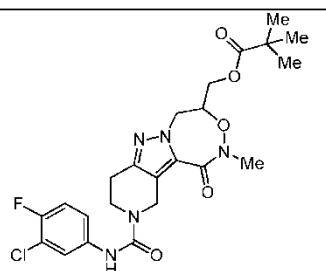
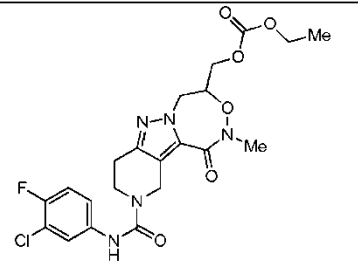
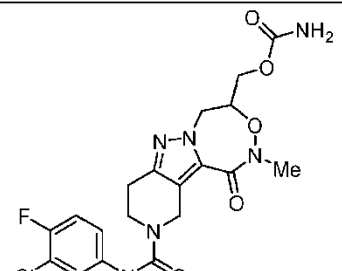
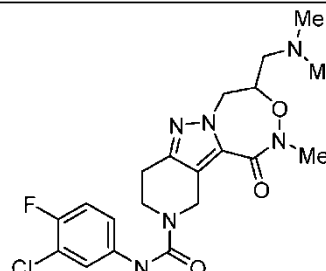
 001	 002	 003
 004	 005	 006
 007	 008	 009

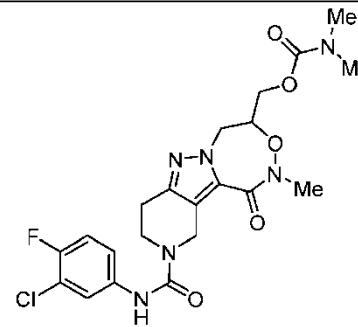
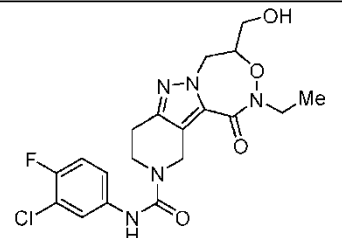
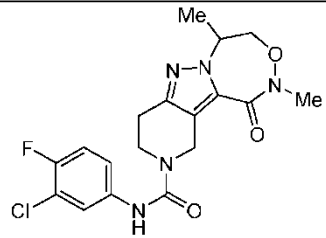
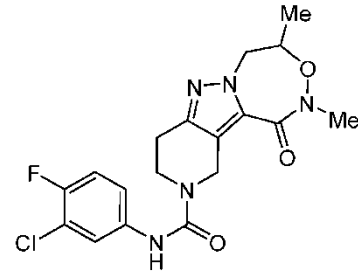
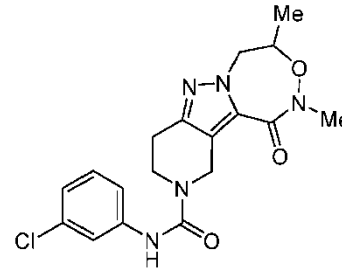
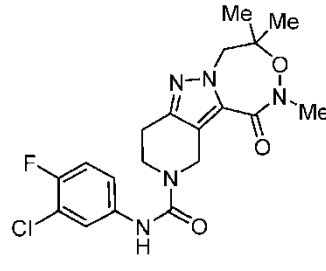
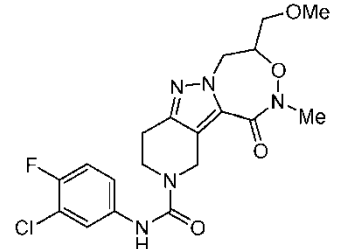
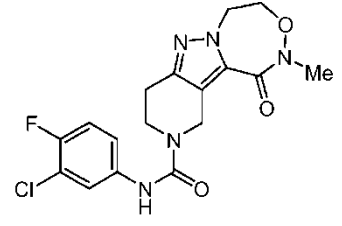
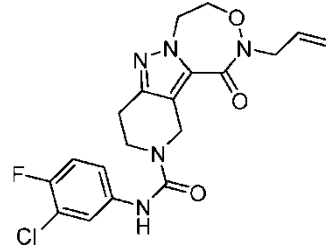
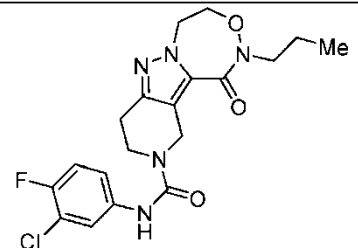
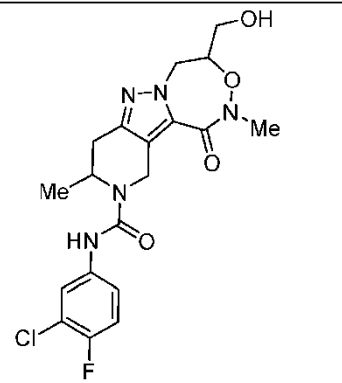
 010	 011	 012
 013	 014	 015
 016	 017	 018

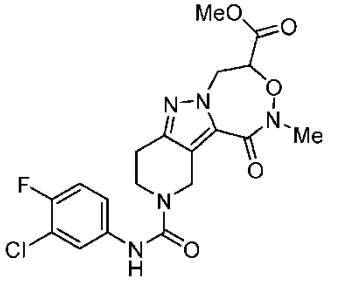
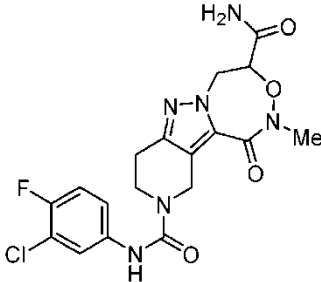
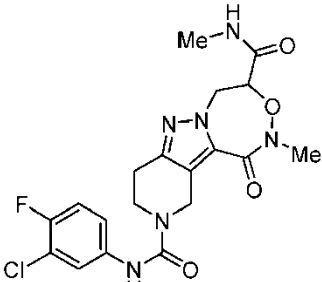
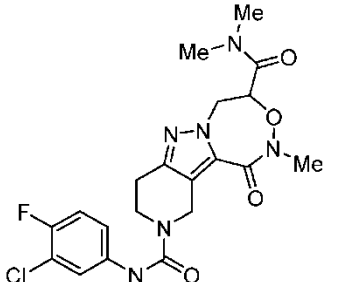
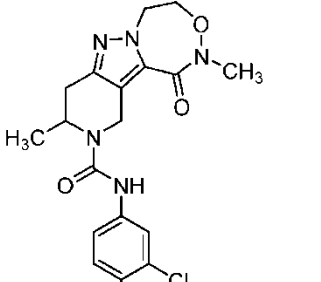
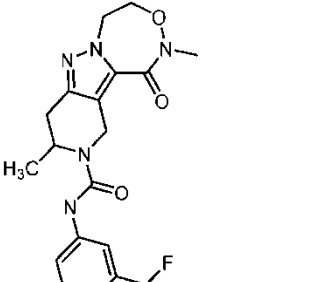
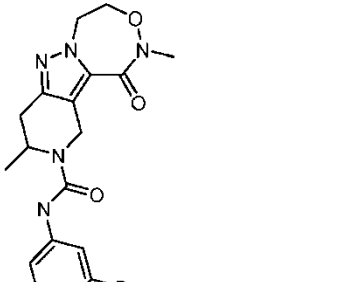
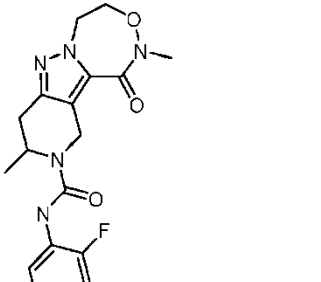
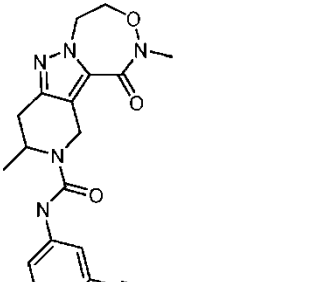


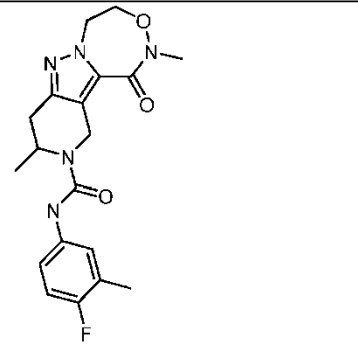
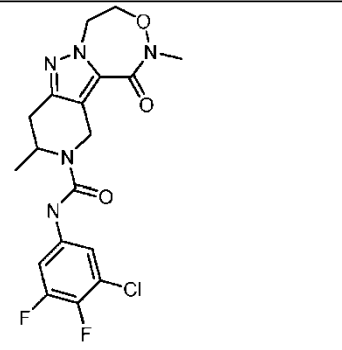
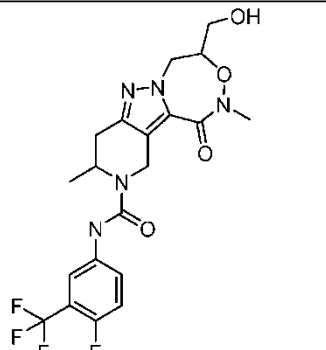
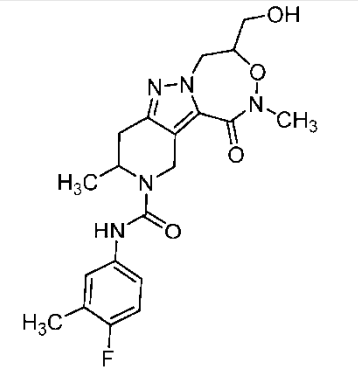
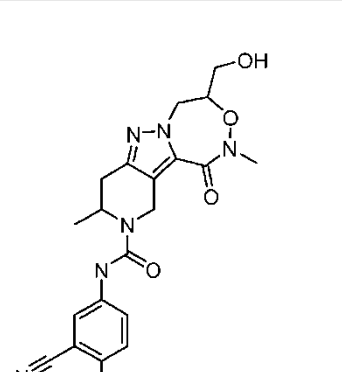
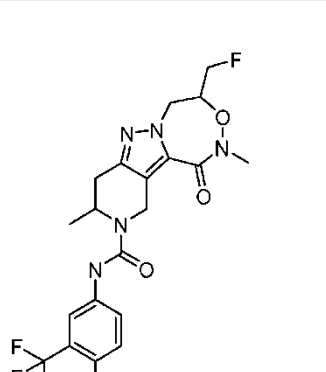
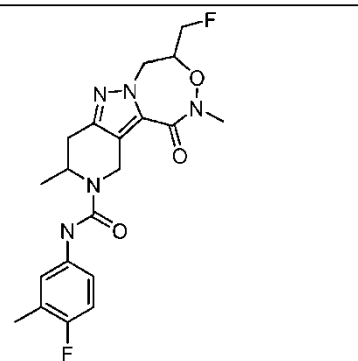
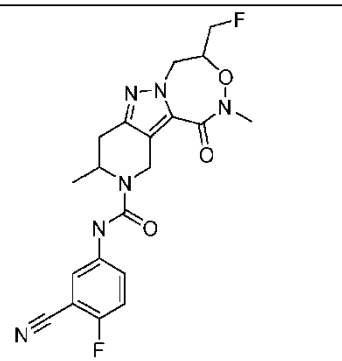
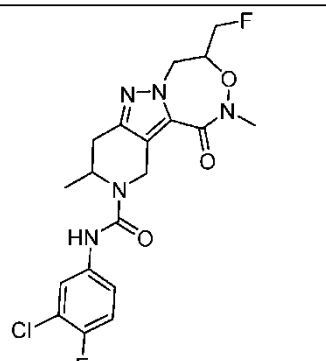
031	106	032
033	034	035
107	036	037

 038	 039	 040
 041	 042	 043
 044	 045	 046

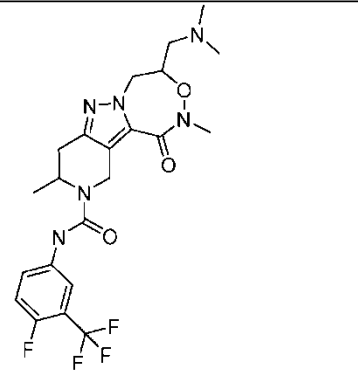
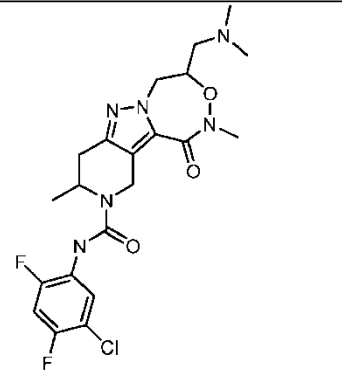
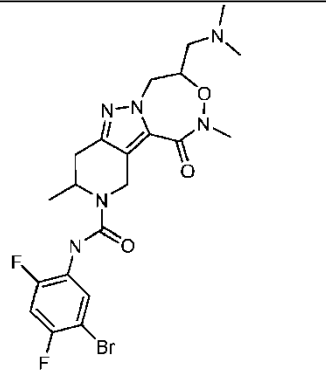
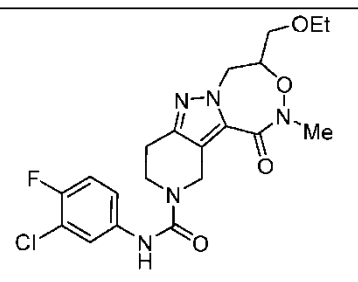
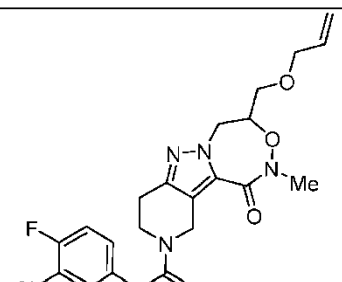
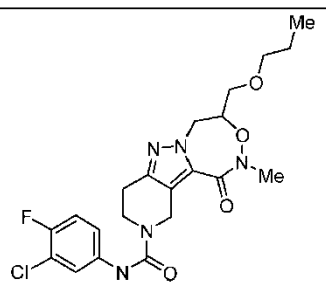
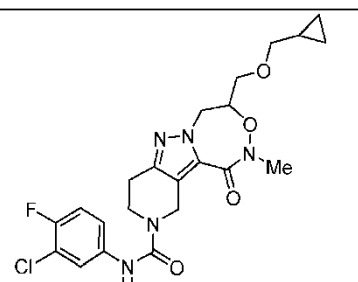
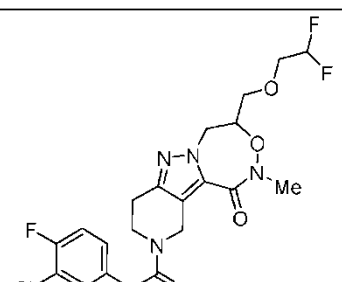
 047	 048	 049
 050	 051	 052
 053	 054	 055
 056	 057	 058

 059	 060	 061
 062	 063	 064
 065	 066	 067
 068	 070	

	069	
 071	 072	 073
 074	 075	 076
 077	 078	 079

 080	 081	 082
 083	 084	 085
 086	 087	 088

089	090	091
092	093	094
095	096	097

En una realización, los compuestos de Fórmulas I y II se seleccionan de:

ID del compuesto	Nombre del compuesto
001	N-(3-bromofenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
002	4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-N-(m-tolil)-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
003	N-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
004	N-(3-bromo-2-fluorofenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
005	N-(3,4-difluorofenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
006	4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-N-(3,4,5-trifluorofenil)-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida

ID del compuesto	Nombre del compuesto
007	N-(3-cloro-2,4-difluorofenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
008	4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-N-(3-(trifluorometil)fenil)-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
009	N-(3-etilfenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
010	N-(3-bromo-2,4-difluorofenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
011_E1	(S*)-N-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
011_E2	(R*)-N-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
012	N-(3,4-diclorofenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
013	N-(5-cloro-2,4-difluorofenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
014	N-(5-bromo-2,4-difluorofenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
015	N-(3-bromo-4,5-difluorofenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
016	N-(2,5-dimetilfenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
017	N-(5-bromo-2-metilfenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
018	N-(5-bromo-4-fluoro-2-metilfenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
019	4-(hidroximetil)-2-metil-N-(3-metilciclohexil)-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
020	4-(hidroximetil)-N-(3-yodofenil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
021	N-(3-(difluorometil)fenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
022	N-(3-cloro-4-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
023	N-(2,3-dicloro-4-fluorofenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
024	N-(3,4-dicloro-2-fluorofenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
025	N-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
026	N-(3-cloro-4-metilfenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida

ID del compuesto	Nombre del compuesto
027	N-(4,5-dicloro-2-fluorofenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
028_E1	(S*)-N-(3-cloro-4,5-difluorofenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
029	4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-N-(3-(pentafluoro-16-sulfanil)fenil)-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
030	N-(3-clorofenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
031_E1	(S*)-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
031_E2	(R*)-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
032_E1	(S*)-N-(3-bromo-4-fluorofenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
033_E1	(S*)-N-(2-bromo-3-fluoropiridin-4-il)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
034_E1	(S*)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
035_E1	(S*)-N-(4-fluoro-3-metilfenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
036	4-(fluorometil)-2-metil-1-oxo-N-(3-(trifluorometil)fenil)-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
037_E1	(S*)-N-(3-clorofenil)-4-(fluorometil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
038_E1	(S*)-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-(fluorometil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
039_E1	(S*)-N-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-4-(fluorometil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
040_E1	(S*)-N-(3-bromo-4-fluorofenil)-4-(fluorometil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
041_E1	(S*)-N-(2-bromo-3-fluoropiridin-4-il)-4-(fluorometil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
042_E1	(S*)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-4-(fluorometil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
043_E1	(S*)-N-(4-fluoro-3-metilfenil)-4-(fluorometil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
044_E1	(S*)-N-(3-cloro-4,5-difluorofenil)-4-(fluorometil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
045	N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-(hidroximetil)-N,2-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
046	N-(3-clorofenil)-4-(hidroximetil)-2,8,8-trimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida

ID del compuesto	Nombre del compuesto
047	N-(3-clorofenil)-4-(hidroximetil)-2,8-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
048	N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-metil-4-(metilsulfanilmetil)-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxamida
049_E1	(S*)-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-metil-4-(((S*)-metilsulfinil)metil)-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
049_E2	(S*)-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-metil-4-(((R*)-metilsulfinil)metil)-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
049_E3	(R*)-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-metil-4-(((R*)-metilsulfinil)metil)-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
049_E4	(R*)-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-metil-4-(((S*)-metilsulfinil)metil)-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
050	N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-metil-4-((metilsulfonil)metil)-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
051	metilcarbonato de (10-((3-cloro-4-fluorofenil)carbamoil)-2-metil-1-oxo-1,2,4,5,8,9,10,11-octahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepin-4-il)metilo
052	Acetato de (10-((3-cloro-4-fluorofenil)carbamoil)-2-metil-1-oxo-1,2,4,5,8,9,10,11-octahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepin-4-il)metilo
053	Isopropilcarbonato de (10-((3-cloro-4-fluorofenil)carbamoil)-2-metil-1-oxo-1,2,4,5,8,9,10,11-octahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepin-4-il)metilo
054	((10-((3-cloro-4-fluorofenil)carbamoil)-2-metil-1-oxo-1,2,4,5,8,9,10,11-octahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepin-4-il)metil)carbonato de terc-butilo
055	Pivalato de (10-((3-cloro-4-fluorofenil)carbamoil)-2-metil-1-oxo-1,2,4,5,8,9,10,11-octahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepin-4-il)metilo
056	Etilcarbonato de (10-((3-cloro-4-fluorofenil)carbamoil)-2-metil-1-oxo-1,2,4,5,8,9,10,11-octahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepin-4-il)metilo
057	Carbamato de (10-((3-cloro-4-fluorofenil)carbamoil)-2-metil-1-oxo-1,2,4,5,8,9,10,11-octahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepin-4-il)metilo
058	N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-4-[(dimetilamino)metil]-2-metil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxamida
059	N,N-dimetilcarbamato de [10-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)carbamoil]-2-metil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepin-4-il)metilo
060_E1	(S*)-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-etil-4-(hidroximetil)-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
060_E2	(R*)-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-etil-4-(hidroximetil)-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
061	N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2,5-dimetil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxamida
062	N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2,4-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
063	N-(3-clorofenil)-2,4-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
064	N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2,4,4-trimetil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidropirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxamida
065	N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-4-(metoximetil)-2-metil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxamida

ID del compuesto	Nombre del compuesto
066	N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-metil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-c][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxamida
067	2-alil-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-c][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxamida
068	N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1-oxo-2-propil-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-c][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxamida
069_E1	(4S*,9S*)-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-(hidroximetil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
069_E2	(4R*,9S*)-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-(hidroximetil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
069_E3	(4R*,9R*)-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-(hidroximetil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
069_E4	(4S*,9R*)-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-(hidroximetil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
070	N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-4-(hidroximetil)-2,9-dimetil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxamida
071	10-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)carbamoil]-2-metil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-4-carboxilato de metilo
072	N10-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-metil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-4,10-dicarboxamida
073	N10-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-N4,2-dimetil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-4,10-dicarboxamida
074	N10-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-N4,N4,2-trimetil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-4,10-dicarboxamida
075	(9R)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2,9-dimetil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-c][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxamida
076	(R)-N-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
077	(R)-N-(3-bromo-4-fluorofenil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
078	(R)-N-(2-bromo-3-fluoropiridin-4-il)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
079	(R)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
080	(R)-N-(4-fluoro-3-metilfenil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
081	(R)-N-(3-cloro-4,5-difluorofenil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
082_E1	(4S*,9R)-N-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-4-(hidroximetil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
082_E2	(4R*,9R)-N-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-4-(hidroximetil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
083_E1	(4S*,9R)-N-(4-fluoro-3-metilfenil)-4-(hidroximetil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
083_E2	(4R*,9R)-N-(4-fluoro-3-metilfenil)-4-(hidroximetil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
084_E1	(4S*,9R)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-4-(hidroximetil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida

ID del compuesto	Nombre del compuesto
084_E2	(4R*,9R)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-4-(hidroximetil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
085_E1	(4S*,9R)-N-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-4-(fluorometil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
085_E2	(4R*,9R)-N-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-4-(fluorometil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
086_E1	(4S*,9R)-N-(4-fluoro-3-metilfenil)-4-(fluorometil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
086_E2	(4R*,9R)-N-(4-fluoro-3-metilfenil)-4-(fluorometil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
087_E1	(4S*,9R)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-4-(fluorometil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
087_E2	(4R*,9R)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-4-(fluorometil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
088_E1	(4S*,9R)-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-(fluorometil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
088_E2	(4R*,9R)-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-(fluorometil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
089_E1	(4S*,9R)-N-(5-bromo-2,4-difluorofenil)-4-(hidroximetil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
089_E2	(4R*,9R)-N-(5-bromo-2,4-difluorofenil)-4-(hidroximetil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
090_E1	(4S*,9R)-N-(5-cloro-2,4-difluorofenil)-4-(hidroximetil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
090_E2	(4R*,9R)-N-(5-cloro-2,4-difluorofenil)-4-(hidroximetil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
091_E1	(4S*,9R)-N-(3-cloro-2,4-difluorofenil)-4-(hidroximetil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
091_E2	(4R*,9R)-N-(3-cloro-2,4-difluorofenil)-4-(hidroximetil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
092_E1	(4S*,9R)-N-(3-bromo-2,4-difluorofenil)-4-(hidroximetil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
092_E2	(4R*,9R)-N-(3-bromo-2,4-difluorofenil)-4-(hidroximetil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
093_D 1	(4S*,9R)-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-((dimetilamino)metil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
093_D2	(4R*,9R)-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-((dimetilamino)metil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
094_D 1	(4S*,9R)-N-(3-bromo-4-fluorofenil)-4-((dimetilamino)metil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
094_D2	(4R*,9R)-N-(3-bromo-4-fluorofenil)-4-((dimetilamino)metil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida

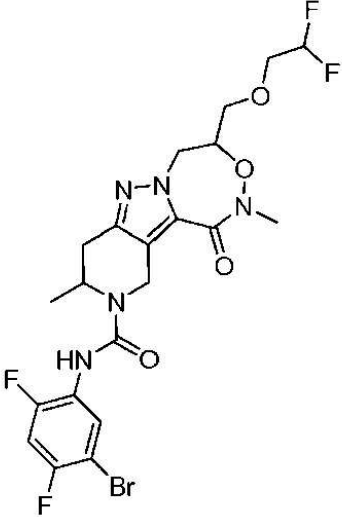
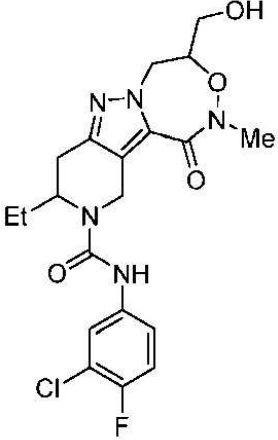
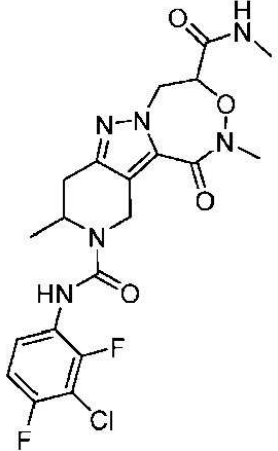
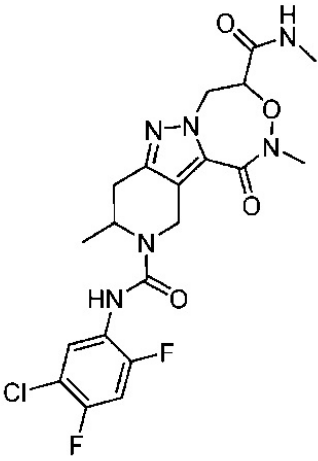
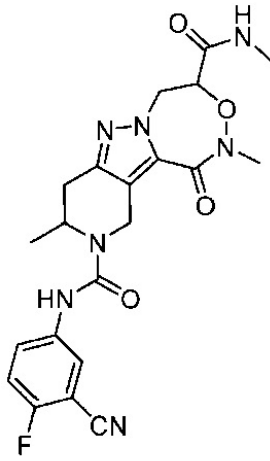
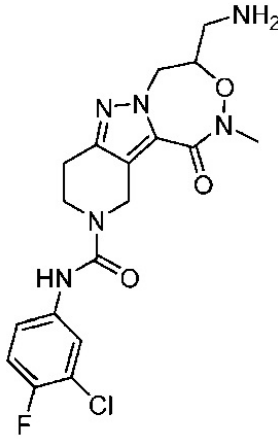
ID del compuesto	Nombre del compuesto
095_D 1	(4S*,9R)-N-(2-bromo-3-fluoropiridin-4-il)-4-((dimetilamino)metil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
095_D2	(4R*,9R)-N-(2-bromo-3-fluoropiridin-4-il)-4-((dimetilamino)metil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
096_D 1	(4S*,9R)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-4-((dimetilamino)metil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
096_D2	(4R*,9R)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-4-((dimetilamino)metil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
097_D 1	(4S*,9R)-4-((dimetilamino)metil)-N-(4-fluoro-3-metilfenil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
097_D2	(4R*,9R)-4-((dimetilamino)metil)-N-(4-fluoro-3-metilfenil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
098_D1	(4S*,9R)-4-((dimetilamino)metil)-N-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
098_D2	(4R*,9R)-4-((dimetilamino)metil)-N-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
099_D 1	(4S*,9R)-N-(5-cloro-2,4-difluorofenil)-4-((dimetilamino)metil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
099_D2	(4R*,9R)-N-(5-cloro-2,4-difluorofenil)-4-((dimetilamino)metil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
100_D1	(4S*,9R)-N-(5-bromo-2,4-difluorofenil)-4-((dimetilamino)metil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
100_D2	(4R*,9R)-N-(5-bromo-2,4-difluorofenil)-4-((dimetilamino)metil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
101	N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-4-(etoximetil)-2-metil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxamida
102	4-(aliloximetil)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-metil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxamida
103	N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-metil-1-oxo-4-(propoximetil)-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxamida
104	N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-4-(ciclopropilmetoximetil)-2-metil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxamida
105	N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-4-(2,2-difluoroetoximetil)-2-metil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxamida
106	N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-metil-1-oxo-4-(2,2,2-trifluoroetoximetil)-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxamida
107	N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-4-(hidroximetil)-1-oxo-2-(trideuteriometil)-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxamida

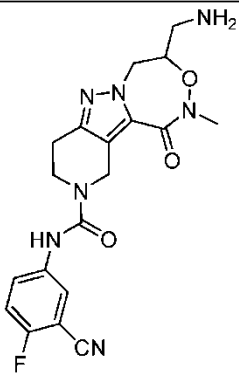
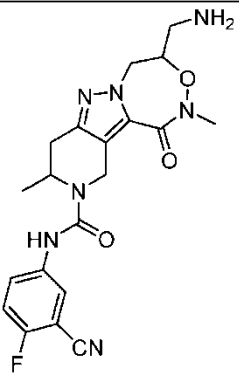
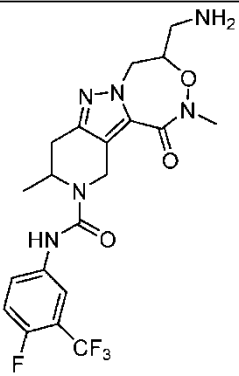
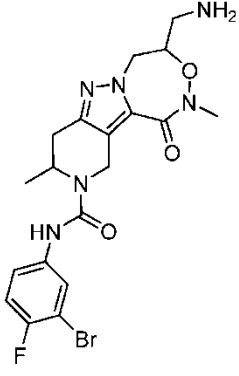
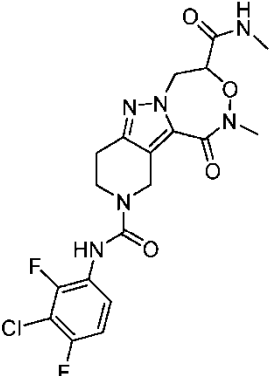
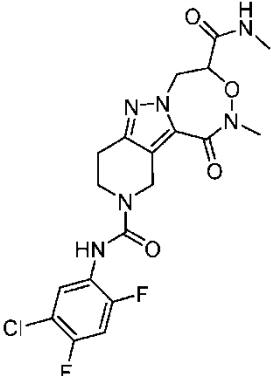
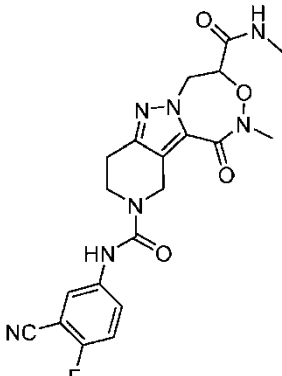
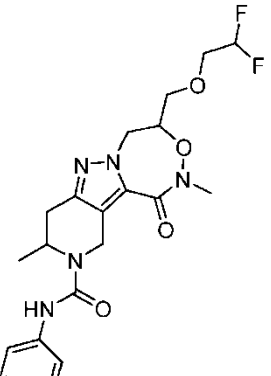
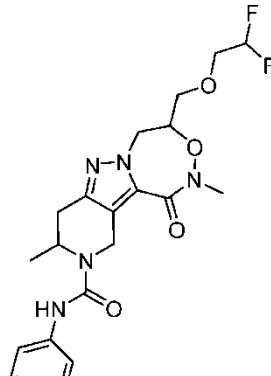
*Enantiómero o diastereómeros puro pero desconocido.

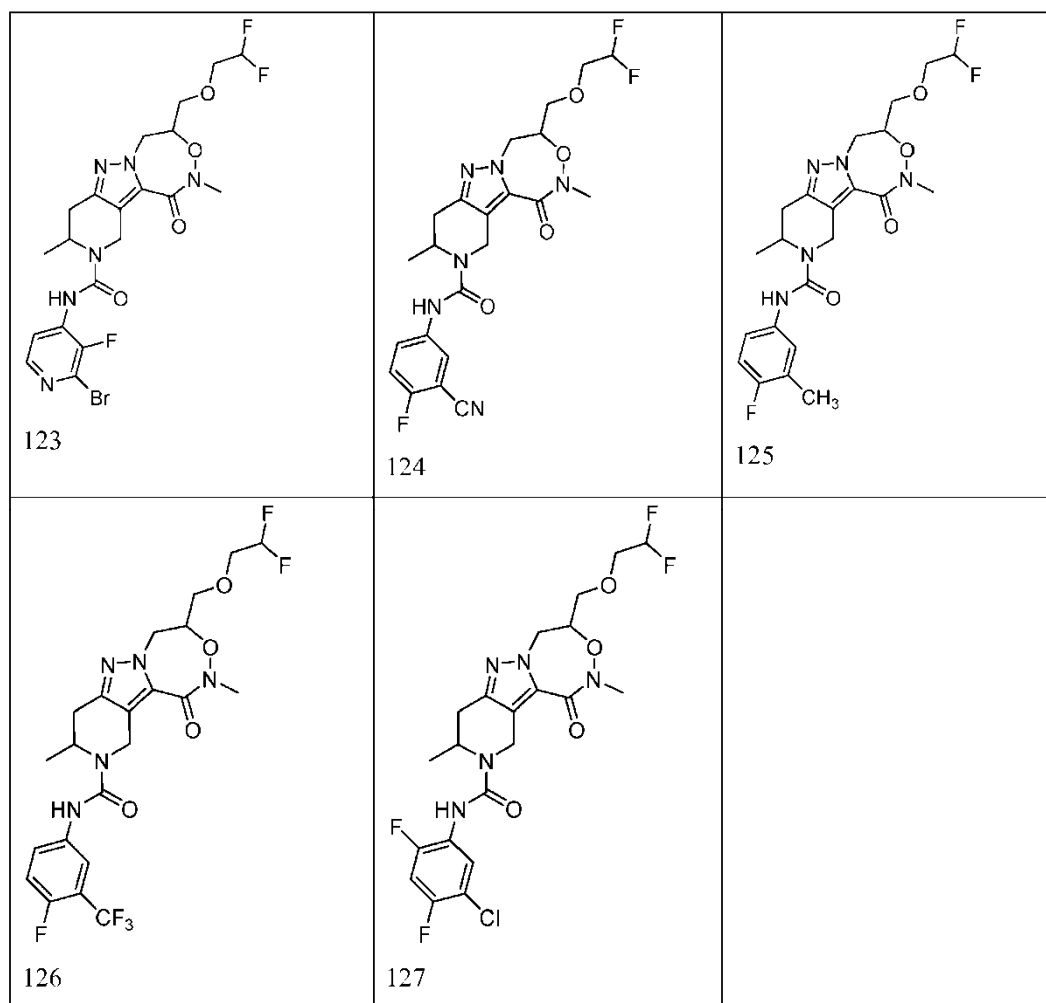
Y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Ciertas realizaciones de Fórmulas I y II se muestran a continuación en la Tabla 2.

Tabla 2

 108	 109	 110
 111	 112	 113

111	112	
 114	 115	 116
 117	 118	 119
 120	 121	 122



En una realización, los compuestos de Fórmulas I y II se seleccionan de:

ID del compuesto	Nombre del compuesto
108_D1	(4S*,9R)-N-(5-bromo-2,4-difluorofenil)-4-((2,2-difluoroetoxi)metil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
108_D2	(4R*,9R)-N-(5-bromo-2,4-difluorofenil)-4-((2,2-difluoroetoxi)metil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
109_D1	(4S*,9S*)-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-9-etil-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
109_D2	(4S*,9R*)-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-9-etil-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
109_D3	(4R*,9R*)-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-9-etil-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
109_D4	(4R*,9S*)-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-9-etil-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
110_D1	(4S*,9R)-N10-(3-cloro-2,4-difluorofenil)-N4,2,9-trimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-4,10(2H)-dicarboxamida
110_D2	(4R*,9R)-N10-(3-cloro-2,4-difluorofenil)-N4,2,9-trimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-4,10(2H)-dicarboxamida

ID del compuesto	Nombre del compuesto
111_D1	(4S*,9R)-N10-(5-cloro-2,4-difluorofenil)-N4,2,9-trimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-4,10(2H)-dicarboxamida
111_D2	(4R*,9R)-N10-(5-cloro-2,4-difluorofenil)-N4,2,9-trimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-4,10(2H)-dicarboxamida
112_D1	(4S*,9R)-N10-(3-ciano-4-fluorofenil)-N4,2,9-trimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-4,10(2H)-dicarboxamida
112_D2	(4R*,9R)-N10-(3-ciano-4-fluorofenil)-N4,2,9-trimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-4,10(2H)-dicarboxamida
113	4-(aminometil)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-metil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxamida
114_E1	(S*)-4-(aminometil)-N-(3-ciano-4-fluoro-fenil)-2-metil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxamida
115_D1	(4S*,9R)-4-(aminometil)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
115_D2	(4R*,9R)-4-(aminometil)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
116_D1	(4S*,9R)-4-(aminometil)-N-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
116_D2	(4R*,9R)-4-(aminometil)-N-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
117_D1	(4S*,9R)-4-(aminometil)-N-(3-bromo-4-fluorofenil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
117_D2	(4R*,9R)-4-(aminometil)-N-(3-bromo-4-fluorofenil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
118	N10-(3-cloro-2,4-difluorofenil)-N4,2-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-4,10(2H)-dicarboxamida
119	N10-(5-cloro-2,4-difluorofenil)-N4,2-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-4,10(2H)-dicarboxamida
120	N10-(3-ciano-4-fluorofenil)-N4,2-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-4,10(2H)-dicarboxamida
121_D1	(4S*,9R)-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-((2,2-difluoroetoxi)metil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
121_D2	(4R*,9R)-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-((2,2-difluoroetoxi)metil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
122_D1	(4S*,9R)-N-(3-bromo-4-fluorofenil)-4-((2,2-difluoroetoxi)metil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
122_D2	(4R*,9R)-N-(3-bromo-4-fluorofenil)-4-((2,2-difluoroetoxi)metil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
123_D1	(4S*,9R)-N-(2-bromo-3-fluoropiridin-4-il)-4-((2,2-difluoroetoxi)metil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
123_D2	(4R*,9R)-N-(2-bromo-3-fluoropiridin-4-il)-4-((2,2-difluoroetoxi)metil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida

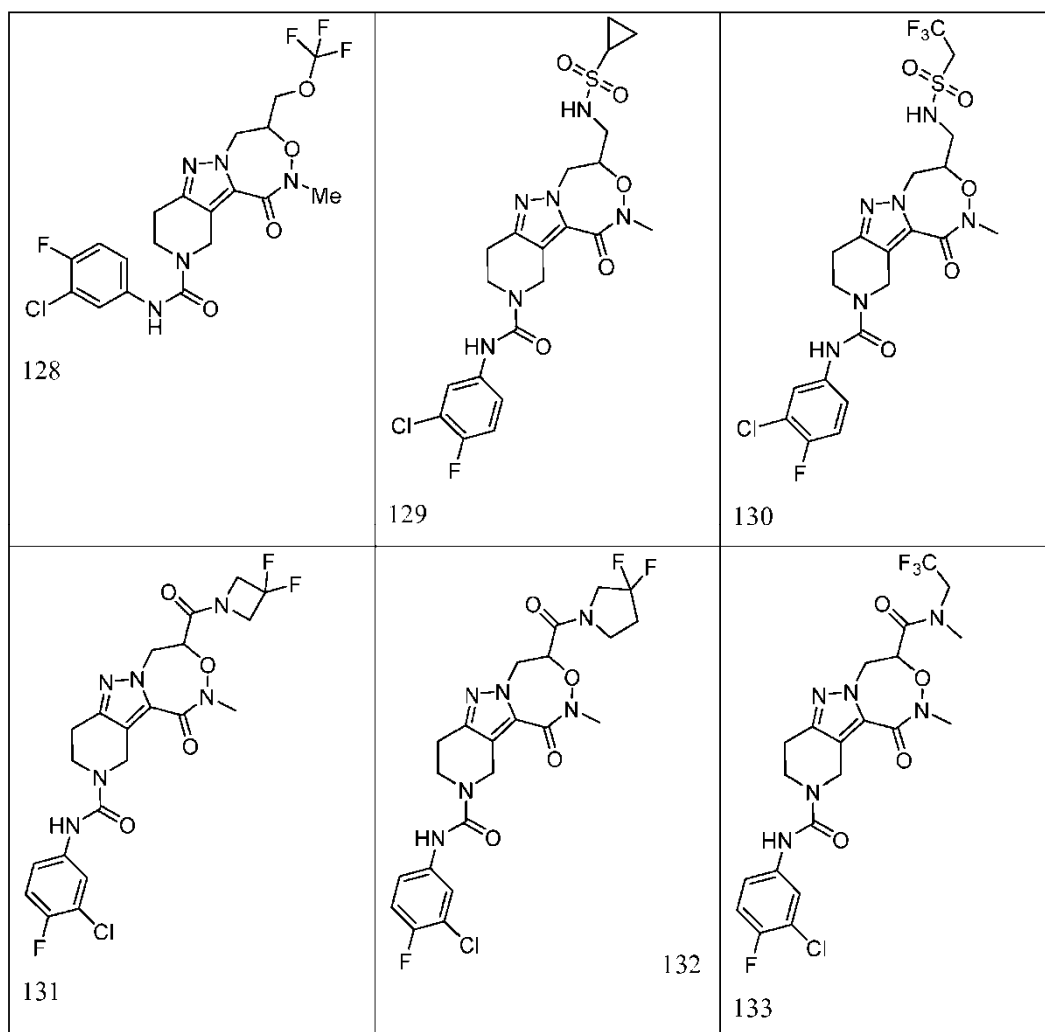
ID del compuesto	Nombre del compuesto
124_D1	(4S*,9R)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-4-((2,2-difluoroetoxi)metil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
124_D2	(4R*,9R)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-4-((2,2-difluoroetoxi)metil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
125_D1	(4S*,9R)-4-((2,2-difluoroetoxi)metil)-N-(4-fluoro-3-metilfenil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
125_D2	(4R*,9R)-4-((2,2-difluoroetoxi)metil)-N-(4-fluoro-3-metilfenil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
126_D1	(4S*,9R)-4-((2,2-difluoroetoxi)metil)-N-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
126_D2	(4R*,9R)-4-((2,2-difluoroetoxi)metil)-N-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
127_D1	(4S*,9R)-N-(5-cloro-2,4-difluorofenil)-4-((2,2-difluoroetoxi)metil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
127_D2	(4R*,9R)-N-(5-cloro-2,4-difluorofenil)-4-((2,2-difluoroetoxi)metil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida

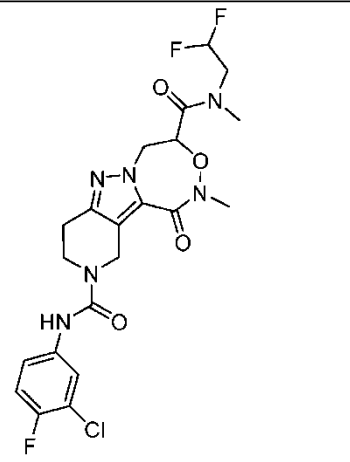
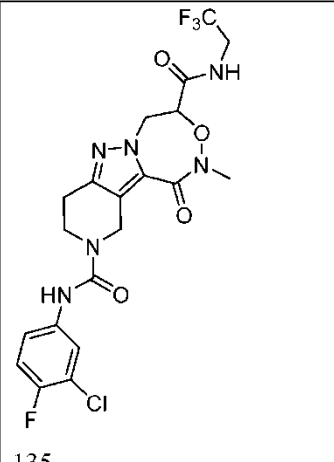
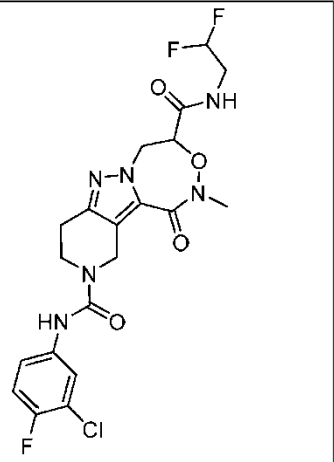
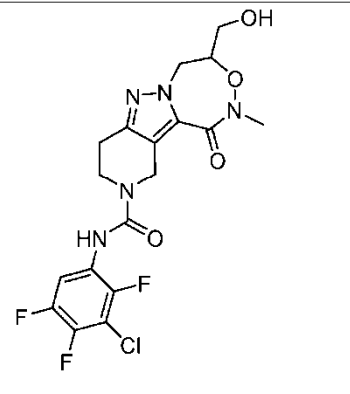
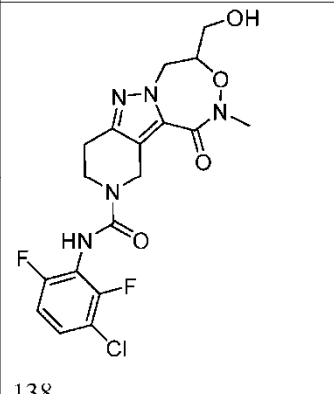
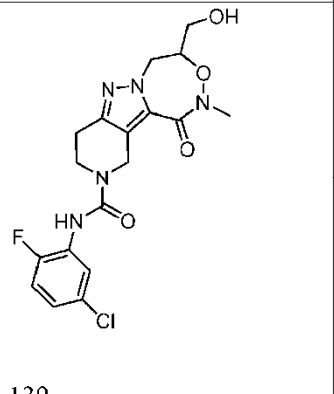
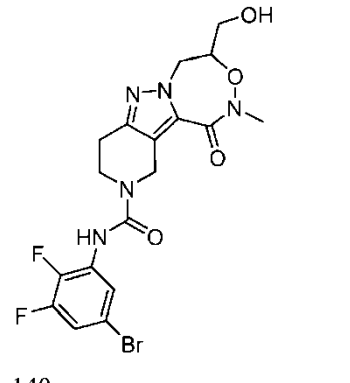
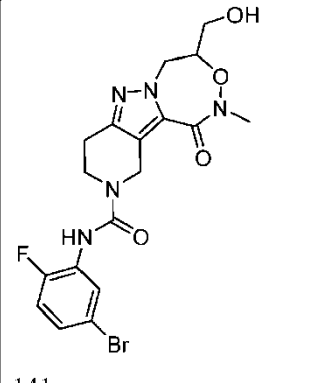
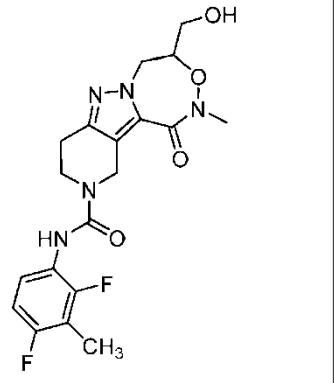
*Enantiómero o diastereómero puro pero desconocido.

Y sales farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Ciertas realizaciones de Fórmula Ia y Fórmula II se muestran a continuación en la Tabla 3.

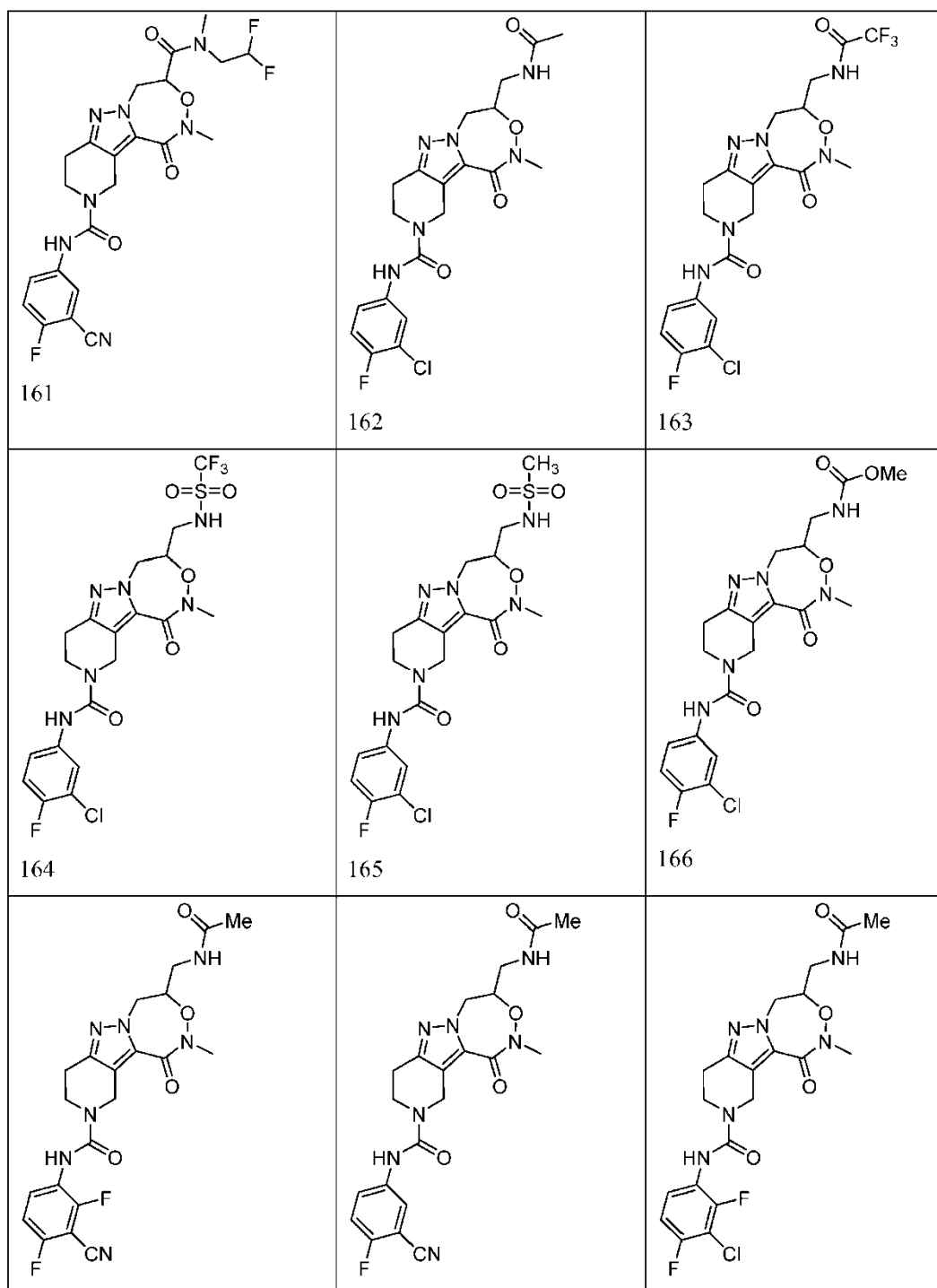
Tabla 3

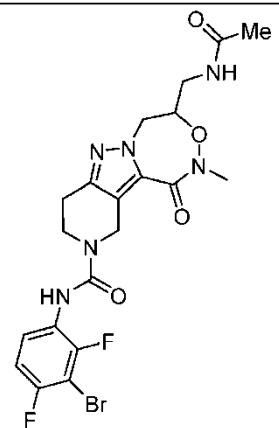
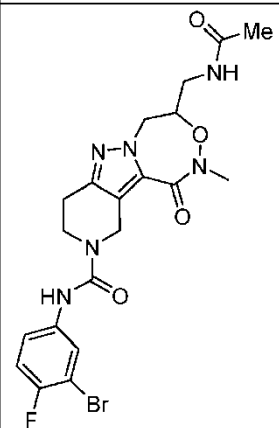
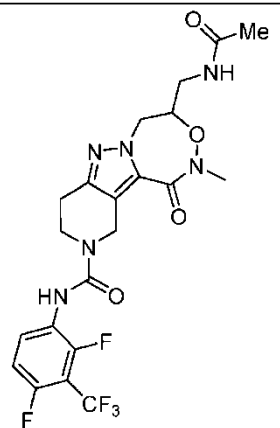
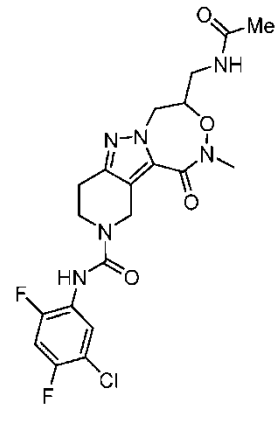
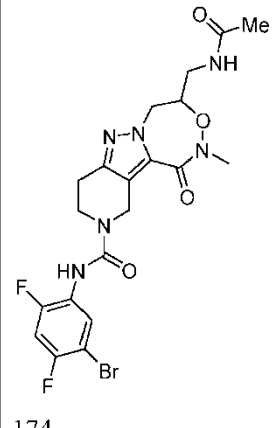
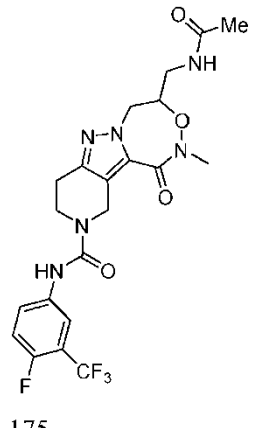


 134	 135	 136
 137	 138	 139
 140	 141	 142

 143	 144	 145
 146	 147	 148
 149	 150	 151

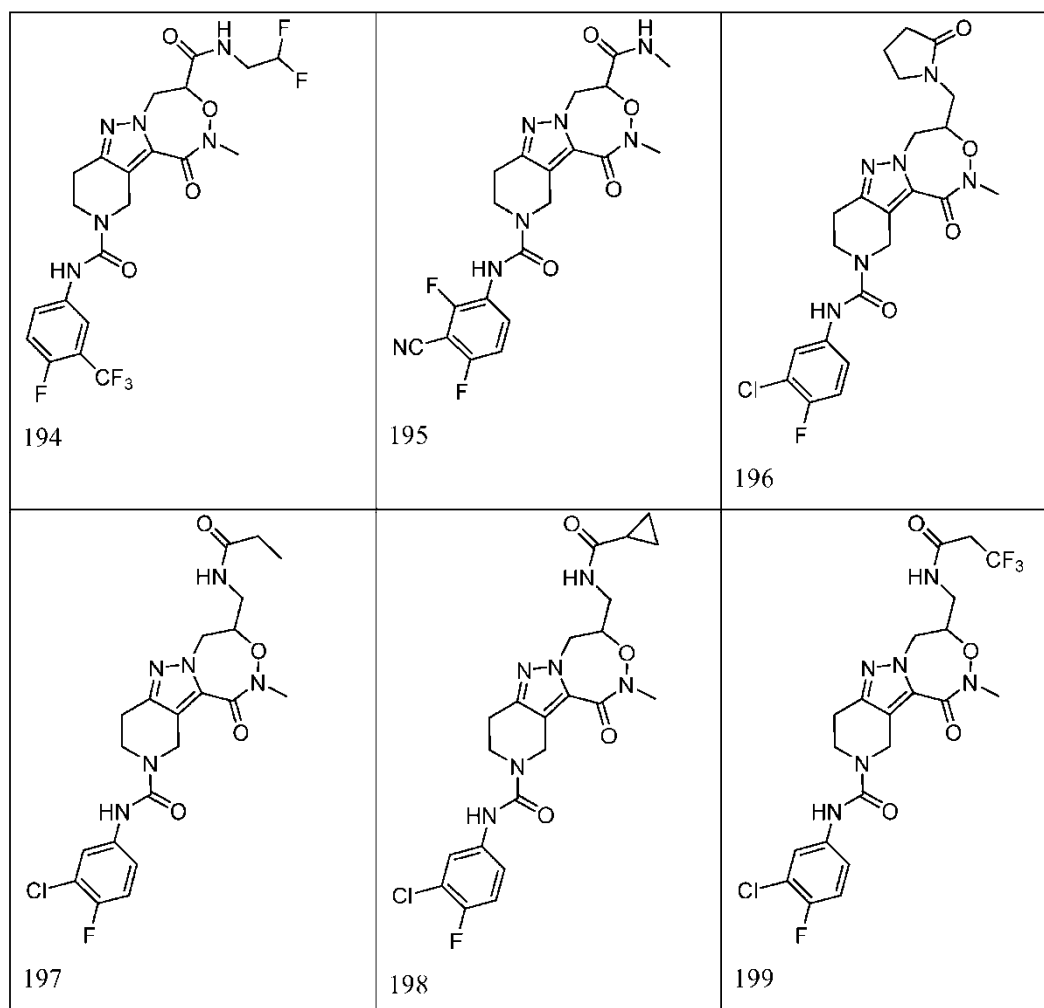
152	153	154
155	156	157
158	159	160

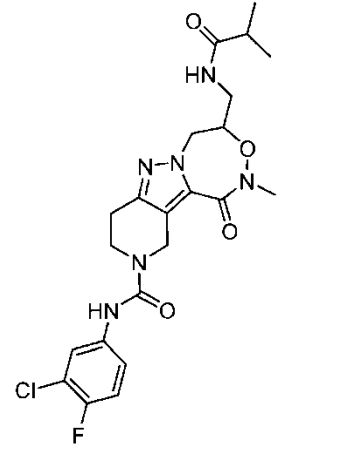
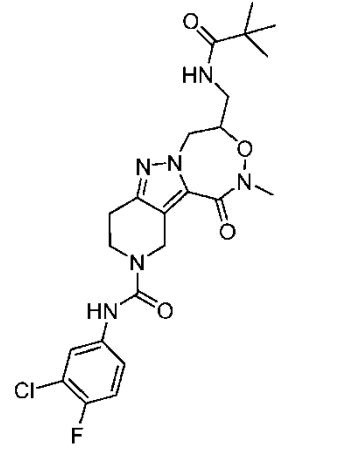
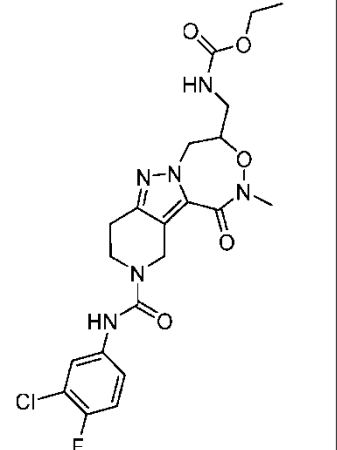
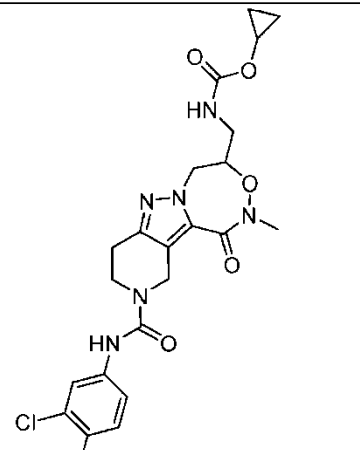
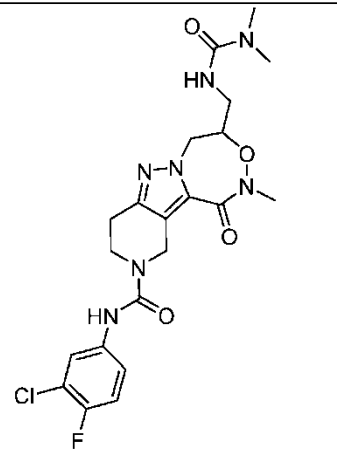
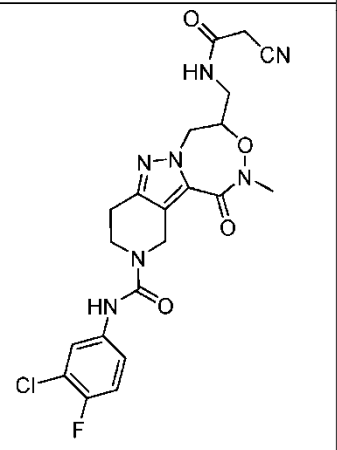


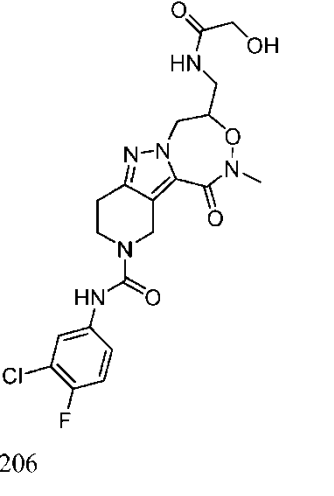
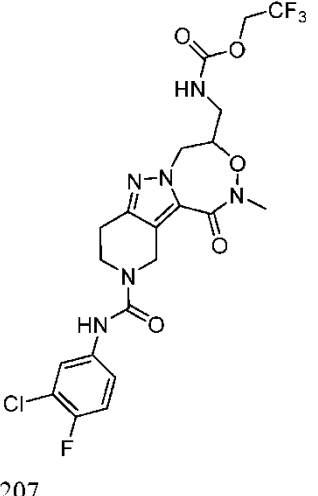
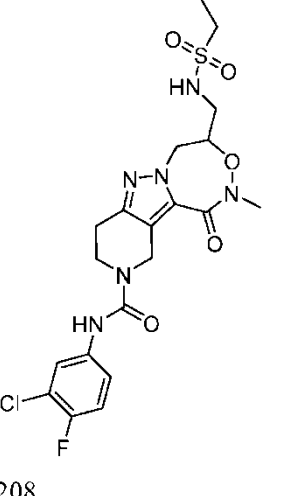
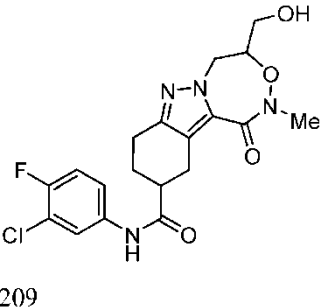
167	168	169
 170	 171	 172
 173	 174	 175

176	177	178
179	180	181
182	183	184

185	186	187
188	189	190
191	192	193



 200	 201	 202
 203	 204	 205

 206	 207	 208
 209		

En una realización, los compuestos de Fórmulas Ia y II se seleccionan de:

ID del compuesto	Nombre del compuesto
128	N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-metil-1-oxo-4-(trifluorometoximetil)-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxamida
129	N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-(etilsulfonamidometil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
130	N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-metil-1-oxo-4-(((2,2,2-trifluoroetil)sulfonamido)metil)-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
131	N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-(3,3-difluoroazetidina-1-carbonil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
132	N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-(3,3-difluoropirrolidina-1-carbonil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
133	N10-(3-cloro-4-fluorofenil)-N4,2-dimetil-1-oxo-N4-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-4,10(2H)-dicarboxamida
134	N10-(3-cloro-4-fluorofenil)-N4-(2,2-difluoroetil)-N4,2-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-4,10(2H)-dicarboxamida
135	N10-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-metil-1-oxo-N4-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-4,10(2H)-dicarboxamida
136	N10-(3-cloro-4-fluorofenil)-N4-(2,2-difluoroetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-4,10(2H)-dicarboxamida

ID del compuesto	Nombre del compuesto
137_E1	(S*)-N-(3-cloro-2,4,5-trifluorofenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
138_E1	(S*)-N-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
139_E1	(S*)-N-(5-cloro-2-fluorofenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
140_E1	(S*)-N-(5-bromo-2,3-difluorofenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
141_E1	(S*)-N-(5-bromo-2-fluorofenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
142_E1	(S*)-N-(2,4-difluoro-3-metilfenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
143_E1	(S*)-N-(2,4-difluoro-5-metilfenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
144_E1	(S*)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-N-(2,4,5-trifluoro-3-metilfenil)-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
145_E1	(S*)-N-(5-ciano-2-fluorofenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
146_E1	(S*)-N-(3-ciano-2-fluorofenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
147_E1	(S*)-N-(2,4-difluoro-5-(trifluorometil)fenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
148_E1	(S*)-N-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
149_E1	(S*)-N-(2,4-difluoro-3-(trifluorometil)fenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
150_E1	(S*)-N-(2-bromo-5-fluoropiridin-4-il)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
151_E1	(S*)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-N-(2,3,4,5-tetrafluorofenil)-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
152_D1	(4S*,9R)-N10-(3-cloro-2,4-difluorofenil)-N4-(2,2-difluoroetil)-N4,2,9-trimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-4,10(2H)-dicarboxamida
152_D2	(4R*,9R)-N10-(3-cloro-2,4-difluorofenil)-N4-(2,2-difluoroetil)-N4,2,9-trimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-4,10(2H)-dicarboxamida
153_D1	(4S*,9R)-N10-(3-ciano-2,4-difluorofenil)-N4-(2,2-difluoroetil)-N4,2,9-trimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-4,10(2H)-dicarboxamida
153_D2	(4R*,9R)-N10-(3-ciano-2,4-difluorofenil)-N4-(2,2-difluoroetil)-N4,2,9-trimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-4,10(2H)-dicarboxamida
154_D1	(4S*,9R)-N10-(5-cloro-2,4-difluorofenil)-N4-(2,2-difluoroetil)-N4,2,9-trimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-4,10(2H)-dicarboxamida
154_D2	(4R*,9R)-N10-(5-cloro-2,4-difluorofenil)-N4-(2,2-difluoroetil)-N4,2,9-trimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-4,10(2H)-dicarboxamida

ID del compuesto	Nombre del compuesto
155_D1	(4S*,9R)-N10-(3-ciano-4-fluorofenil)-N4-(2,2-difluoroetil)-N4,2,9-trimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-4,10(2H)-dicarboxamida
155_D2	(4R*,9R)-N10-(3-ciano-4-fluorofenil)-N4-(2,2-difluoroetil)-N4,2,9-trimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-4,10(2H)-dicarboxamida
156_D1	(4S*,9R)-N10-(3-ciano-2,4-difluorofenil)-N4,2,9-trimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-4,10(2H)-dicarboxamida
156_D2	(4R*,9R)-N10-(3-ciano-2,4-difluorofenil)-N4,2,9-trimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-4,10(2H)-dicarboxamida
157_D1	(4S*,9R)-N-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-4-(hidroximetil)-2,9-dimetil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxamida
157_D2	(4R*,9R)-N-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-4-(hidroximetil)-2,9-dimetil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxamida
158	N10-(3-cloro-2,4-difluorofenil)-N4-(2,2-difluoroetil)-N4,2-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-4,10(2H)-dicarboxamida
159	N10-(5-cloro-2,4-difluorofenil)-N4-(2,2-difluoroetil)-N4,2-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-4,10(2H)-dicarboxamida
160	N10-(3-ciano-4-fluorofenil)-N4-(2,2-difluoroetil)-N4,2-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-4,10(2H)-dicarboxamida
161	N10-(3-ciano-2,4-difluorofenil)-N4-(2,2-difluoroetil)-N4,2-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-4,10(2H)-dicarboxamida
162	4-(acetamidometil)-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
163	N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-metil-1-oxo-4-((2,2,2-trifluoroacetamido)metil)-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
164	N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-metil-1-oxo-4-(((trifluorometil)sulfonamido)metil)-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
165	N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-metil-4-(metilsulfonamidometil)-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
166	((10-((3-cloro-4-fluorofenil)carbamoil)-2-metil-1-oxo-1,2,4,5,8,9,10,11-octahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepin-4-il)metil)carbamato de metilo
167_E1	(S*)-4-(acetamidometil)-N-(3-ciano-2,4-difluorofenil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
168_E1	(S*)-4-(acetamidometil)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
169_E1	(S*)-4-(acetamidometil)-N-(3-cloro-2,4-difluorofenil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
170_E1	(S*)-4-(acetamidometil)-N-(3-bromo-2,4-difluorofenil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
171_E1	(S*)-4-(acetamidometil)-N-(3-bromo-4-fluorofenil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
172_E1	(S*)-4-(acetamidometil)-N-(2,4-difluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida

ID del compuesto	Nombre del compuesto
173_E1	(S*)-4-(acetamidometil)-N-(5-cloro-2,4-difluorofenil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
174_E1	(S*)-4-(acetamidometil)-N-(5-bromo-2,4-difluorofenil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
175_E1	(S*)-4-(acetamidometil)-N-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
176_D1	(4S*,9R)-4-(acetamidometil)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
176_D2	(4R*,9R)-4-(acetamidometil)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
177_D1	(4S*,9R)-4-(acetamidometil)-N-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
177_D2	(4R*,9R)-4-(acetamidometil)-N-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
178_D1	(4S*,9R)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-2,9-dimetil-4-(metilsulfonamidometil)-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
178_D2	(4R*,9R)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-2,9-dimetil-4-(metilsulfonamidometil)-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
179_D1	(4S*,9R)-N-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2,9-dimetil-4-(metilsulfonamidometil)-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
179_D2	(4R*,9R)-N-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2,9-dimetil-4-(metilsulfonamidometil)-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
180_D1	((((4S*,9R)-10-((3-ciano-4-fluorofenil)carbamoil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,2,4,5,8,9,10,11-octahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepin-4-il)metil)carbamato de metilo
180_D2	((((4R*,9R)-10-((3-ciano-4-fluorofenil)carbamoil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,2,4,5,8,9,10,11-octahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepin-4-il)metil)carbamato de metilo
181_D1	((((4S*,9R)-10-((4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)carbamoil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,2,4,5,8,9,10,11-octahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepin-4-il)metil)carbamato de metilo
181_D2	((((4R*,9R)-10-((4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)carbamoil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,2,4,5,8,9,10,11-octahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepin-4-il)metil)carbamato de metilo
182_D1	(4S*,9R)-4-(((2,2-difluoroetil)amino)metil)-N-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
182_D2	(4R*,9R)-4-(((2,2-difluoroetil)amino)metil)-N-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
183_D1	(4S*,9R)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-4-(((2,2-difluoroetil)amino)metil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
183_D2	(4R*,9R)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-4-(((2,2-difluoroetil)amino)metil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
184_D1	(4S*,9R)-N-(3-bromo-4-fluorofenil)-4-(((2,2-difluoroetil)amino)metil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida

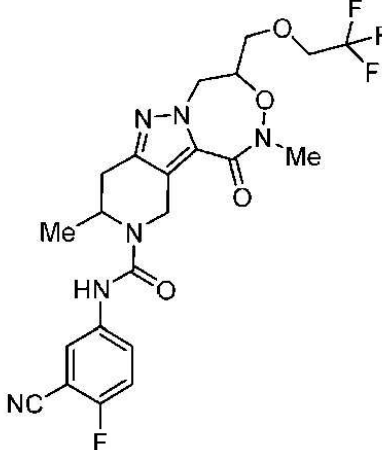
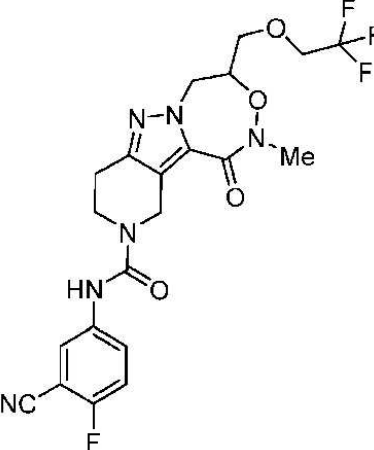
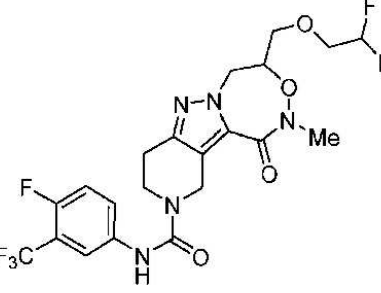
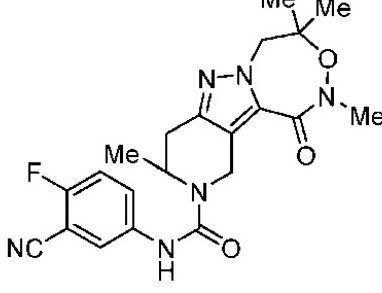
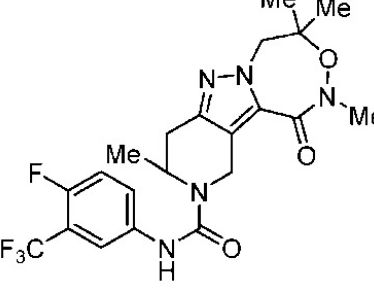
ID del compuesto	Nombre del compuesto
184_D2	(4R*,9R)-N-(3-bromo-4-fluorofenil)-4-(((2,2-difluoroetil)amino)metil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
185_D1	(4S*,9R)-4-(((2,2-difluoroetil)amino)metil)-N-(4-fluoro-3-metilfenil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
185_D2	(4R*,9R)-4-(((2,2-difluoroetil)amino)metil)-N-(4-fluoro-3-metilfenil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
186_E1	(S*)-N-(3-ciano-2,4-difluorofenil)-4-(((2,2-difluoroetil)amino)metil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
187_E1	(S*)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-4-(((2,2-difluoroetil)amino)metil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
188_E1	(S*)-N-(3-cloro-2,4-difluorofenil)-4-(((2,2-difluoroetil)amino)metil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
189_E1	(S*)-N-(3-bromo-2,4-difluorofenil)-4-(((2,2-difluoroetil)amino)metil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
190_E1	(S*)-N-(3-bromo-4-fluorofenil)-4-(((2,2-difluoroetil)amino)metil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
191_E1	(S*)-N-(2,4-difluoro-3-(trifluorometil)fenil)-4-(((2,2-difluoroetil)amino)metil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
192_E1	(S*)-N-(5-cloro-2,4-difluorofenil)-4-(((2,2-difluoroetil)amino)metil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
193_E1	(S*)-N-(5-bromo-2,4-difluorofenil)-4-(((2,2-difluoroetil)amino)metil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
194_E1	(S*)-4-(((2,2-difluoroetil)amino)metil)-N-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
195	N10-(3-ciano-2,4-difluorofenil)-N4,2-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-4,10(2H)-dicarboxamida
196	N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-metil-1-oxo-4-[(2-oxopirrolidin-1-il)metil]-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxamida
197	N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-metil-1-oxo-4-(propionamidometil)-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
198	N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-(ciclopropanocarboxamidometil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
199	N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-metil-1-oxo-4-((3,3,3-trifluoropropanamido)metil)-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
200	N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-(isobutiramidometil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
201	N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-metil-1-oxo-4-(pivalamidometil)-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
202	((10-((3-cloro-4-fluorofenil)carbamoil)-2-metil-1-oxo-1,2,4,5,8,9,10,11-octahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepin-4-il)metil)carbamato de etilo
203	((10-((3-cloro-4-fluorofenil)carbamoil)-2-metil-1-oxo-1,2,4,5,8,9,10,11-octahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepin-4-il)metil)carbamato de ciclopropilo

ID del compuesto	Nombre del compuesto
204	N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-((3,3-dimetilureido)metil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
205	N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-((2-cianoacetamido)metil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
206	N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-((2-hidroxiacetamido)metil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
207	((10-((3-cloro-4-fluorofenil)carbamoil)-2-metil-1-oxo-1,2,4,5,8,9,10,11-octahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepin-4-il)metil)carbamato de 2,2,2-trifluoroetilo
208	N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-(etilsulfonamidometil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
209	N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-4,5,8,9,10,11-hexahidro-[1,2,5]oxadiazepino[5,4-b]indazol-10-carboxamida

Y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Ciertas realizaciones de Fórmula la se muestran a continuación en la Tabla 4.

Tabla 4

 210	 211	 212
 213	 214	

5 En una realización, los compuestos de Fórmula la se seleccionan de:

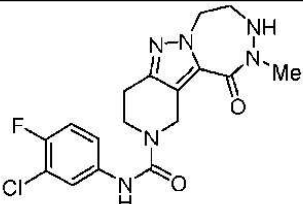
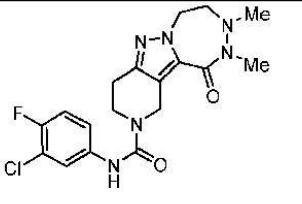
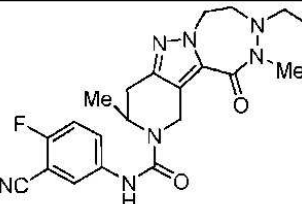
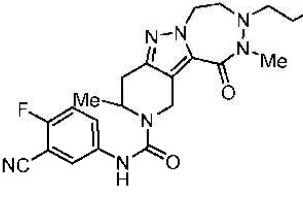
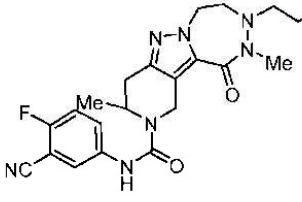
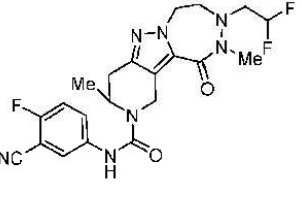
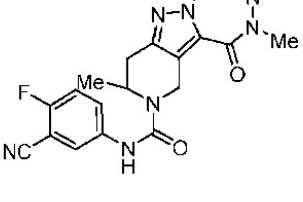
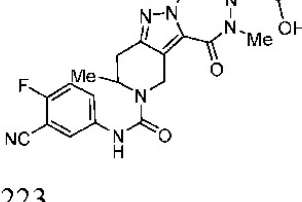
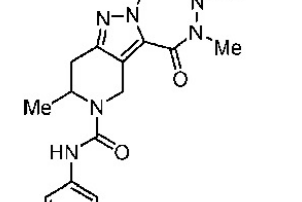
ID del compuesto	Nombre del compuesto
210	(4S*,9R)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-2,9-dimetil-1-oxo-4-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
211	(S*)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-4-((2,2-difluoroetoxi)metil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
212	(S*)-4-((2,2-difluoroetoxi)metil)-N-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
213	(R)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-2,4,4,9-tetrametil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida
214	(R)-N-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2,4,4,9-tetrametil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida

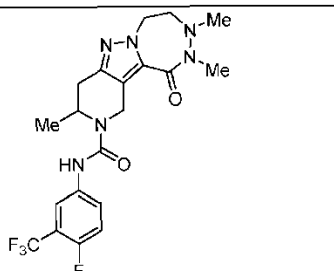
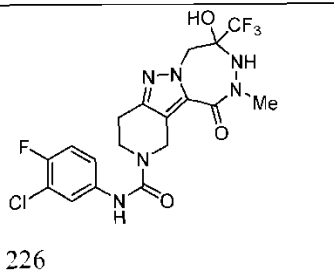
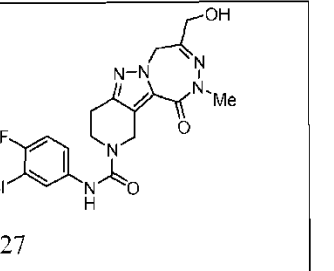
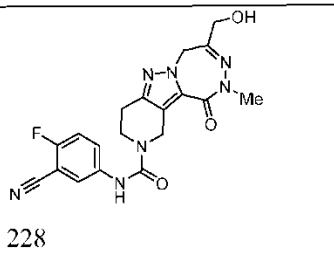
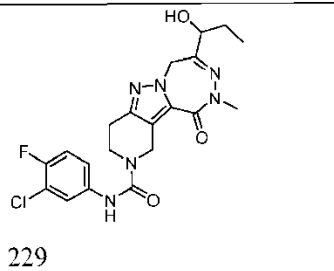
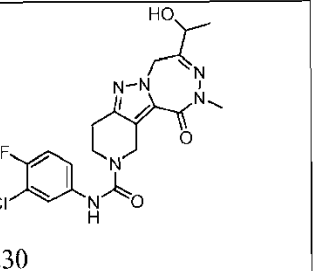
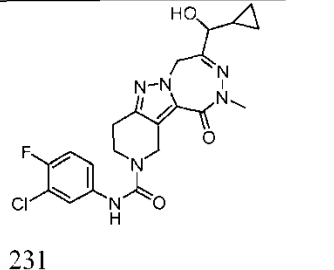
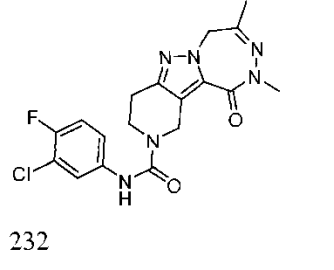
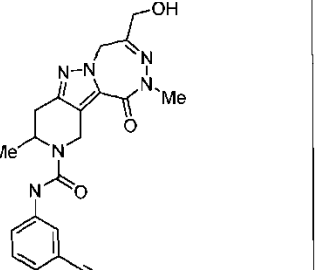
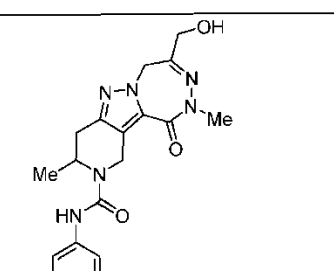
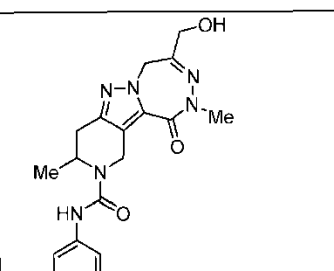
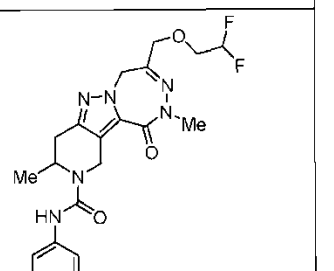
*Enantiómero o diastereómero puro pero desconocido.

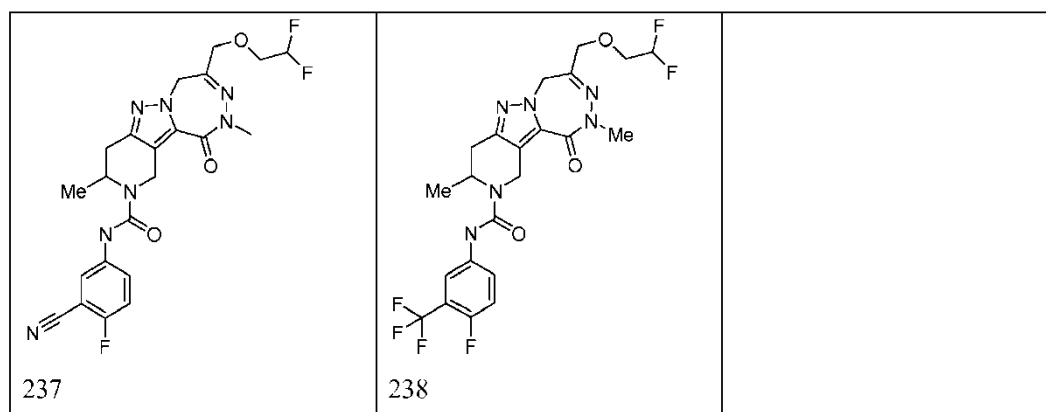
Y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Ciertas realizaciones de Fórmula III se muestran a continuación en la Tabla 5.

Tabla 5

 216	 217	 218
 219	 220	 221
 222	 223	 224

 225	 226	 227
 228	 229	 230
 231	 232	 233
 234	 235	 236



En una realización, los compuestos de Fórmula III se seleccionan de:

ID del compuesto	Nombre del compuesto
216	N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-metil-1-oxo-1,2,3,4,5,8,9,11-octahidro-10H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-10-carboxamida
217	N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2,3-dimetil-1-oxo-1,2,3,4,5,8,9,11-octahidro-10H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-10-carboxamida
218	(R)-3-alil-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,2,3,4,5,8,9,11-octahidro-10H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-10-carboxamida
219	(R)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-3-(2,2-difluoroetil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,2,3,4,5,8,9,11-octahidro-10H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-10-carboxamida
220	(R)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-3-(2-hidroxietil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,2,3,4,5,8,9,11-octahidro-10H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-10-carboxamida
221	(R)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-2,9-dimetil-1-oxo-3-propil-1,2,3,4,5,8,9,11-octahidro-10H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-10-carboxamida
222	(R)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-3-(3-hidroxipropil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,2,3,4,5,8,9,11-octahidro-10H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-10-carboxamida
223	(9R)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-3-(2-hidroxipropil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,2,3,4,5,8,9,11-octahidro-10H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-10-carboxamida
224	(R)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-2,3,9-trimetil-1-oxo-1,2,3,4,5,8,9,11-octahidro-10H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-10-carboxamida
225	(R)-N-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2,3,9-trimetil-1-oxo-1,2,3,4,5,8,9,11-octahidro-10H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-10-carboxamida
226	N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-hidroxi-2-metil-1-oxo-4-(trifluorometil)-1,2,3,4,5,8,9,11-octahidro-10H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-10-carboxamida
227	N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,2,5,8,9,11-hexahidro-10H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-10-carboxamida
228	N-(3-ciano-4-fluorofenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,2,5,8,9,11-hexahidro-10H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-10-carboxamida
229	N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-(1-hidroxipropil)-2-metil-1-oxo-1,2,5,8,9,11-hexahidro-10H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-10-carboxamida
230	N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-(1-hidroxietil)-2-metil-1-oxo-1,2,5,8,9,11-hexahidro-10H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-10-carboxamida
231	N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-(ciclopropil(hidroxil)metil)-2-metil-1-oxo-1,2,5,8,9,11-hexahidro-10H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-10-carboxamida
232	N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2,4-dimetil-1-oxo-1,2,5,8,9,11-hexahidro-10H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-10-carboxamida
233	(R)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-4-(hidroximetil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,2,5,8,9,11-hexahidro-10H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-10-carboxamida

ID del compuesto	Nombre del compuesto
234	(R)-N-(3-bromo-4-fluorofenil)-4-(hidroximetil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,2,5,8,9,11-hexahidro-10H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-10-carboxamida
235	(R)-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-(hidroximetil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,2,5,8,9,11-hexahidro-10H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-10-carboxamida
236	(R)-N-(3-bromo-4-fluorofenil)-4-((2,2-difluoroetoxi)metil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,2,5,8,9,11-hexahidro-10H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-10-carboxamida
237	(R)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-4-((2,2-difluoroetoxi)metil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,2,5,8,9,11-hexahidro-10H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-10-carboxamida
238	(R)-4-((2,2-difluoroetoxi)metil)-N-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,2,5,8,9,11-hexahidro-10H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-10-carboxamida

*Enantiómero o diastereómero puro pero desconocido.

Y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos descritos pueden poseer uno o más estereocentros, y cada estereocentro puede existir independientemente en la configuración R o S. En una realización, los compuestos descritos en la presente memoria están presentes en formas ópticamente activas o racémica. Se va a entender que los compuestos descritos en la presente memoria incluyen formas racémica, ópticamente activas, regioisoméricas y estereoisoméricas, o combinaciones de las mismas que poseen las propiedades terapéuticamente útiles descritas en la presente memoria.

La preparación de formas ópticamente activas se consigue de cualquier manera adecuada, que incluye por medio de ejemplo no limitante, por resolución de la forma racémica con técnicas de recristalización, síntesis de materiales de partida ópticamente activos, síntesis quiral, o separación cromatográfica usando una fase estacionaria quiral. En una realización, una mezcla de uno o más isómeros se utiliza como el compuesto presentado descrito en la presente memoria. En otra realización, los compuestos descritos en la presente memoria contienen uno o más centros quirales. Estos compuestos se preparan por cualquier medio, incluyendo síntesis estereoselectiva, síntesis enantioselectiva o separación de una mezcla de enantiómeros o diastereómeros. La resolución de los compuestos e isómeros de los mismos se consigue por cualquier medio incluyendo, por medio de ejemplo no limitante, procesos químicos, procesos enzimáticos, cristalización fraccionada, destilación y cromatografía.

En una realización, los compuestos descritos pueden existir como tautómeros. Todos los tautómeros están incluidos en el alcance de los compuestos presentados en la presente memoria.

Los compuestos descritos en la presente memoria también incluyen compuestos marcados isotópicamente en los que uno o más átomos se sustituyen por un átomo que tiene el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico encontrado normalmente en la naturaleza. Ejemplos de isótopos adecuados para la inclusión en los compuestos descritos en la presente memoria incluyen y no están limitados a ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{36}Cl , ^{18}F , ^{123}I , ^{125}I , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P y ^{35}S . En una realización, los compuestos marcados isotópicamente son útiles en estudios de distribución tisular de fármacos o sustratos. En otra realización, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio proporcionan mayor estabilidad metabólica (por ejemplo, necesidades de vida media in vivo aumentada o dosis reducida).

En aún otra realización, la sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , es útil en estudios de Topografía por emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor del sustrato. Los compuestos marcados isotópicamente se preparan mediante cualquier método adecuado o mediante procesos que usan un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado si no.

En una realización, los compuestos descritos en la presente memoria están marcados por otros medios, incluyendo, aunque no limitados a, el uso de cromóforos o restos fluorescentes, marcas bioluminiscentes o marcas quimioluminiscentes.

Los compuestos descritos en la presente memoria, y otros compuestos relacionados que tienen diferentes sustituyentes se sintetizan usando técnicas y materiales descritos en la presente memoria y como se describen, por ejemplo, en Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volúmenes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volúmenes 1-5 y Suplementos (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volúmenes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989), March, Advanced Organic Chemistry 4^a Ed., (Wiley 1992); Carey y Sundberg, Advanced Organic Chemistry 4^a Ed., Vols. A y B (Plenum 2000, 2001), y Green y Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis 3^a Ed., (Wiley 1999). Los métodos generales para la preparación del compuesto como se describe en la presente

memoria se modifican por el uso de los reactivos y condiciones apropiadas, por la introducción de los diversos restos encontrados en la fórmula como se proporciona en la presente memoria.

Los compuestos descritos en la presente memoria se sintetizan usando cualquier procedimiento adecuado partiendo de compuestos que están disponibles a partir de fuentes comerciales, o se preparan usando procedimientos descritos en la presente memoria.

Métodos

Se proporciona en la presente memoria un método para tratar una infección de HBV en un individuo que lo necesita, que comprende administrar al individuo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto descrito.

También se proporciona en la presente memoria un método para erradicar una infección de HBV en un individuo que lo necesita, que comprende administrar al individuo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto descrito.

Se proporciona en la presente memoria un método para reducir la carga viral asociada con una infección de HBV en un individuo que lo necesita, que comprende administrar al individuo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto descrito.

Además, se proporciona en la presente memoria un método para reducir la reaparición de una infección de HBV en un individuo que lo necesita, que comprende administrar al individuo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto descrito.

Se proporciona en la presente memoria un método para inhibir o reducir la formación o presencia de partículas que contienen ADN de HBV o partículas que contienen ARN de HBV en un individuo que lo necesita, que comprende administrar al individuo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto descrito.

En ciertos aspectos, los métodos y/o composiciones descritas en la presente memoria son efectivas para inhibir o reducir la formación o presencia de partículas asociadas con HBV *in vitro* o *in vivo* (p.ej., en una célula, en un tejido, en un órgano (p.ej., en el hígado), en un organismo o similares). Las partículas asociadas con HBV pueden contener ADN de HBV (es decir, ADN circular cerrado de forma covalente (ADNccc) y/o lineal y/o ARN de HBV (es decir, ARN pre-genómico y/o ARN sub-genómico). Por consiguiente, las partículas asociadas con HBV incluyen partículas que contienen ADN de HBV o partículas que contienen ARN de HBV.

Como se usa en la presente memoria, "partículas asociadas con HPV" se refieren tanto a viriones de HBV infecciosos (es decir, partículas de Dane) como a partículas subvirales de HBV no infecciosas (es decir, filamentos de HBV y/o esferas de HBV). Los viriones de HBV comprenden una cobertura externa que incluye proteínas superficiales, una nucleocápside que comprende proteínas del núcleo, al menos una proteína polimerasa y un genoma de HBV. Los filamentos de HBV y esferas de HBV comprenden proteínas superficiales de HBV, pero carecen de proteínas del núcleo, polimerasa y un genoma de HBV. Los filamentos de HBV y las esferas de HBV se conocen también de forma colectiva como partículas de antígeno de superficie (HBsAg). Las esferas de HBV comprenden proteínas superficiales de HBV medianas y pequeñas. Los filamentos de HBV incluyen además proteínas superficiales de HBV medianas, pequeñas y grandes.

Las partículas subvirales de HBV pueden incluir la HBeAg no particulada o secretora, que sirve como un marcador para la replicación activa del HBV.

Se proporciona en la presente memoria un método para reducir un impacto fisiológico adverso de una infección por HBV en un individuo que lo necesita, que comprende administrar al individuo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto descrito.

También se proporciona en la presente memoria un método para reducir, ralentizar o inhibir una infección de HBV en un individuo que lo necesita, que comprende administrar al individuo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto descrito.

Se proporciona en la presente memoria un método para inducir la inversión de lesión hepática a partir de una infección por HBV en un individuo que lo necesita, que comprende administrar al individuo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto descrito.

Se proporciona en la presente memoria un método para reducir el impacto fisiológico de la terapia antiviral a largo plazo para la infección por HBV en un individuo que lo necesita, que comprende administrar al individuo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto descrito.

Se proporciona en la presente memoria un método para tratar de forma profiláctica una infección por HBV en un individuo que lo necesita, en el que el individuo está aquejado de una infección por HBV latente, que comprende administrar al individuo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto descrito.

- En una realización, el individuo es refractario a otras clases terapéuticas de fármacos para HBV (p.ej., inhibidores de HBV polimerasa, interferones, inhibidores de entrada viral, inhibidores de maduración viral, moduladores del montaje de la cápside descritos en la bibliografía, compuestos antivirales de mecanismo distinto o desconocido, y similares, o combinaciones de los mismos). En otra realización, el método descrito reduce la carga viral en un individuo que padece una infección por HBV en una mayor extensión o a mayor velocidad en comparación con la extensión a la que otras clases terapéuticas de fármacos para HBV reducen la carga viral en el individuo.
- En una realización, la administración de un compuesto descrito, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, permite la administración del al menos un agente terapéutico adicional a una menor dosis o frecuencia en comparación con la administración del al menos un agente terapéutico adicional solo que se necesita para alcanzar resultados similares en el tratamiento de forma profiláctica de una infección por HBV en un individuo que lo necesita.
- En una realización, la administración de un compuesto descrito, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, reduce la carga viral en el individuo a una mayor extensión o a una velocidad más rápida en comparación con la administración de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en un inhibidor de HBV polimerasa, interferón, inhibidor de entrada viral, inhibidor de maduración viral, modulador del montaje de la cápside distinto, compuestos antivirales de mecanismo distinto o desconocido, y cualquier combinación de los mismos.
- En una realización, el método descrito reduce la carga viral en un individuo que padece una infección por HBV, permitiendo así usar menores dosis o regímenes variables de terapias de combinación.
- En una realización, el método descrito provoca una menor incidencia de mutación viral o resistencia viral en comparación con otras clases de fármacos para HBV, permitiendo así la terapia a largo plazo y minimizando la necesidad de cambios en los regímenes de tratamiento.
- En una realización, la administración de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, provoca una menor incidencia de mutación viral o resistencia viral que la administración de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en un inhibidor de HBV polimerasa, interferón, inhibidor de la entrada viral, inhibidor de maduración viral, modulador del montaje de la cápside distinto, compuestos antivirales de mecanismo distinto o desconocido, y combinación de los mismos.
- En una realización, el método descrito aumenta la tasa de seroconversión de infectado con HBV a no infectado con HBV o de carga viral de HBV detectable a carga viral de HBV no detectable más allá de los de regímenes de tratamiento actuales. Como se usa en la presente memoria, "seroconversión" se refiere al periodo de tiempo durante el que los anticuerpos de HBV se desarrollan y se vuelven detectables.
- En una realización, el método descrito aumenta o normaliza o restaura la salud normal, consigue la total recuperación de la salud normal, restaura la esperanza de vida, o resuelve la infección viral en el individuo que lo necesita.
- En una realización, el método descrito elimina o disminuye el número de partículas de ARN de HBV que se liberan desde las células infectadas con HBV mejorando, prologando o aumentando por consiguiente el beneficio terapéutico de los compuestos descritos.
- En una realización, el método descrito erradica el HBV de un individuo infectado con HBV, obviando por consiguiente la necesidad de tratamiento a largo plazo o para toda la vida, o acortando la duración del tratamiento, o permitiendo la reducción en la dosificación de otros agentes antivirales.
- En otra realización, el método descrito comprende además monitorizar o detectar la carga viral de HBV del sujeto, y en el que el método se lleva a cabo durante un periodo de tiempo que incluye hasta el momento que el virus HBV es indetectable.
- Por consiguiente, en una realización, se proporciona en la presente memoria un método para tratar una infección por HBV en un individuo que lo necesita, que comprende administrar al individuo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula Ia, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- Por consiguiente, en una realización, se proporciona en la presente memoria un método para tratar una infección por HBV en un individuo que lo necesita, que comprende administrar al individuo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- En otra realización, se proporciona en la presente memoria un método para tratar una infección por HBV en un individuo que lo necesita, que comprende administrar al individuo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- En otra realización, se proporciona en la presente memoria un método para tratar una infección por HBV en un individuo que lo necesita, que comprende administrar al individuo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, se proporciona en la presente memoria un método para tratar una infección por HBV en un individuo que lo necesita, que comprende administrar al individuo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Tabla 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 En otra realización, se proporciona en la presente memoria un método para tratar una infección por HBV en un individuo que lo necesita, que comprende administrar al individuo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Tabla 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, se proporciona en la presente memoria un método para tratar una infección por HBV en un individuo que lo necesita, que comprende administrar al individuo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Tabla 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 10 En otra realización, se proporciona en la presente memoria un método para tratar una infección por HBV en un individuo que lo necesita, que comprende administrar al individuo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Tabla 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 15 En otra realización, se proporciona en la presente memoria un método para tratar una infección por HBV en un individuo que lo necesita, que comprende administrar al individuo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Tabla 5, o una sal farmacéuticamente efectiva del mismo.

En una realización de cualquiera de los métodos proporcionados en la presente memoria, el método puede además comprender la monitorización de la carga viral de HBV del sujeto, en el que el método se lleva a cabo durante un periodo de tiempo de manera que el virus HBV sea indetectable.

Terapias de combinación

- 20 Los compuestos descritos pueden ser útiles en combinación con uno o más compuestos adicionales útiles para el tratamiento de la infección por HBV. Estos compuestos adicionales pueden comprender otros compuestos descritos y/o compuestos conocidos para tratar, prevenir o reducir los síntomas o efectos de la infección por HBV. Dichos compuestos incluyen, aunque no están limitados a, inhibidores de HBV polimerasa, interferones, inhibidores de entrada viral, inhibidores de maduración viral, moduladores del montaje de la cápside descritos en la bibliografía,
- 25 inhibidores de transcriptasa inversa, agentes inmunomoduladores, agonistas de TLR, y otros agentes con mecanismos distintos o desconocidos que afectan al ciclo vital de HBV o afectan a las consecuencias de la infección por HBV.

En ejemplos no limitantes, los compuestos descritos pueden usarse en combinación con uno o más fármacos (o una sal del mismo) seleccionados del grupo que comprende:

- 30 Inhibidores de transcriptasa inversa de HBV, e inhibidores de ADN y ARN polimerasa que incluyen aunque no están limitados a, lamivudina (3TC, Zeffix, Heptovir, Epivir y Epivir-HBV), entecavir (Baraclude, Entavir), adefovir dipivoxil (Hepsara, Preveon, bis-POM PME), tenofovir disoproxil fumarato (Vireal, TDF o PMPA);

Interferones que incluyen, aunque no están limitados a, interferón alfa (IFN- α), interferón beta (IFN- β), interferón lambda (IFN- λ), e interferón gamma (IFN- γ);

Inhibidores de entrada viral;

- 35 Inhibidores de maduración viral;

Moduladores del montaje de la cápside descritos en la bibliografía, tales como, aunque no limitados a, BAY 41-4109;

Inhibidores de transcriptasa inversa;

Agentes inmunomoduladores tales como agonistas de TLR; y

- 40 Agentes de mecanismos distintos o desconocidos, tales como aunque no limitados a AT-61 ((E)-N-(1-cloro-3-oxo-1-fenil-3-(piperidin-1-il)prop-1-en-2-il)benzamida), AT-130 ((E)-N-(1-bromo-1-(2-metoxifenil)-3-oxo-3-(piperidin-1-il)prop-1-en-2-il)-4-nitrobenzamida), y análogos similares.

- En una realización, el agente terapéutico adicional es un interferón. El término "interferón" o "IFN" se refiere a cualquier miembro de la familia de proteínas específicas de especies altamente homólogas que inhiben la replicación viral y la proliferación celular y modulan la respuesta inmune. Los interferones humanos se agrupan en tres clases: Tipo I, que incluye interferón-alfa (IFN- α), interferón-beta (IFN- β) e interferón-omega (IFN- ω), Tipo II, que incluye interferón-gamma (IFN- γ), y tipo III, que incluye interferón-lambda (IFN- λ). Las formas recombinantes de los interferones que se han desarrollado y están disponibles comercialmente están incluidas por el término "interferón" como se usa en la presente memoria. Los subtipos de interferones, tales como interferones modificados o mutados químicamente, están también incluidos por el término "interferón" como se usa en la presente memoria. Los interferones químicamente
- 45 modificados pueden incluir interferones pegilados e interferones glicosilados. Ejemplos de interferones también incluyen, aunque no están limitados a, interferón-alfa-2a, interferón-alfa-2b, interferón-alfa-nl, interferón-beta 1a,
- 50

interferón-beta-1b, interferón-lambda-1, interferón-lambda-2 e interferón-lambda-3. Ejemplos de interferones pegilados incluyen interferón-alfa-2a pegilado e interferón alfa-2b pegilado.

5 Por consiguiente, en una realización, los compuestos de Fórmula Ia, Fórmula I o Fórmula II pueden administrarse en combinación con un interferón seleccionado del grupo que consiste en interferón alfa (IFN- α), interferón beta (IFN- β), interferón lambda (IFN- λ), e interferón gamma (IFN- γ). En una realización específica, el interferón es interferón-alfa-2a, interferón-alfa-2b o interferón-alfa-nl. En otra realización específica, el interferón-alfa-2a o interferón-alfa-2b está pegilado. En una realización preferida, el interferón-alfa-2a es interferón-alfa-2a pegilado (PEGASYS).

En otra realización, el agente terapéutico adicional se selecciona de terapias de modulador inmune o estimulador inmune, que incluye agentes biológicos que pertenecen a la clase del interferón.

10 Además, el agente terapéutico adicional puede ser un agente de mecanismo distinto o desconocido que incluye agentes que alteran la función de otra(s) proteína(s) viral(es) esencial(es) distinta(s) o proteínas huésped necesarias para la replicación o persistencia del HBV.

15 En otra realización, el agente terapéutico adicional es un agente antiviral que bloquea la entrada o maduración viral o se dirige a la HBV polimerasa tal como inhibidores de nucleósido o nucleótido o no nucleósido(tido) polimerasa. En una realización adicional de la terapia de combinación, el inhibidor de transcriptasa inversa o inhibidor de ADN o ARN polimerasa es zidovudina, didanosina, zalcitabina, ddA, stavudina, lamivudina, abacavir, emtricitabina, entecavir, apricitabina, atevirapina, ribavirina, Aciclovir, famciclovir, valaciclovir, ganciclovir, valganciclovir, tenofovir, adefovir, PMPA, cidofovir, efavirenz, nevirapina, delavirdina o etravirina.

20 En una realización, el agente terapéutico adicional es un agente inmunomodulador que induce una respuesta inmune limitada, natural, que lleva a la inducción de respuestas inmunes frente a virus no relacionados. En otras palabras, el agente inmunomodulador puede efectuar la maduración de células que presentan antígeno, proliferación de células T y liberación de citoquinas (p.ej., IL-12, IL-18, IFN-alfa, -beta y -gamma y TNF-alfa entre otros).

25 En una realización adicional, el agente terapéutico adicional es un modulador de TLR o un agonista de TLR, tal como agonista de TLR-7 o agonista de TLR-9. En una realización adicional de la terapia de combinación, el agonista de TLR-7 se selecciona del grupo que consiste en SM360320 (9-bencil-8-hidroxi-2-(2-metoxi-etoxi)adenina) y AZD 8848 ([3-({[3-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)propil][3-(4-morfolinil)propil]amino}metil)fenil]acetato de metilo).

30 En cualquiera de los métodos proporcionados en la presente memoria, el método puede comprender además administrar al individuo al menos una vacuna de HBV, un inhibidor de nucleósidos de HBV, un interferón o cualquiera combinación de los mismos. En una realización, la vacuna de HBV es al menos una de RECOMBIVAX HB, ENGERIX-B, ELOVAC B, GENEVAC-B o SHANVAC B.

En una realización, los métodos descritos en la presente memoria comprenden además administrar al menos un agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en análogos de nucleótido/nucleósido, inhibidores de entrada, inhibidores de fusión, y cualquier combinación de estos y otros mecanismos antivirales.

35 En otro aspecto, se proporciona en la presente memoria un método para tratar una infección por HBV en un individuo que lo necesita, que comprende reducir la carga viral de HBV administrando al individuo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto descrito solo o en combinación con un inhibidor de transcriptasa inversa; y además administrar al individuo una cantidad terapéuticamente efectiva de vacuna para HBV. El inhibidor de transcriptasa inversa puede ser al menos uno de zidovudina, didanosina, zalcitabina, ddA, stavudina, lamivudina, abacavir, emtricitabina, entecavir, apricitabina, atevirapina, ribavirina, aciclovir, famciclovir, valaciclovir, ganciclovir, valganciclovir, tenofovir, adefovir, PMPA, cidofovir, efavirenz, nevirapina, delavirdina o etravirina.

40 En otro aspecto, se proporciona en la presente memoria un método para tratar una infección por HBV en un individuo que lo necesita, que comprende reducir la carga viral de HBV administrando al individuo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto descrito solo o en combinación con un oligonucleótido antisentido o agente de interferencia de ARN que se dirige a los ácidos nucleicos de HBV; y además administrar al individuo una cantidad terapéuticamente efectiva de vacuna de HBV. El oligonucleótido antisentido o agente de interferencia de ARN posee suficiente complementariedad con los ácidos nucleicos de HBV objetivos para inhibir la replicación del genoma viral, transcripción de ARNp viral, o traducción de proteínas virales.

45 En otra realización, el compuesto descrito y el al menos un agente terapéutico adicional se co-formulan. En aún otra realización, el compuesto descrito y el al menos un agente terapéutico adicional se co-administran.

50 Para cualquier terapia de combinación descrita en la presente memoria, puede calcularse el efecto sinérgico, por ejemplo, usando métodos adecuados tales como la ecuación sigmoide- $E_{\max}$ (Holford y Scheiner, 19981, Clin. Pharmacokinet. 6:429-453), la ecuación de aditividad de Loewe (Loewe y Muischnek, 1926, Arch. Exp. Pathol Pharmacol. 114:313-326) y la ecuación del efecto de la mediana (Chou y Talalay, 1984, Adv. Enzyme Regul. 22:27-55). Cada ecuación referida anteriormente puede aplicarse a los datos experimentales para generar un gráfico

correspondiente para ayudar en la evaluación de los efectos de la combinación de fármacos. Los gráficos correspondientes asociados con las ecuaciones referidas anteriormente son la curva de efecto de la concentración, curva de isoblograma y curva del índice de combinación, respectivamente.

- 5 En una realización de cualquiera de los métodos de administración de terapias de combinación proporcionados en la presente memoria, el método puede comprender además monitorizar o detectar la carga viral de HBV del sujeto, en el que el método se realiza durante un periodo de tiempo que incluye hasta el momento en que el virus de HBV es indetectable.

Administración/dosis/formulaciones

- 10 En otro aspecto, se proporciona en la presente memoria una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto descrito, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 15 Los niveles de dosificación reales de los ingredientes activos en las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden variarse para obtener una cantidad del ingrediente activo que es efectivo para alcanzar la respuesta terapéuticamente deseada para un paciente particular, composición y modo de administración, sin ser tóxico para el paciente.

- 20 En particular, el nivel de dosificación seleccionado dependerá de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto particular empleado, el momento de administración, la velocidad de excreción del compuesto, la duración del tratamiento, otros fármacos, compuestos o materiales usados en combinación con el compuesto, la edad, sexo, peso, condición, salud general e historia médica previa del paciente a tratar, y como factores bien conocidos en las técnicas médicas.

- 25 Un doctor en medicina, p.ej., médico o veterinario, que son expertos en la técnica puede determinar fácilmente y prescribir la cantidad efectiva de la composición farmacéutica necesaria. Por ejemplo, el médico o veterinario podría comenzar la administración de la composición farmacéutica para dosificar el compuesto descrito a niveles menores que los necesarios para alcanzar el efecto terapéutico deseado y gradualmente aumentar la dosificación hasta que se consiga el efecto deseado.

- 30 En realizaciones particulares, es especialmente ventajoso formular el compuesto en forma de unidad de dosificación para facilitar la administración y uniformidad de la dosificación. La forma de unidad de dosificación como se usa en la presente memoria se refiere a unidades físicamente discretas adaptadas como dosis unitarias para los pacientes a tratar; conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada del compuesto descrito calculado para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico necesario. Las formas de unidad de dosificación de la invención se dictan por y directamente dependiente en (a) las características únicas del compuesto descrito y el efecto terapéutico particular a alcanzar, y (b) las limitaciones inherentes a la técnica de composición/formulación tal como un compuesto descrito para el tratamiento de infección por HBV en un paciente.

- 35 En una realización, las composiciones de la invención se formulan usando uno o más excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables. En una realización, las composiciones farmacéuticas de la invención comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto descrito y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 40 En algunas realizaciones, la dosis de un compuesto descrito es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 2.500 mg. En algunas realizaciones, una dosis de un compuesto descrito usado en las composiciones descritas en la presente memoria es menor de aproximadamente 10.000 mg, o menos de aproximadamente 8.000 mg, o menos de aproximadamente 6.000 mg, o menos de aproximadamente 5.000 mg, o menos de aproximadamente 3.000 mg, o menos de aproximadamente 2.000 mg, o menos de aproximadamente 1.000 mg, o menos de aproximadamente 500 mg, o menos de aproximadamente 200 mg, o menos de aproximadamente 50 mg. De forma similar, en algunas realizaciones, una dosis de un segundo compuesto (es decir, otro fármaco para el tratamiento de HBV) como se describe en la presente memoria es menor que aproximadamente 1.000 mg, o menos de aproximadamente 800 mg, o menos de aproximadamente 600 mg, o menos de aproximadamente 500 mg, o menos de aproximadamente 400 mg, o menos de aproximadamente 300 mg, o menos de aproximadamente 200 mg, o menos de aproximadamente 100 mg, o menos de aproximadamente 50 mg, o menos de aproximadamente 40 mg, o menos de aproximadamente 30 mg, o menos de aproximadamente 25 mg, o menos de aproximadamente 20 mg, o menos de aproximadamente 15 mg, o menos de aproximadamente 10 mg, o menos de aproximadamente 5 mg, o menos de aproximadamente 2 mg, o menos de aproximadamente 1 mg, o menos de aproximadamente 0,5 mg, y cualquiera y todos los incrementos totales o parciales del mismo.

- 55 En una realización, la presente invención está dirigida a una composición farmacéutica empaquetada que comprende un contenedor que contiene una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto descrito, solo o en combinación con un segundo agente farmacéutico; e instrucciones para usar el compuesto para tratar, prevenir, o reducir uno o más síntomas de infección por HBV en un paciente.

Las rutas de administración de cualquiera de las composiciones de la invención incluyen oral, nasal, rectal, intravaginal, parenteral, bucal, sublingual o tópica. Los compuestos para usar en la invención pueden formularse para administración mediante cualquier ruta adecuada, tal como por oral o parenteral, por ejemplo, administración transdérmica, transmucosa (p.ej., sublingual, lingual, (trans)bucal, (trans)uretral, vaginal (p.ej., trans- o perivaginalmente), (intra)nasal y (trans)rectal), intravesical, intrapulmonar, intraduodenal, intragástrica, intratecal, subcutánea, intramuscular, intradérmica, intra-arterial, intravenosa, intrabronquial, inhalación y tópica.

Las composiciones adecuadas y formas de dosificación incluyen, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, comprimidos oblongos, píldoras, cápsulas de gelatina, pastillas, dispersiones, suspensiones, disoluciones, jarabes, gránulos, perlas, parches transdérmicos, geles, polvos, granulados, magmas, pastillas para chupar, cremas, pastas, tiritas, lociones, discos, supositorios, pulverizados líquidos para administración nasal u oral, polvo seco o formulaciones aerosolizadas para inhalación, composiciones y formulaciones para administración intravesical y similares. Debería entenderse que las formulaciones y composiciones que serían útiles en la presente invención no están limitadas a las formulaciones y composiciones particulares que se describen en la presente memoria.

Para la aplicación oral, son particularmente adecuados los comprimidos, grageas, líquidos, gotas, supositorios o cápsulas, comprimidos oblongos y cápsulas de gel. Las composiciones previstas para uso oral pueden prepararse según cualquier método conocido en la técnica y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en excipientes inertes, no tóxicos farmacéuticamente, que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Dichos excipientes incluyen, por ejemplo un diluyente inerte tal como lactosa; agentes de granulación y disgregación tales como almidón de maíz; agentes de unión tal como almidón; y agentes lubricantes tal como estearato de magnesio. Los comprimidos pueden estar no recubiertos o pueden estar recubiertos mediante técnicas conocidas por elegancia o para retrasar la liberación de los ingredientes activos. Las formulaciones para uso oral pueden presentarse también como cápsulas de gelatina duras en las que el ingrediente activo está mezclado con un diluyente inerte.

Para administración parenteral, los compuestos descritos pueden formularse para inyección o infusión, por ejemplo, inyección o infusión intravenosa, intramuscular o subcutánea, o para administración en una dosis en bolo o infusión continua. Pueden usarse suspensiones, disoluciones o emulsiones en un vehículo oleoso o acuoso, que contienen opcionalmente otros agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes o de dispersión.

Los expertos en la técnica reconocerán, o serán capaces de establecer usando nada más que la experimentación rutinaria, numerosos equivalentes a los procedimientos específicos, realizaciones, reivindicaciones y ejemplos descritos en la presente memoria. Dichos equivalentes se consideró que estaban dentro del alcance de esta invención y estaban cubiertos por las reivindicaciones anexas a la presente. Por ejemplo, debería entenderse, que las modificaciones en las condiciones de reacción, incluyendo aunque no limitado a tiempos de reacción, tamaño/volumen de reacción, y reactivos experimentales, tales como disolventes, catalizadores, presiones, condiciones atmosféricas, p.ej., atmósfera de nitrógeno, y agentes reductores/oxidantes, con alternativas reconocidas en la técnica y usando nada más que la experimentación rutinaria, están dentro del alcance de la presente memoria.

Se va a entender que cualquier valor e intervalo que se proporcione en la presente memoria, todos los valores e intervalos incluidos por esos valores e intervalos, se entiende que están incluidos en el alcance de la presente invención. Además, todos los valores que caen dentro de estos intervalos, además de los límites superiores o inferiores de un intervalo de valores, están también contemplados por la presente memoria.

Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente aspectos de la presente invención. Sin embargo, no son de ninguna manera una limitación de las enseñanzas o descripción de la presente invención como se describe en la presente memoria.

Ejemplos

Compuestos ejemplares útiles en métodos de la invención se describirán ahora por referencia a los esquemas sintéticos ilustrativos para su preparación general posterior y los ejemplos específicos que siguen. Los expertos reconocerán que, para obtener los diversos compuestos en la presente memoria, los materiales de partida pueden seleccionarse de forma adecuada de manera que los sustituyentes deseados finalmente se llevarán a través del esquema de reacción con o sin protección como sea apropiado para proporcionar el producto deseado. De forma alternativa, puede ser necesario o deseable emplear, en el lugar del sustituyente deseado finalmente, un grupo adecuado que puede llevarse a través del esquema de reacción y sustituirse cuando sea apropiado con el sustituyente deseado. A menos que se especifique otra cosa, las variables son como se definen anteriormente en referencia a la Fórmula (Ia). Las reacciones pueden realizarse entre el punto de fusión y la temperatura de reflujo del disolvente, y preferiblemente entre 0°C y la temperatura de reflujo del disolvente. Las reacciones pueden calentarse empleando calentamiento convencional o calentamiento por microondas. Las reacciones pueden realizarse además en recipientes a presión sellados por encima de la temperatura de reflujo normal del disolvente.

Las abreviaturas y acrónimos usados en la presente memoria incluyen las siguientes:

Tabla 6:

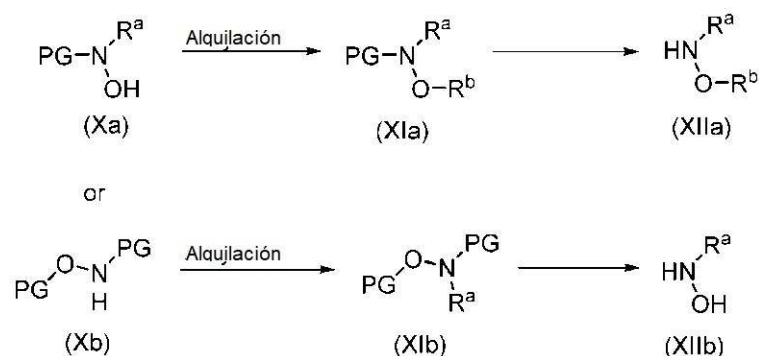
Término	Acrónimo
acetonitrilo	ACN o MeCN
Acuoso	ac
Atmósfera	atm
Terc-butilcarbamoilo	Boc
Boro-dipirrometeno	BODIPY
Bencilo	Bn
Ancho	br
Montaje de la cápside	CA
Carboxibencilo	CBz
Tierra diatomea	Celite®
1,1'-Carbonildiimidazol	CDI
Duplete de dupletes	dd
Trifluoruro de dietilaminoazufre	DAST
Azodicarboxilato de di- <i>terc</i> -butilo	DBAD
1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno	DBU
Dicloroetano	DCE
Diclorometano	DCM
Trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre	Deoxo-Fluor®
Azodicarboxilato de dietilo	DEAD
Azodicarboxilato de diisopropilo	DIAD
Diisopropiletilamina	DIPEA, DIEA, o base de Hunig
4-Dimetilaminopiridina	DMAP
1,2-Dimetoxietano	DME
<i>N,N</i> -Dimetilformamida	DMF
Dimetilsulfuro	DMS
Dimetilsulfóxido	DMSO
Ácido desoxirribonucleico	ADN
1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida	EDCI, EDAC, o EDC
Dietiléter	Éter, Et ₂ O
Acetato de etilo	EtOAc, o EA
Etanol	EtOH
Ionización por electropulverización	ESI
Cromatografía en gel de sílice en fase normal	FCC
Gramos	g
Horas	h o hr
(3-óxido-hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio)	HATU
Virus de hepatitis B	HBV
Ácido acético	HOAc
1-Hidroxi-7-azabenzotriazol	HOAt
Hidroxibenzotriazol	HOBt
Cromatografía líquida a alta presión	HPLC
Hercio	Hz
Alcohol de isopropilo	<i>i</i> PrOH, IPA
Terc-butoxido de potasio	KOtBu
Hidruro de litio y aluminio	LAH
Cromatografía líquida y espectrometría de masas	LCMS
Diisopropilamida de litio	LDA
Bis(trimetilsilil)amida de litio	LHMDS
Molar	M
Multiplete	m
Relación de masa a carga	m/z
Ácido meta-cloroperoxibenzoico	<i>m</i> CPBA
Yoduro de metilo	Mel
Metanol	MeOH
Miligramos	mg
Megahercio	MHz
Minuto	min
Mililitro	mL

Término	Acrónimo
Microlitro	μL
Milimol	mmol
Micromol	μmol
Espectrometría de masas	MS
Cloruro de mesitilo	MsCl
Normal	N
Acetato sódico	NaOAc
<i>Terc</i> -butóxido sódico	NaO <i>t</i> -Bu
N-óxido de N-metilmorfolina	NMO
Resonancia magnética nuclear	NMR
CF ₃ SO ₃ ⁻ o triflato	OTf
Reacción de la cadena polimerasa	PCR
Éter de petróleo	PE
Acetato de paladio (II)	Pd(OAc) ₂
Dicloruro de bis(trifenilfosfina) paladio (II)	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂
Tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0)	Pd(PPh ₃) ₄
[1,1'-Bis(di- <i>terc</i> -butilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II)	PdCl ₂ (dtbpf) o Pd(dtbpf) ₂ Cl ₂
[1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II)	PdCl ₂ (dppf) o Pd(dppf) ₂ Cl ₂
9-(2-Fosfonil-metoxipropil)adenina	PMPA
Partes por millón	ppm
Precipitado	ppt
Politetrafluoroetileno	PTFE
Piridina	Py
Hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio	PyBOP
Tiempo de retención	R _t
Ácido ribonucleico	ARN
Temperatura ambiente	ta
Singlete	s
Saturado	sat
Bis(tetrafluoroborato) de 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octano	Selectfluor®
[2-(Trimetilsilil)etoxi]metilacetal	SEM
Cromatografía en fluido supercrítico	SFC
Temperatura	T
Triplete	t
Anhídrido propilfosfónico	T ₃ P
Alcohol <i>terc</i> -butílico	<i>t</i> BuOH, <i>t</i> -BuOH
Fluoruro de tetra- <i>n</i> -butilamonio	TBAF
Yoduro de tetra- <i>n</i> -butilamonio	TBAI
Cloruro de <i>terc</i> -butildifenilsililo	TBDPSCI
Trietilamina	TEA
Ácido trifluoroacético	TFA
Tetrahidrofurano	THF
Cromatografía en capa fina	TLC
Receptor tipo Toll	TLR
Factor de necrosis tumoral	TNF
Perrutenato de tetrapropilamonio	TPAP
Volumen en milímetros de disolvente por gramo de sustrato	V, o volúmenes
Tetrafluoroborato de (dietilamino)difluorosulfonio	XtalFluor®

Ejemplos preparativos

Se describirán ahora compuestos ejemplares útiles en métodos de la invención por referencia a los esquemas sintéticos ilustrativos para su preparación general posterior y los ejemplos específicos a seguir.

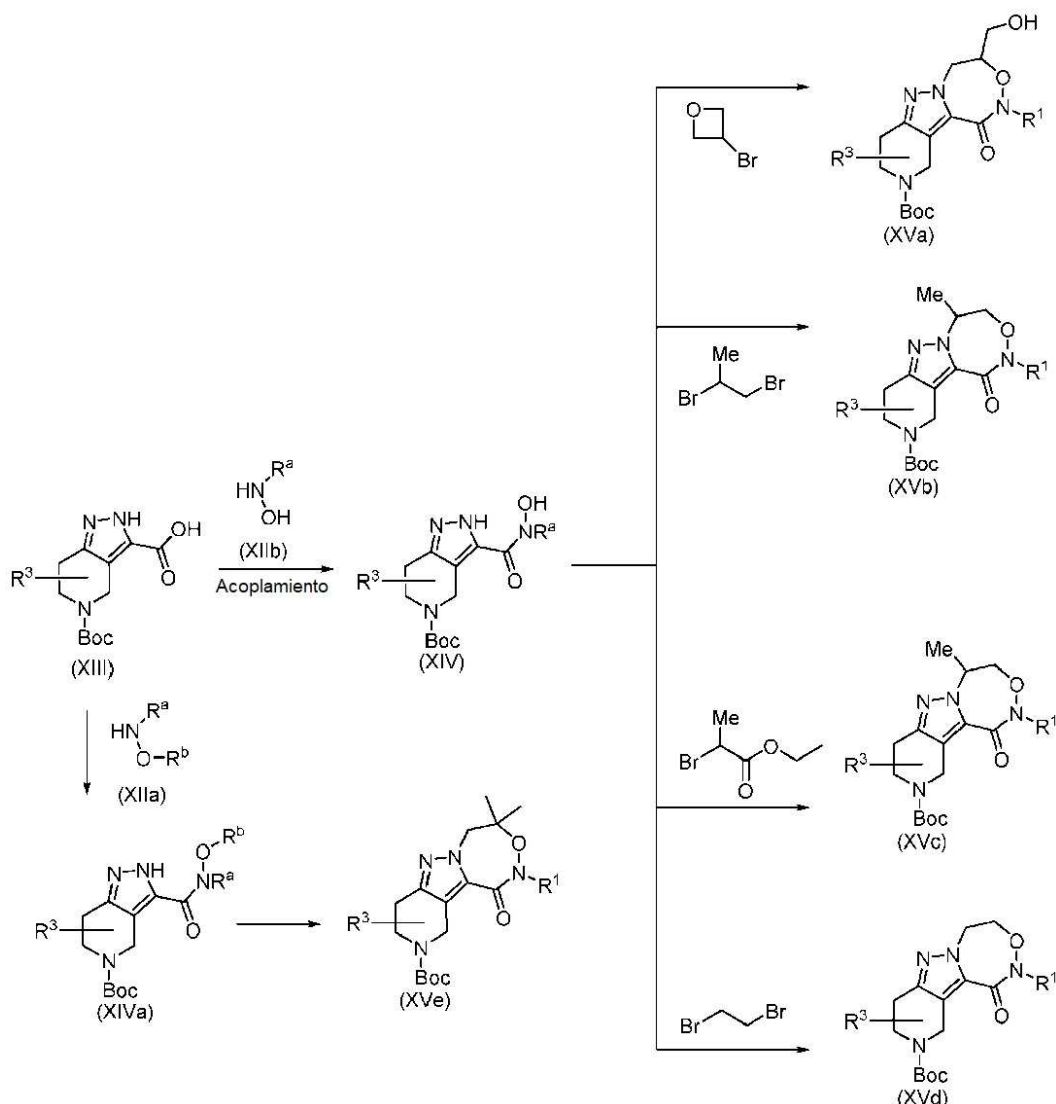
ESQUEMA 1



Según el esquema 1, un compuesto disponible comercialmente o sintéticamente accesible de fórmula (Xa), donde R^a es alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ o alquenilo C₁₋₆, y PG es un grupo protector de nitrógeno adecuado tal como BOC, Bn, y similares, se alquila con un agente alquilante tal como 2-bromo-2-metilpropanoato de metilo, y similares, para proporcionar un compuesto de fórmula (XIa), donde R^b es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con CO₂Me. Un compuesto de fórmula (Xb), donde PG es un grupo protector de nitrógeno adecuado tal como BOC, Bn y similares, se alquila en condiciones conocidas por un experto en la técnica, por ejemplo, reacción con o sin una base tal como NaH, Cs₂CO₃, K₂CO₃ y similares, en un disolvente adecuado tal como THF, DMF y similares, con un agente alquilante tal como yoduro de deuteriometilo, bromuro de alilo y similares, para proporcionar un compuesto de fórmula (XIb), donde R^a es alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ o alquenilo C₁₋₆.

La desprotección del grupo protector de nitrógeno, empleando condiciones conocidas por un experto en la técnica proporciona un compuesto de fórmula (XIIa) y (XIIb). Por ejemplo, el grupo protector BOC se elimina con ácido tal como TFA, HCl y similares, en un disolvente adecuado tal como DCM y similares.

ESQUEMA 2



Según el esquema 2, un compuesto disponible comercialmente o accesible sintéticamente de fórmula (XIII), donde R^3 es H o alquilo C_{1-6} , se acopla con un compuesto de fórmula (XIIb), donde R^a es alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} o alquénilo C_{1-6} , en condiciones de acoplamiento a enlace amida para proporcionar un compuesto de fórmula (XIV). Por ejemplo, un compuesto ácido de fórmula (XIII) se hace reaccionar con una amina de fórmula (XIIb), en presencia de un agente deshidratante tal como HOBt/EDAC, CDI, PyBOP, HATU, HOAT, anhídrido propilfosfónico (T_3P), una base seleccionada de forma adecuada tal como DIPEA, TEA y similares, en un disolvente tal como tolueno, MeCN, EtOAc, DMF, THF, DCM, o una mezcla de los mismos, para proporcionar un compuesto de fórmula (XIV).

Un compuesto de fórmula (XIV), donde R^3 es H o alquilo C_{1-6} , R^a es alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} o alquénilo C_{1-6} , se hace reaccionar con bromuro de oxetano, con una base tal como carbonato de cesio, con un catalizador de transferencia de fase tal como TBAI, en un disolvente tal como DMF, a una temperatura de aproximadamente $60-80^\circ\text{C}$ durante un periodo de 5-6 h proporciona un compuesto de fórmula (XVa) donde R^3 es H o alquilo C_{1-6} y R^1 es alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} o alquénilo C_{1-6} .

Un compuesto de fórmula (XIV), donde R^3 es H o alquilo C_{1-6} , R^a es alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} o alquénilo C_{1-6} , se hace reaccionar con 1-metil-dibromoetano, con una base tal como carbonato de potasio, disolvente tal como DMF, a una temperatura de aproximadamente 20°C proporciona un compuesto de fórmula (XVb) donde R^3 es H o alquilo C_{1-6} y R^1 es alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} o alquénilo C_{1-6} .

Un compuesto de fórmula (XIV), donde R^3 es H o alquilo C_{1-6} , R^a es alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} o alquénilo C_{1-6} , se hace reaccionar con 2-bromopropanoato de etilo, con una base tal como carbonato de cesio, con un catalizador de transferencia de fase tal como TBAI, en un disolvente tal como DMF, a una temperatura de aproximadamente $40-60^\circ\text{C}$

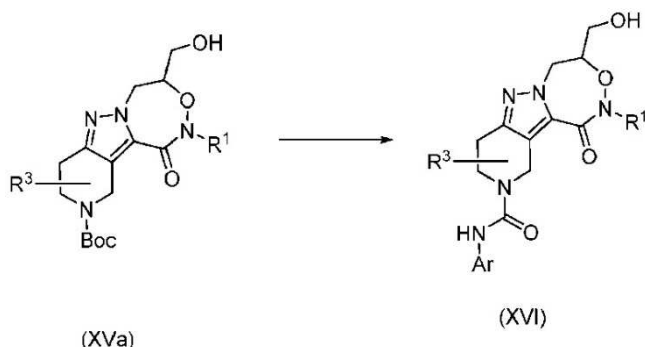
durante un periodo de 14-18 h proporciona un compuesto de fórmula (XVc) donde R^3 es H o alquilo C_{1-6} y R^1 es alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} o alquenilo C_{1-6} .

Un compuesto de fórmula (XIV), donde R^3 es H o alquilo C_{1-6} , R^a es alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} o alquenilo C_{1-6} , se hace reaccionar con 1-metil-dibromoetano, con una base tal como carbonato de cesio, con un catalizador de transferencia de fase tal como TBAI, disolvente tal como DMF, a una temperatura de aproximadamente 20°C proporciona un compuesto de fórmula (XVd) donde R^3 es H o alquilo C_{1-6} y R^1 es alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} o alquenilo C_{1-6} .

Un compuesto disponible comercialmente o sintéticamente accesible de fórmula (XIII), donde R^3 es H o alquilo C_{1-6} , se acopla con un compuesto de fórmula (XIIa), donde R^a es alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} o alquenilo C_{1-6} , y R^b es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con CO_2Me , en condiciones de acoplamiento a enlace amida para proporcionar un compuesto de fórmula (XIVa). Por ejemplo, un compuesto ácido de fórmula (XIII) se hace reaccionar con una amina de fórmula (XIa), en presencia de un agente deshidratante tal como HOBt/EDAC, CDI, PyBOP, HATU, HOAT, anhídrido propilfosfónico (T_3P), una base seleccionada de forma adecuada tal como DIPEA, TEA y similares, en un disolvente tal como tolueno, MeCN, EtOAc, DMF, THF, DCM o una mezcla de los mismos, para proporcionar un compuesto de fórmula (XIVa).

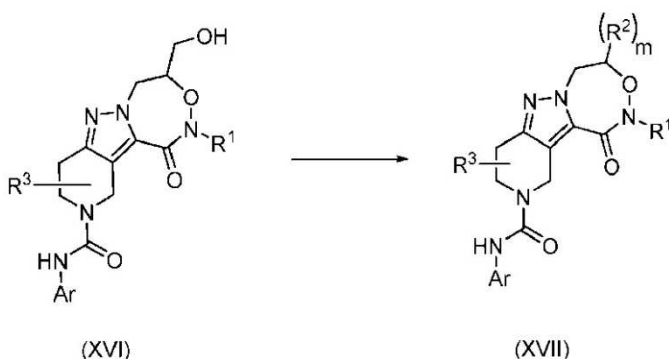
Un compuesto de fórmula (XIV), donde R^3 es H o alquilo C_{1-6} , R^a es alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} o alquenilo C_{1-6} , y R^b es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con CO_2Me se hace reaccionar con un trialquilfosfato tal como tributilfosfato, un agente de acoplamiento tal como DIAD, disolvente tal como THF, a una temperatura de aproximadamente reflujo proporciona un compuesto de fórmula (XVe) donde R^3 es H o alquilo C_{1-6} y R^1 es alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} o alquenilo C_{1-6} .

ESQUEMA 3



Según el esquema 3, un compuesto de fórmula (XVI) donde Ar es un anillo arilo opcionalmente sustituido, R^3 es H o alquilo C_{1-6} , y R^1 es alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} o alquenilo C_{1-6} , puede prepararse en dos etapas. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (XVa) se hace reaccionar con un ácido tal como TFA, en un disolvente tal como DCM, a una temperatura de alrededor de aproximadamente 15°C durante aproximadamente 30 minutos para proporcionar un compuesto de fórmula (XVI) donde el grupo Boc se ha eliminado. El producto resultante puede entonces hacerse reaccionar con un N-arilfenilcarbamato opcionalmente sustituido tal como (3-cloro-4-fluorofenil)carbamato de fenilo y una base tal como TEA en un disolvente tal como DCM para proporcionar un compuesto de fórmula (XVI) donde Ar es un anillo arilo opcionalmente sustituido.

ESQUEMA 4



Según el esquema 4, un compuesto de fórmula (XVI) donde Ar es un anillo arilo opcionalmente sustituido, R³ es H o alquilo C₁₋₆, y R¹ es alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ o alqueno C₁₋₆ se hace reaccionar con un reactivo de fluoración tal como DAST, en un disolvente tal como DCM para proporcionar un compuesto de fórmula (XVII) donde R² es CH₂F.

Un compuesto de fórmula (XVII) donde Ar es un anillo arilo opcionalmente sustituido, R³ es H o alquilo C₁₋₆, R¹ es alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ o alqueno C₁₋₆, R² es CH₂S-alquilo C₁₋₆, y m es 1 se preparó en dos etapas. Primero, un compuesto de fórmula (XVI) se acopló con un reactivo de sulfonación tal como MsCl, en presencia de una base tal como TEA, en un disolvente tal como DCM, a una temperatura de aproximadamente 25°C durante aproximadamente 2 h para proporcionar un compuesto de fórmula (XVII) donde R² es CH₂OMs y m es 1. Segundo, adición de un nucleófilo de sulfuro tal como metilsulfuro sódico, en un disolvente tal como DMF, a una temperatura de aproximadamente 15°C durante aproximadamente 16 h para proporcionar un compuesto de fórmula (XVII) donde R² es CH₂S-alquilo C₁₋₆, y m es 1.

Un compuesto de fórmula (XVII) donde Ar es un anillo arilo opcionalmente sustituido, R³ es H o alquilo C₁₋₆, R¹ es alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ o alqueno C₁₋₆, R² es CH₂S-alquilo C₁₋₆, y m es 1 se hace reaccionar con un oxidante tal como m-CPBA, en un disolvente tal como DCM, a una temperatura de aproximadamente 30°C durante aproximadamente 16 h para proporcionar un compuesto de fórmula (XVII) donde R² es CH₂S(O)-alquilo C₁₋₆ o CH₂SO₂-alquilo C₁₋₆ y m es 1.

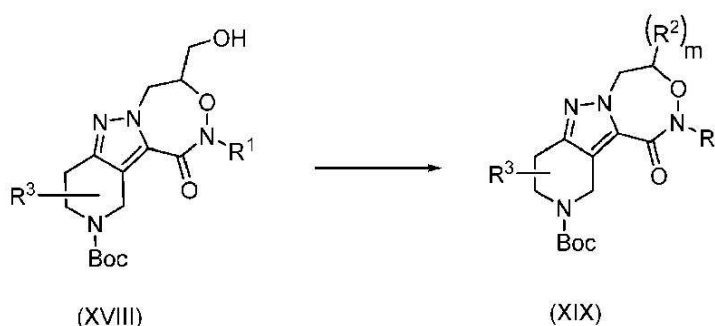
Un compuesto de fórmula (XVI) donde Ar es un anillo arilo opcionalmente sustituido, R³ es H o alquilo C₁₋₆, y R¹ es alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ o alqueno C₁₋₆ se hace reaccionar con NaOCN, con un ácido tal como TFA, en un disolvente tal como DCM, a una temperatura de aproximadamente 25°C durante aproximadamente 32 h para proporcionar un compuesto de fórmula (XVII) donde R² es CH₂O(O)NH₂.

Un compuesto de fórmula (XVII) donde Ar es un anillo arilo opcionalmente sustituido, R³ es H o alquilo C₁₋₆, R¹ es alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ o alqueno C₁₋₆, R² es COOH, y m es 1 se hace reaccionar con N(alquilo C₁₋₆)₀₋₂ tal como metilamina o dimetilamina, usando un agente de acoplamiento tal como HATU, con una base tal como DIPEA, en un disolvente tal como DMF para proporcionar un compuesto de fórmula (XVII) donde R² es C(O)N(alquilo C₁₋₆)₀₋₂ y m es 1.

Un compuesto de fórmula (XVII) donde Ar es un anillo arilo opcionalmente sustituido, R³ es H o alquilo C₁₋₆, R¹ es alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ o alqueno C₁₋₆, R² es lactama C₃₋₆, y m es 1 se prepara en 2 etapas. Primero, un compuesto de fórmula (XVII) donde R² es CH₂NH₂ se hace reaccionar con cloruro de haloalquilácido tal como ClCH₂CH₂CH₂C(O)Cl, con una base tal como TEA, en un disolvente tal como DCM para proporcionar un compuesto de fórmula (XVII) donde R² es CH₂NHC(O)CH₂CH₂CH₂Cl y m es 1. Segundo, se hace reaccionar con una base fuerte tal como NaH, en un disolvente tal como THF para proporcionar un compuesto de fórmula (XVII) R² es lactama C₃₋₆, y m es 1.

Un compuesto de fórmula (XVII) donde Ar es un anillo arilo opcionalmente sustituido, R³ es H o alquilo C₁₋₆, R¹ es alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ o alqueno C₁₋₆, R² es CH₂N₃, y m es 1 se hace reaccionar con una fosfina tal como trifenilfosfina, en un disolvente tal como THF, agua, o una mezcla de ambos para proporcionar un compuesto de fórmula (XVII) donde R² es CH₂NH₂.

ESQUEMA 5



Según el esquema 5, un compuesto de fórmula (XIX) donde R³ es H o alquilo C₁₋₆, R¹ es alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ o alqueno C₁₋₆, R² es CH₂N(alquilo C₁₋₆)₀₋₂ o C(O)N(alquilo C₁₋₆)₀₋₂, y m es 1 se prepara en dos etapas. Primero, un compuesto de fórmula (XVIII) se hace reaccionar con un reactivo de sulfonación tal como MsCl, con una base tal como TEA, en un disolvente tal como DCM para proporcionar un compuesto de fórmula (XIX) donde R² es CH₂OH. Segundo, se hace reaccionar con una amina tal como N(alquilo C₁₋₆)₀₋₂, con una base tal como carbonato de potasio, en un disolvente tal como DMF, a una temperatura de aproximadamente 80°C durante aproximadamente 24 h para proporcionar un compuesto de (XIX) donde R² es CH₂N(alquilo C₁₋₆)₀₋₂ o C(O)N(alquilo C₁₋₆)₀₋₂, y m es 1.

Un compuesto de fórmula (XVIII) donde R^3 es H o alquilo C_{1-6} , y R^1 es alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} o alquenoilo C_{1-6} se hace reaccionar con un haluro de alquilo C_{1-6} , haluro de alquenoilo C_{1-6} , triflato de haloalquilo C_{1-6} o halo-alquil C_{1-6} -cicloalquilo C_{1-6} tal como MeI, EtI, yoduro de n-propilo, bromuro de alilo, CHF_2CH_2OTf , CF_3CH_2OTf o c-PrCH₂Br con una base fuerte tal como NaH, en un disolvente tal como DMF para proporcionar un compuesto de fórmula (XIX) donde

R^2 es CH₂O-alquilo C_{1-6} , CH₂O-alquenoilo C_{1-6} , CH₂O-haloalquilo C_{1-6} o CH₂O-alquil C_{1-6} -cicloalquilo C_{1-6} .

Un compuesto de fórmula (XIX) donde R^3 es H o alquilo C_{1-6} , R^1 es alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} o alquenoilo C_{1-6} , R^2 es COO-alquilo C_{1-6} , y m es 1 se prepara en 2 etapas. Primero, un compuesto de fórmula (XVIII) se hace reaccionar con un oxidante tal como TPAP, un co-oxidante tal como NMO, en un disolvente tal como MeCN para proporcionar un compuesto de fórmula (XIX) donde R^2 es COOH. Segundo, se hace reaccionar con un haluro de alquilo C_{1-6} tal como MeI, con una base tal como carbonato de potasio, en un disolvente tal como MeCN para proporcionar un compuesto de (XIX) donde R^2 es COO-alquilo C_{1-6} , y m es 1.

Un compuesto de fórmula (XVIII) donde R^3 es H o alquilo C_{1-6} , y R^1 es alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} o alquenoilo C_{1-6} se hace reaccionar con un silano tal como TMSF₃, una sal de triflato tal como triflato de plata, una base tal como 2-fluoropiridina, un reactivo de desilación tal como fluoruro de potasio, un reactivo de fluoración tal como Selectfluor®, en un disolvente tal como acetato de etilo para proporcionar un compuesto de fórmula (XIX) donde R^2 es CH₂OCF₃ y m es 1.

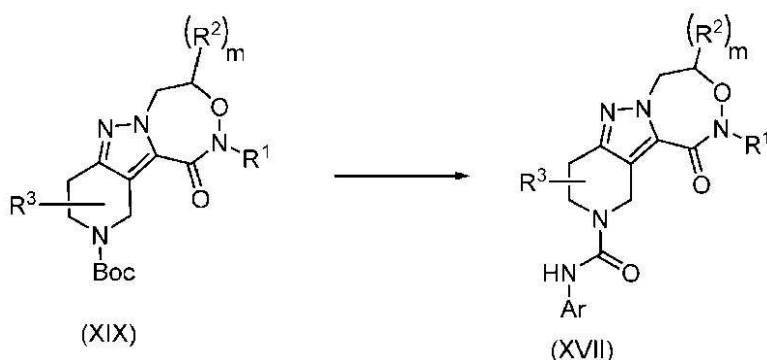
Un compuesto de fórmula (XIX) donde R^3 es H o alquilo C_{1-6} , R^1 es alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} o alquenoilo C_{1-6} , R^2 es CH₂OMs, y m es 1 se hace reaccionar con una amina tal como N(alquilo C_{1-6})₀₋₂ o N(haloalquilo C_{1-6})₀₋₂, una base tal como carbonato de potasio, en un disolvente tal como MeCN, a una temperatura de aproximadamente 80°C durante aproximadamente 16 h para proporcionar un compuesto de fórmula (XIX) donde R^2 es CH₂N(alquilo C_{1-6})₀₋₂ o N(haloalquilo C_{1-6})₀₋₂ y m es 1.

Un compuesto de fórmula (XIX) donde R^3 es H o alquilo C_{1-6} , R^1 es alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} o alquenoilo C_{1-6} , R^2 es COOH, y m es 1 se hace reaccionar con una amina tal como N(alquilo C_{1-6})₀₋₂, N(haloalquilo C_{1-6})₀₋₂ o N(alquil C_{1-6})(haloalquilo C_{1-6}), una base tal como 3-picolino, un reactivo de sulfonación tal como MsCl, en un disolvente tal como MeCN, a una temperatura de aproximadamente 0°C a 30°C durante aproximadamente 1 h para proporcionar un compuesto de fórmula (XIX) donde R^2 es C(O)N(alquilo C_{1-6})₀₋₂, C(O)N(haloalquilo C_{1-6})₀₋₂, o C(O)N(alquil C_{1-6})(haloalquilo C_{1-6}) y m es 1.

Un compuesto de fórmula (XIX) donde R^3 es H o alquilo C_{1-6} , R^1 es alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} o alquenoilo C_{1-6} , R^2 es CH₂NHC(O)alquilo C_{1-6} , y m es 1 se prepara en tres etapas. Primera, un compuesto de fórmula (XIX) donde R^2 es CH₂OMs y m es 1 se hace reaccionar con una azida nucleófila tal como azida sódica, en un disolvente tal como DMF, a una temperatura de aproximadamente 70°C durante aproximadamente 16 h para proporcionar un compuesto de fórmula (XIX) donde R^2 es CH₂N₃. Segunda, se hace reaccionar con una fosfina tal como trifenilfosfina, en un disolvente tal como THF, agua, o una mezcla de ambos para proporcionar un compuesto de fórmula (XIX) donde R^2 es CH₂NH₂. Tercera, se hace reaccionar con un anhídrido de alquilo C_{1-6} tal como anhídrido acético, una base tal como TEA, en un disolvente tal como DCM para proporcionar un compuesto de fórmula (XIX) donde R^2 es CH₂NHC(O)-alquilo C_{1-6} .

Un compuesto de fórmula (XIX) donde R^3 es H o alquilo C_{1-6} , R^1 es alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} o alquenoilo C_{1-6} , R^2 es CH₂NH₂, y m es 1 se hace reaccionar con un alquil C_{1-6} -SO₂-haluro tal como MsCl, una base tal como TEA, en un disolvente tal como DCM para proporcionar un compuesto de fórmula (XIX) donde R^2 es CH₂NH(SO₂-alquilo C_{1-6}), y m es 1.

ESQUEMA 6



Método A:

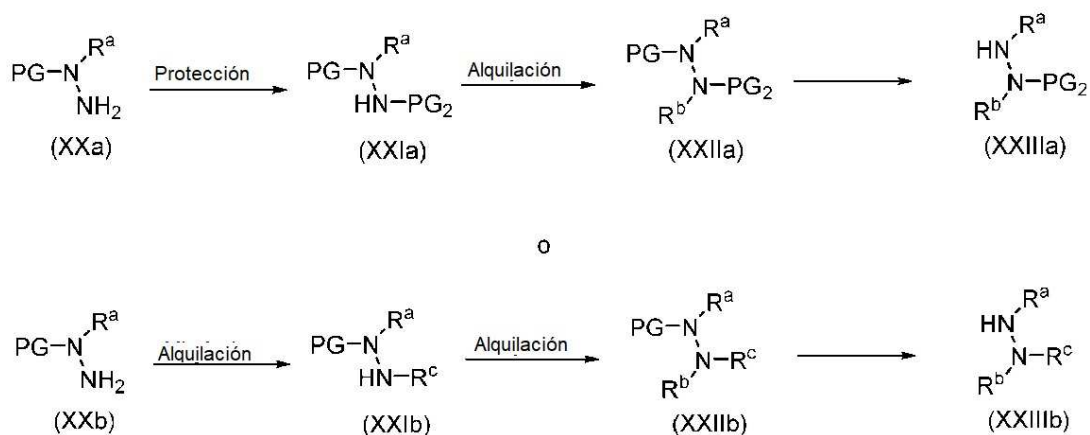
Según el esquema 6, un compuesto de fórmula (XVII) donde Ar es un anillo arilo opcionalmente sustituido, R^3 es H o alquilo C_{1-6} , R^1 es alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} o alquenoilo C_{1-6} , R^2 es como se describe en cualquiera de los ejemplos

anteriores, y m es 1 se prepara en 2 etapas. Primera, un compuesto de fórmula (XIX) se hace reaccionar con un ácido tal como TFA, en un disolvente tal como DCM, a una temperatura de alrededor de aproximadamente 15°C durante aproximadamente 30 min para proporcionar un compuesto de fórmula (XIX) donde el Boc se ha eliminado. Segunda, adición de un reactivo útil para formar un isocianato tal como trifosgeno, una arilamina opcionalmente sustituida tal como analina, una base tal como TEA, en un disolvente tal como DCM, a una temperatura de alrededor de aproximadamente 25°C durante aproximadamente 15 min para proporcionar un compuesto de fórmula (XVII) donde Ar es un anillo arilo opcionalmente sustituido.

Método B:

Un compuesto de fórmula (XVII) donde Ar es un anillo arilo opcionalmente sustituido, R³ es H o alquilo C₁₋₆, R¹ es alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ o alqueno C₁₋₆, R² es como se describe en cualquiera de los ejemplos anteriores, y m es 1 se prepara en 2 etapas. Primera, un compuesto de fórmula (XIX) se hace reaccionar con un ácido tal como TFA, en un disolvente tal como DCM, a una temperatura de alrededor de aproximadamente 15°C durante aproximadamente 30 min para proporcionar un compuesto de fórmula (XIX) donde el Boc se ha eliminado. Segunda, se añade un N-arilfenilcarbamato opcionalmente sustituido tal como (3-cloro-4-fluorofenil)carbamato de fenilo, como base tal como TEA, en un disolvente tal como DCM para proporcionar un compuesto de fórmula (XVII) donde Ar es un anillo arilo opcionalmente sustituido.

ESQUEMA 7



Según el esquema 7, un compuesto disponible comercialmente o sintéticamente accesible de fórmula (XXa), donde R^a es alquilo C₁₋₆, y PG es un grupo protector de nitrógeno adecuado tal como BOC, Bn y similares, está protegido con un grupo protector de nitrógeno adecuado tal como carboxibencilo (Cbz) y similares, para proporcionar un compuesto de fórmula (XXIa), donde PG₂ es un grupo protector de nitrógeno adecuado tal como carboxibencilo (Cbz) y similares.

Un compuesto de fórmula (XXIIa), donde R^a es alquilo C₁₋₆, PG es un grupo protector de nitrógeno adecuado tal como BOC, Bn y similares, PG₂ es un grupo protector de nitrógeno adecuado tal como carboxibencilo (Cbz) y similares y R^b es CH₂CH₂OH se prepara en dos etapas a partir de (XXIa). Primera, (XXIa) se alquila en condiciones conocidas por un experto en la técnica, por ejemplo, reacción con o sin una base tal como NaH, Cs₂CO₃, K₂CO₃ y similares, en un disolvente adecuado tal como THF, DMF y similares, con un agente alquilante tal como acetato de 1-bromo-metilo y similares, para proporcionar un compuesto de fórmula (XXIIa) donde R^b es CH₂(O)OMe. Segunda, reducción en condiciones conocidas por un experto en la técnica, por ejemplo, reducción usando borohidruro de litio y similares, en un disolvente adecuado tal como THF, y similares para proporcionar un compuesto de fórmula (XXIIa), donde R^a es alquilo C₁₋₆, PG es un grupo protector de nitrógeno adecuado tal como BOC, Bn y similares, PG₂ es un grupo protector de nitrógeno adecuado tal como carboxibencilo (Cbz) y similares, y R^b es CH₂CH₂OH.

Un compuesto disponible comercialmente o sintéticamente accesible de fórmula (XXb), donde R^a es alquilo C₁₋₆, y PG es un grupo protector de nitrógeno adecuado tal como BOC, Bn y similares, se alquila en condiciones conocidas por un experto en la técnica, por ejemplo, reacción con o sin una base tal como diisopropiletilamina, NaH, Cs₂CO₃, K₂CO₃ y similares, en un disolvente adecuado tal como THF, DMF y similares, con un agente alquilante tal como (2-bromoetoxi)(terc-butil)dimetilsilano y similares, para proporcionar un compuesto de fórmula (XXIb), donde R^c es CH₂CH₂OTBS y similares.

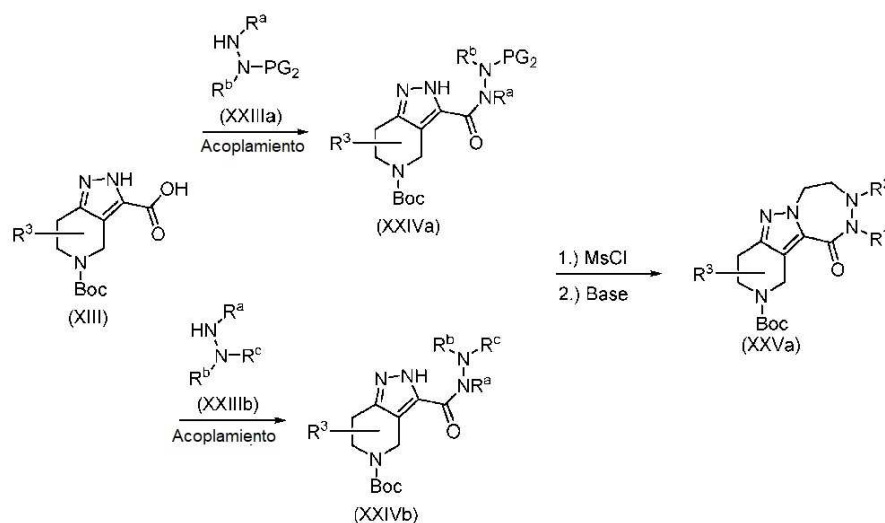
Un compuesto de fórmula (XXIIb), donde R^a es alquilo C₁₋₆, PG es un grupo protector de nitrógeno adecuado tal como BOC, Bn y similares, R^b es Me o CH₂CH=CH₂, y R^c es un CH₂CH₂OH y similares, se prepara en dos etapas. Primera, la alquilación en condiciones conocidas por un experto en la técnica, por ejemplo, reacción con o sin una base tal como diisopropiletilamina, NaH, Cs₂CO₃, K₂CO₃ y similares, en un disolvente adecuado tal como THF, DMF y similares, con un agente alquilante tal como bromuro de alilo, yoduro de metilo y similares, para proporcionar un compuesto de

fórmula (XXIIb) donde R^b es Me o $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$. Segunda, desprotección en condiciones conocidas por un experto de la técnica, por ejemplo, desprotección usando ácido clorhídrico, y similares, en un disolvente adecuado tal como acetato de etilo, y similares para proporcionar un compuesto de fórmula (XXIIb), donde R^a es alquilo C_{1-6} , PG es un grupo protector de nitrógeno adecuado tal como BOC, Bn y similares, R^c es $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ y R^b es Me o $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$.

- 5 La desprotección del grupo protector de nitrógeno, empleando condiciones conocidas por un experto en la técnica proporciona un compuesto de fórmula (XXIIIa) y (XXIIIb). Por ejemplo, el grupo protector BOC se elimina con ácido tal como TFA, HCl y similares, en un disolvente adecuado tal como DCM y similares.

Cualquiera de las etapas de alquilación anteriores es opcional. En ausencia de alquilación, se entiende que un protón está en el sitio de R^b o R^c .

ESQUEMA 8



Según el esquema 8, un compuesto comercialmente disponible o sintéticamente accesible de fórmula (XIII), donde R^3 es H o alquilo C_{1-6} , está acoplado con un compuesto de fórmula (XXIIIa), donde R^a es alquilo C_{1-6} , PG₂ es un grupo protector de nitrógeno adecuado tal como carboxibencilo (Cbz) y similares, y R^b es 2-etanol, en condiciones de acoplamiento a enlace amida para proporcionar un compuesto de fórmula (XXIVa). Por ejemplo, un compuesto ácido de fórmula (XIII) se hace reaccionar con una amina de fórmula (XXIIIa), en presencia de un agente deshidratante tal como HOBt/EDAC, CDI, PyBOP, HATU, HOAT, anhídrido propilfosfónico (T₃P), una base seleccionada de forma adecuada tal como DIPEA, TEA y similares, en un disolvente tal como tolueno, MeCN, EtOAc, DMF, THF, DCM o una mezcla de los mismos, para proporcionar un compuesto de fórmula (XXIVa).

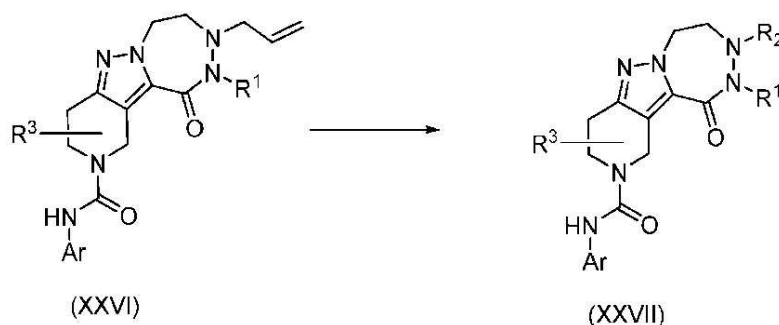
Un compuesto disponible comercialmente o sintéticamente accesible de fórmula (XIII), donde R^3 es H o alquilo C_{1-6} , se acopla con un compuesto de fórmula (XXIIIb), donde R^a es alquilo C_{1-6} , R^c es $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ y R^b es Me o $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, en condiciones de acoplamiento a enlace amida para proporcionar un compuesto de fórmula (XXIVb). Por ejemplo, un compuesto ácido de fórmula (XIII) se hace reaccionar con una amina de fórmula (XXIIIb), en presencia de un agente deshidratante tal como HOBt/EDAC, CDI, PyBOP, HATU, HOAT, anhídrido propilfosfónico (T₃P), una base seleccionada de forma adecuada tal como DIPEA, TEA y similares, en un disolvente tal como tolueno, MeCN, EtOAc, DMF, THF, DCM o una mezcla de los mismos, para proporcionar un compuesto de fórmula (XXIVb).

Un compuesto de fórmula (XXIVa), donde R^3 es H o alquilo C_{1-6} , donde R^a es alquilo C_{1-6} , PG₂ es un grupo protector de nitrógeno adecuado tal como carboxibencilo (Cbz) y similares, y R^b es 2-etanol, se hace reaccionar con MsCl, con una base tal como trietilamina, en un disolvente tal como DCM, para proporcionar un compuesto de fórmula (XXVa) donde R^3 es H o alquilo C_{1-6} y R^1 es alquilo C_{1-6} , y R^2 es un grupo protector de nitrógeno adecuado tal como carboxibencilo (Cbz).

Un compuesto de fórmula (XXIVb), donde R^3 es H o alquilo C_{1-6} , donde R^a es alquilo C_{1-6} , R^c es $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ y R^b es Me o $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, se hace reaccionar con MsCl, con una base tal como trietilamina, en un disolvente tal como DCM, para proporcionar un compuesto de fórmula (XXVa) donde R^3 es H o alquilo C_{1-6} y R^1 es alquilo C_{1-6} , y R^2 es Me o $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$.

La desprotección del grupo protector de nitrógeno, empleando condiciones conocidas por un experto en la técnica proporciona un compuesto de fórmula (XXVa) donde R^2 es H. Por ejemplo, el grupo protector Cbz se elimina con hidrógeno y paladio sobre carbono, y similares, en un disolvente adecuado tal como MeOH, y similares.

ESQUEMA 9

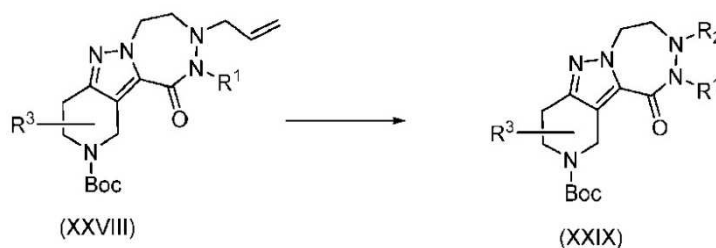


Según el esquema 9, un compuesto de fórmula (XXVI) donde Ar es un anillo arilo opcionalmente sustituido, R³ es H o alquilo C₁₋₆, y R¹ es alquilo C₁₋₆, se hace reaccionar con un reactivo reductor tal como hidrógeno y paladio sobre carbono, en un disolvente tal como MeOH para proporcionar un compuesto de fórmula (XXVII) donde R² es CH₂CH₂CH₃.

Un compuesto de fórmula (XXVII) donde Ar es un anillo arilo opcionalmente sustituido, R³ es H o alquilo C₁₋₆, R¹ es alquilo C₁₋₆, y R² es CH₂CH₂OH, se preparó en dos etapas. Primera, un compuesto de fórmula (XXVI) se oxidó con un reactivo tal como OsO₄, en presencia de NaIO₄, en un disolvente tal como mezcla de THF y agua, para proporcionar un compuesto de fórmula (XXVII) donde R² es CH₂CH=O. Segunda, adición de un reactivo reductor tal como borohidruro sódico, en un disolvente tal como una mezcla de THF y etanol, para proporcionar un compuesto de fórmula (XXVII) donde R² es CH₂CH₂OH.

Un compuesto de fórmula (XXVII) donde Ar es un anillo arilo opcionalmente sustituido, R³ es H o alquilo C₁₋₆, R¹ es alquilo C₁₋₆, y R² es CH₂CHF₂, se preparó en dos etapas. Primera, un compuesto de fórmula (XXVI) se oxidó con un reactivo tal como OsO₄, en presencia de NaIO₄, en un disolvente tal como mezcla de THF y agua, para proporcionar un compuesto de fórmula (XXVII) donde R² es CH₂CH=O. Segunda, adición de un agente de fluoración tal como DAST, en un disolvente tal como DCM, para proporcionar un compuesto de fórmula (XXVII) donde R² es CH₂CHF₂.

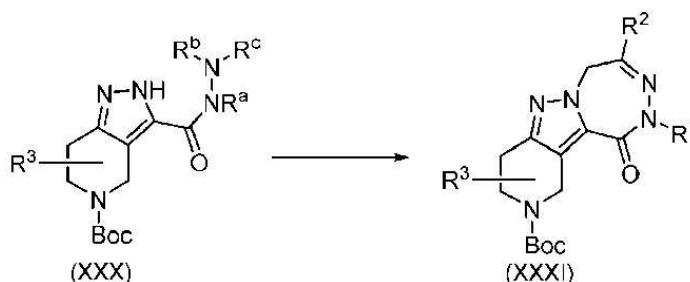
ESQUEMA 10



Según el esquema 9, un compuesto de fórmula (XXVIII) donde R³ es H o alquilo C₁₋₆, y R¹ es alquilo C₁₋₆, se hace reaccionar en condiciones de hidrobioración, usando reactivos tales como BH₃-DMS, en un disolvente tal como THF, seguido por una base tal como hidróxido sódico, y un oxidante tal como peróxido de hidrógeno para proporcionar un compuesto de fórmula (XXIX) donde R² es CH₂CH₂CH₂OH.

Un compuesto de fórmula (XXVIII) donde R³ es H o alquilo C₁₋₆, y R¹ es alquilo C₁₋₆, se hace reaccionar en condiciones de hidrobioración, usando reactivos tales como BH₃-DMS, en un disolvente tal como THF, seguido por una base tal como hidróxido sódico, y un oxidante tal como peróxido de hidrógeno para proporcionar un compuesto de fórmula (XXIX) donde R² es CH₂CHOHCH₃.

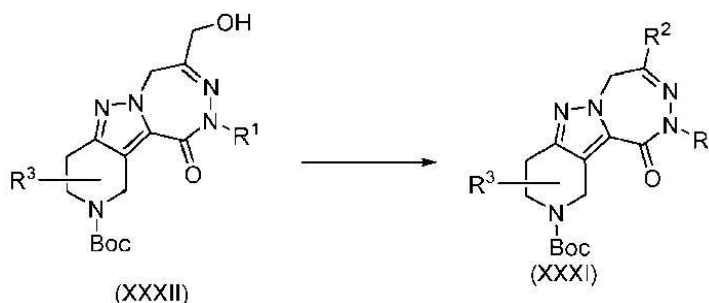
ESQUEMA 11



Un compuesto de fórmula (XXXI) donde R^3 es H o alquilo C_{1-6} , R^1 es alquilo C_{1-6} , y R^2 es CH_2OH , se preparó en tres etapas. Primera, un compuesto de fórmula (XXX) se acopló con un reactivo tal como acetato de 3-cloro-2-oxopropilo, en presencia de un ácido adecuado tal como ácido p-toluensulfónico, en un disolvente tal como DCM. Segunda, adición de un reactivo tal como MsCl, en presencia de una base adecuada tal como piridina, en un disolvente tal como DCM. Tercera, adición de una base adecuada tal como hidruro sódico, en un disolvente tal como THF, para proporcionar un compuesto de fórmula (XXXI) donde R^3 es H o alquilo C_{1-6} , R^1 es alquilo C_{1-6} , y R^2 es CH_2OH .

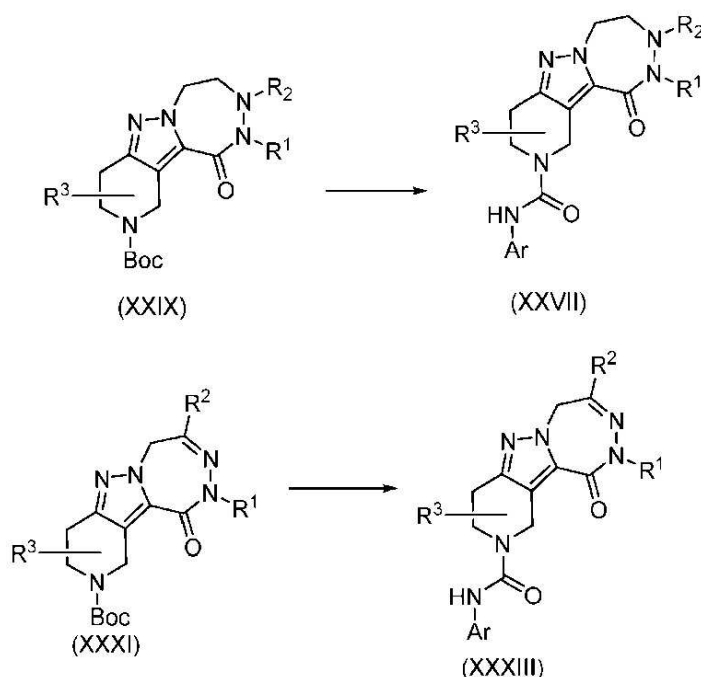
Un compuesto de fórmula (XXXI) donde R^3 es H o alquilo C_{1-6} , R^1 es alquilo C_{1-6} , y R^2 es Me, se preparó en tres etapas. Primera, un compuesto de fórmula (XXX) se acopló con un reactivo tal como 1-hidroxipropán-2-ona, en presencia de un ácido adecuado tal como ácido p-toluensulfónico, en un disolvente tal como DCM. Segunda, la adición de un reactivo tal como MsCl, en presencia de una base adecuada tal como piridina, en un disolvente tal como DCM. Tercera, adición de una base adecuada tal como hidruro sódico, en un disolvente tal como THF, para proporcionar un compuesto de fórmula (XXXI) donde R^3 es H o alquilo C_{1-6} , R^1 es alquilo C_{1-6} y R^2 es Me.

ESQUEMA 12



Un compuesto de fórmula (XXXI) donde R^3 es H o alquilo C_{1-6} , R^1 es alquilo C_{1-6} , y R^2 es $CH(Et)OH$, $CH(Me)OH$ o $CH(cPr)OH$ se preparó en dos etapas. Primera, un compuesto de fórmula (XXXII) se oxidó con un reactivo tal como DMP, en un disolvente tal como DCM. Segunda, adición de un reactivo de Grignard tal como $EtMgBr$, $MeMgBr$ o $cPrMgBr$, en un disolvente tal como THF para proporcionar un compuesto de fórmula (XXXI) donde R^3 es H o alquilo C_{1-6} , R^1 es alquilo C_{1-6} , y R^2 es $CH(Et)OH$, $CH(Me)OH$ o $CH(cPr)OH$.

ESQUEMA 13



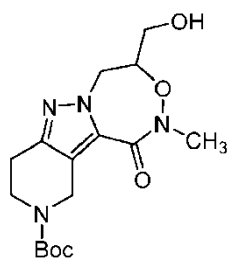
Método A:

Según el esquema 13, un compuesto de fórmula (XXXIII) o fórmula (XXVII) donde Ar es un anillo arilo opcionalmente sustituido, R³ es H o alquilo C₁₋₆, R¹ es alquilo C₁₋₆ y R² es como se describe en cualquiera de los ejemplos anteriores se prepara en 2 etapas. Primera, un compuesto de fórmula (XXXI) o fórmula (XXIX) se hace reaccionar con un ácido tal como TFA, en un disolvente tal como DCM, a una temperatura de alrededor de aproximadamente 15°C durante aproximadamente 30 min para proporcionar un compuesto de fórmula (XXXI) o fórmula (XXIX) donde el Boc se ha eliminado. Segunda, añadir un reactivo útil para formar un isocianato tal como trifosgeno, una arilamina opcionalmente sustituida tal como analina, una base tal como TEA, en un disolvente tal como DCM, a una temperatura de alrededor de aproximadamente 25°C durante aproximadamente 15 min para proporcionar un compuesto de fórmula (XXXIII) o fórmula (XXVII) donde Ar es un anillo arilo opcionalmente sustituido.

Método B:

Un compuesto de fórmula (XXXIII) o fórmula (XXVII) donde Ar es un anillo arilo opcionalmente sustituido, R³ es H o alquilo C₁₋₆, R¹ es alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ o alqueno C₁₋₆, R² es como se describe en cualquiera de los ejemplos anteriores, y m es 1 se prepara en 2 etapas. Primera, un compuesto de fórmula (XXXI) o fórmula (XXIX) se hace reaccionar con un ácido tal como TFA, en un disolvente tal como DCM, a una temperatura de alrededor de aproximadamente 15°C durante aproximadamente 30 min para proporcionar un compuesto de fórmula (XXXI) o fórmula (XXIX) donde el Boc se ha eliminado. Segunda, adición de un N-arilfenilcarbamato opcionalmente sustituido tal como (3-cloro-4-fluorofenil)carbamato de fenilo, como base tal como TEA, en un disolvente tal como DCM para proporcionar un compuesto de fórmula (XXXIII) o fórmula (XXVII) donde Ar es un anillo arilo opcionalmente sustituido.

Intermedio 1. 4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxilato de terc-butilo



Etapa 1. Preparación de 3-(2-etoxi-2-oxoacetil)-4-oxo-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo. Se añadió a LiHMDS (1 M, 652,44 mL, 1,30 eq) una disolución de 4-oxopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (100,00 g, 501,88 mmoles, 1,00 eq) en THF (1,00 L) se añadió en gotas a -78°C en N₂. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 30 minutos en N₂. Se añadió oxalato de dietilo (95,35 g, 652,44 mmoles, 1,30 eq) en gotas. Después de la adición, la mezcla de reacción se calentó a 15°C durante un periodo de 30 minutos y se agitó a 15°C durante otras 2 horas. TLC mostró que la reacción se completó. La reacción se desactivó con NH₄Cl acuoso saturado (1,5 L) y después se neutralizó con ácido clorhídrico diluido, la fase acuosa se extrajo con EtOAc (800 mL*3). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (165,00 g, en bruto) como un aceite amarillo y se usó directamente para la siguiente etapa.

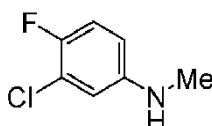
Etapa 2. Preparación de 5-terc-butil-3-etil 1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridina-3,5-dicarboxilato. Una mezcla de 3-(2-etoxi-2-oxo-acetil)-4-oxo-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (165,00 g, 551,25 mmoles, 1,00 eq) y NH₂NH₂.H₂O (35,71 g, 606,37 mmoles, 1,10 eq) en AcOH (1,00 L) se desgasificó y se purgó con N₂ por 3 veces. Después la mezcla se agitó a 80°C durante 1 hora en atmósfera N₂. TLC y LCMS mostraron que la reacción estaba completa. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc (800 mL) y se lavó con Na₂CO₃ (1 N, 1,2 L). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (800 mL*2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (1L*2), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (130,00 g, 440,19 mmoles, 79,85% de rendimiento) como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ = 4,57 - 4,65 (m, 2 H), 4,36 (d, J = 7,03 Hz, 2 H), 3,67 - 3,74 (m, 2 H), 2,75 (t, J = 5,65 Hz, 2 H), 1,49 (s, 9 H), 1,36 - 1,40 (m, 3 H). LCMS: 296 [M+1]

Etapa 3. Preparación de 3-[hidroxi(metil)carbamoil]-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo. Se añadió metal sodio (7,78 g, 338,60 mmoles, 8,02 mL, 10,00 eq) a MeOH (100,00 mL) en una porción a 0°C, y la mezcla se agitó a 15°C durante 0,5 hr en N₂. Después se añadió N-metilhidroxilamina (8,48 g, 101,58 mmoles, 3,00 eq, HCl) a la mezcla y la mezcla se agitó a 15°C durante 0,5 hr en N₂. Entonces se añadió 5-terc-butil 3-etil 1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridina-3,5-dicarboxilato (10,00 g, 33,86 mmoles, 1,00 eq), la mezcla se agitó a 70°C durante 16 hr en atmósfera de N₂. TLC mostró que el material de partida se consumió completamente y se detectó un nuevo punto principalmente. La mezcla se vertió en hielo-agua (300 mL) y se agitó a 5 min. Después la mezcla se concentró al vacío para dar el residuo. El pH de la fase acuosa se ajustó a alrededor de 6 con ácido clorhídrico diluido (1 N) y se extrajo con acetato de etilo (100 mL*3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (300 mL), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (8,00 g, 27,00 mmoles, 79,73% de rendimiento) como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ = 4,62 (s a, 2 H) 3,70 (t, J = 5,52 Hz, 2 H) 3,31 - 3,58 (m, 3 H) 2,74 (s, 2 H) 1,48 (s, 9 H). LCMS: 297 [M+1]

Etapa 4. Preparación de 4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxilato de terc-butilo. Una mezcla de 3-[hidroxi(metil)carbamoil]-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (8,00 g, 27,00 mmoles, 1,00 eq), 3-bromooxetano (4,07 g, 29,70 mmoles, 1,1 eq), TBAI (997,22 mg, 2,70 mmoles, 0,10 eq) y Cs₂CO₃ (13,19 g, 40,50 mmoles, 1,50 eq) en DMF (80,00 mL) se desgasificó y se purgó con N₂ por 3 veces, y después la mezcla se agitó a 70°C durante 3 hr en atmósfera de N₂. TLC mostró que el material de partida se consumió completamente, el producto deseado fue el principal. La mezcla se vertió en agua (200 mL) y se agitó durante 5 min. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 mL*3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (300 mL*2), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo = 100/1 a 1/2) para dar el compuesto del título (4,50 g, 12,39 mmoles, 45,88% de rendimiento, 97% de pureza) como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ = 4,62 (s a, 2 H) 4,53 (s a, 2 H) 4,32 - 4,42 (m, 1 H) 3,57 - 3,88 (m, 4 H) 3,29 (s a, 3 H) 2,68 - 2,79 (m, 2 H) 1,41 - 1,53 (m, 9 H). LCMS: 353 [M+1].

El racemato de 4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxilato de terc-butilo (2,6 g) se separó por SFC para obtener ambos enantiómeros E1 (1,2 g, el primer pico) y E2 (1,3 g, el segundo) (condición de separación por SFC: columna: Chiralpak AD-3 100x4,6 mm de I.D., 3 um, fase móvil: metanol (0,05% de DEA) en CO₂ de 5% a 40%. Caudal: 3 mL/min, Longitud de onda: 220 nm). Cada uno de los enantiómeros se usó de forma separada para preparar los objetivos de urea con las dos etapas secuenciales de protección Boc y la formación de urea.

Intermedio 2. 3-Cloro-4-fluoro-N-metil-anilina



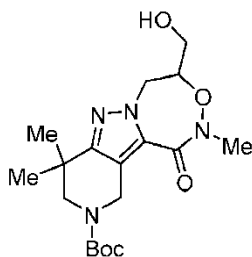
Etapa 1. Preparación de N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)carbamato de terc-butilo. A una mezcla de 3-cloro-4-fluoro-anilina (1,00 g, 6,87 mmoles, 1,00 eq) y (Boc)₂O (3,00 g, 13,74 mmoles, 3,16 mL, 2,00 eq) en H₂O (10,00 mL) se añadió TEA (2,09 g, 20,61 mmoles, 2,86 mL, 3,00 eq) en gotas a 15°C en N₂. La mezcla se agitó a 10-20°C durante 3 h. LCMS mostró que el 3,6% del material de partida permaneció y se generó el 93,2% de producto deseado. La mezcla de reacción se extrajo con DCM (10 mL*2). La fase orgánica combinada se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se enjuagó con PE (2 mL). El sólido se recogió por filtración, y se secó a alto vacío para

dar el compuesto del título (1,10 g, 4,48 mmoles, 65,21% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,59 (s, 1H), 7,60 - 7,81 (m, 1H), 7,23 - 7,44 (m, 2H), 3,33 (s, 2H), 2,37 - 2,60 (m, 11H), 1,47 (s, 9H).

Etapa 2. Preparación de N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-N-metil-carbamato de terc-butilo. A una mezcla de N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)carbamato de terc-butilo (600,00 mg, 2,44 mmoles, 1,00 eq) en DMF (5,00 mL) se añadió NaH (195,38 mg, 4,88 mmoles, 60% de pureza, 2,00 eq) a 0-5°C en N₂. La mezcla resultante se agitó a 20°C durante 1 hr. Después se añadió CH₃I (1,04 g, 7,32 mmoles, 455,70 µL, 3,00 eq) en gotas a 15-20°C. La mezcla resultante se agitó durante 2 hr. LCMS mostró el material de partida consumido y el 98,55% de producto deseado formado. La mezcla se vertió en agua (20 mL), y se extrajo con EtOAc (3*5 mL). La fase orgánica combinada se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (500,00 mg, 1,93 mmoles, 78,91% de rendimiento) como aceite amarillo, que se usó directamente en la siguiente etapa. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,30 (dd, J = 2,01, 6,53 Hz, 1 H), 7,26 (s, 1 H), 7,04 - 7,14 (m, 2 H), 3,22 (s, 3 H), 1,39 - 1,52 (m, 9 H)

Etapa 3. Preparación de 3-cloro-4-fluoro-N-metil-anilina. A una disolución de HCl en dioxano (4 M, 5,00 mL, 11,56 eq), se añadió N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-N-metil-carbamato de terc-butilo (450,00 mg, 1,73 mmoles, 1,00 eq) por debajo de 0°C. La mezcla resultante se agitó a 0-5°C durante 1 h, después de calentó de forma natural a 15-20°C y se agitó a 15-20°C durante 2 hr. LCMS mostró que el material de partida se consumió y se formó el 98% de producto deseado. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (240,00 mg, 1,22 mmoles, 70,76% de rendimiento, HCl) como sólido blanco que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Intermedio 3. 4-(hidroximetil)-2,8,8-trimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxilato de terc-butilo.



Etapa 1. Preparación de terc-butil-5-(2-etoxi-2-oxo-acetil)-3,3-dimetil-4-oxo-piperidina-1-carboxilato. A LiHMDS (1 M, 5,72 mL, 1,30 eq) se añadió una disolución de 3,3-dimetil-4-oxo-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,00 g, 4,40 mmoles, 1,00 eq) en THF (10,00 mL) a -78°C en N₂. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 30 minutos. Se añadió en gotas oxalato de dietilo (835,82 mg, 5,72 mmoles, 781,14 µL, 1,30 eq). Después de la adición, la mezcla de reacción se calentó a 15°C y se agitó durante otras 2 horas. TLC indicó que el material de partida se consumió completamente, y se detectó un nuevo punto principal con mayor polaridad. La reacción se desactivó con HCl diluido (1N, 40 mL) y después se extrajo con EtOAc (100 mL*3). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (1,00 g, en bruto) como aceite amarillo. El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación.

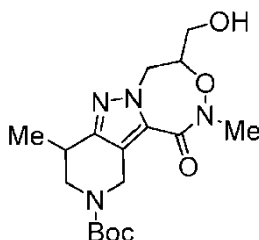
Etapa 2. Preparación de 5-(terc-butil) 3-etil 7,7-dimetil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,5-dicarboxilato. A una disolución de 5-(2-etoxi-2-oxo-acetil)-3,3-dimetil-4-oxo-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (800,00 mg, 2,44 mmoles, 1,00 eq) en EtOH (10,00 mL) se añadió NH₂NH₂·H₂O (143,70 mg, 2,44 mmoles, 139,51 µL, 85% de pureza, 1,00 eq). La mezcla de reacción se agitó a 15°C durante 2 horas. TLC indicó que el material de partida se consumió completamente, y se detectó un nuevo punto principal con mayor polaridad. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (150 mL) y se lavó con agua (80 mL*2), la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (760,00 mg, 2,23 mmoles, 91,50% de rendimiento, 95% de pureza) como sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ = 4,61 (s, 2 H) 4,33 - 4,38 (c, J = 7,11 Hz, 2 H) 3,44 (s, 2 H) 1,49 (s, 9 H) 1,37 - 1,40 (t, J = 7,09 Hz, 3 H) 1,28 (s, 6 H). LCMS: 324 [M+1].

Etapa 3. Preparación de ácido 5-terc-butoxicarbonil-7,7-dimetil-4,6-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3-carboxílico. A una disolución de 5-(terc-butil) 3-etil 7,7-dimetil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,5-dicarboxilato (900,00 mg, 2,28 mmoles, 1,00 eq) en THF (10,00 mL) se añadió una disolución de NaOH (222,64 mg, 5,57 mmoles, 2,00 eq) en H₂O (2,00 mL), la mezcla de reacción se calentó a 50°C y se agitó a 50°C durante 5 horas. TLC mostró que la reacción se completó. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a alrededor de 6 añadiendo ácido clorhídrico diluido (2N, 10 mL), después se extrajo con EtOAc (100 mL*4) y agua (20 mL), la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (780,00 mg, 2,59 mmoles, 93,10% de rendimiento, 98% de pureza) como sólido blanco. El producto se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. LCMS: 296 [M+1].

Etapa 4. Preparación de 3-[hidroxi(metil)carbamoil]-7,7-dimetil-4,6-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo. A una mezcla de ácido 5-terc-butoxicarbonil-7,7-dimetil-4,6-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3-carboxílico (200,00 mg, 677,21 μ moles, 1,00 eq) en THF (5,00 mL) se añadió T₃P (1,72 g, 2,71 mmoles, 1,61 mL, 50% de pureza, 4,00 eq) y TEA (342,63 mg, 3,39 mmoles, 469,36 μ L, 5,00 eq), seguido por N-metilhidroxilamina (113,12 mg, 1,35 mmoles, 2,00 eq, HCl), la mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 16 horas. LCMS mostró que el material de partida se consumió completamente y se detectó un pico principal con MS deseada. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (80 mL) y se lavó con agua (50 mL*2), la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (70,00 mg, 215,80 μ mol, 31,87% de rendimiento) como sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 4,64 (s, 2 H) 3,39 (s a, 5 H) 1,47 (s, 9 H) 1,27 (s, 6 H). LCMS: 269 [M+1-56].

Etapa 5. Preparación de 4-(hidroximetil)-2,8,8-trimetil-1-oxo-1,2,4,5,8,9-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(11H)-carboxilato de terc-butilo. A una mezcla de 3-[hidroxi(metil)carbamoil]-7,7-dimetil-4,6-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (70,00 mg, 215,80 μ moles, 1,00 eq) y 3-bromooxetano (35,47 mg, 258,96 μ moles, 1,20 eq) en DMF (2,00 mL) se añadió Cs₂CO₃ (105,47 mg, 323,70 μ moles, 1,50 eq) y TBAI (7,97 mg, 21,58 μ moles, 0,10 eq), la mezcla de reacción se calentó a 75°C y se agitó a 75°C durante 3 horas. LCMS mostró que el 50% del material de partida permaneció. La mezcla de reacción se agitó a 75°C durante otras 3 horas. LCMS mostró que el material de partida se consumió completamente y se detectó un pico principal con MS deseada. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 mL) y se lavó con agua (50 mL*3), la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (53,00 mg, en bruto) como aceite amarillo. El producto se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. LCMS: 381 [M+1].

Intermedio 4. 4-(hidroximetil)-2,8-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxilato de terc-butilo



Etapa 1. Preparación de 3-metil-4-oxo-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo. A una disolución de 1-bencil-3-metil-piperidin-4-ona (2,00 g, 9,84 mmoles, 1,00 eq) y Boc₂O (2,15 g, 9,84 mmoles, 2,26 mL, 1,00 eq) en MeOH (50,00 mL) se añadió Pd/C (9,84 mmoles, 1,00 eq) en N₂. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con H₂ varias veces. La mezcla se agitó en H₂ (344,74 kPa (50 psi)) a 20°C durante 16 horas. TLC (PE:EA = 5:1) mostró que la reacción se completó. La mezcla se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (PE:EA = 0%~15%) para proporcionar el compuesto del título (2,00 g, 9,38 mmoles, 95,33% de rendimiento) como aceite incoloro. ¹H RMN (400MHz, CLOROFORMO-d) δ = 4,16 - 4,24 (m, 1 H), 3,22 - 3,33 (m, 1 H), 2,86 (s a, 1 H), 2,38 - 2,61 (m, 3 H), 1,51 (s, 9 H), 1,06 (d, J = 6,7 Hz, 3 H).

Etapa 2. Preparación de 3-(2-etoxi-2-oxo-acetil)-5-metil-4-oxo-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo. A una disolución de 3-metil-4-oxo-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (2,00 g, 9,38 mmoles, 1,00 eq) en THF (40,00 mL) se añadió LiHMDS (1 M, 11,26 mL, 1,20 eq) en gotas a -60°C. La mezcla se agitó a -60°C durante 30 min. Se añadió oxalato de dietilo (1,51 g, 10,32 mmoles, 1,41 mL, 1,10 eq) en gotas a -60°C. Después la mezcla se agitó a 20°C durante 1 hr. TLC (PE:EA = 5:1) mostró que la reacción se completó. La reacción se desactivó mediante NH₄Cl saturado (20 mL) y se extrajo con EtOAc (60 mL*2). La fase orgánica combinada se secó en Na₂SO₄, se filtró. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (2,00 g, en bruto) como aceite amarillo.

Etapa 3. Preparación de 5-(terc-butil) 3-etil 7-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,5-dicarboxilato. A una disolución de 3-(2-etoxi-2-oxo-acetil)-5-metil-4-oxo-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (2,00 g, 6,38 mmoles, 1,00 eq) en EtOH (40,00 mL) se añadió NH₂NH₂.H₂O (394,59 mg, 6,70 mmoles, 383,10 μ L, 85% de pureza, 1,05 eq). La mezcla se agitó a 20°C durante 16 hr. El producto deseado principal se detectó por medio de LCMS. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se diluyó con EtOAc (80 mL) y H₂O (30 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (PE:EA: 10%~50%) para proporcionar el compuesto del título (1,00 g, 3,23 mmoles, 50,61% de rendimiento) como sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 1,30 - 1,34 (m, 3 H) 1,41 (t, J = 7,09 Hz, 3 H) 1,49 - 1,55 (m, 9 H) 2,98 - 3,38 (m, 2 H) 3,74 - 4,08 (m, 1 H) 4,40 (c, J = 6,78 Hz, 2 H) 4,47 - 4,68 (m, 1 H) 4,78 (d, J = 17,19 Hz, 1 H).

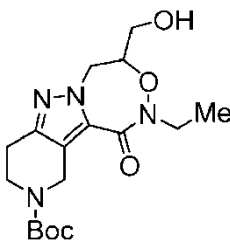
Etapa 4. Preparación de ácido 5-terc-butoxicarbonil-7-metil-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridina-3-carboxílico. A una disolución de 5-(terc-butil) 3-etil 7-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,5-dicarboxilato (1,00 g, 3,23 mmoles, 1,00 eq) en THF (10,00 mL) se añadió una disolución de NaOH (258,40 mg, 6,46 mmoles, 2,00 eq) en H₂O (2,00 mL). La mezcla se agitó a 40°C durante 16 hr. TLC (PE:EA = 1:1) mostró que la reacción se completó y apareció un punto principal. Se ajustó el pH de la mezcla a 5~6 con HCl 1N (10 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL*2). La fase

orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (850,00 mg, 2,95 mmoles, 91,21% de rendimiento, 97,5% de pureza) como sólido blanco. LCMS: 282 [M+1].

Etapa 5. Preparación de 3-[hidroxi(metil)carbamoil]-7-metil-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo. A una disolución de ácido 5-terc-butoxicarbonil-7-metil-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridina-3-carboxílico (200,00 mg, 710,96 μmoles , 1,00 eq) y N-metilhidroxilamina (237,52 mg, 2,84 mmoles, 4,00 eq, HCl) en THF (5,00 mL) se añadió T_3P (1,81 g, 2,84 mmoles, 1,69 mL, 50% de pureza, 3,99 eq) seguido por TEA (575,54 mg, 5,69 mmoles, 788,41 μL , 8,00 eq). La mezcla se calentó a 40°C durante 16 hr. TLC (DCM:MeOH = 10:1) mostró que aparecieron dos puntos principales. La mezcla se extrajo con EtOAc (20 mL*2) y H_2O (20 mL). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró. El filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (PE:EA = 50%~100%) para proporcionar el compuesto del título (66,00 mg, 212,66 μmoles , 29,91% de rendimiento) como sólido blanco. LCMS: 312 [M+1].

Etapa 6. Preparación de 4-(hidroximetil)-2,8-dimetil-1-oxo-1,2,4,5,8,9-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(11H)-carboxilato de terc-butilo. A una disolución de 3-[hidroxi(metil)carbamoil]-7-metil-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (60,00 mg, 193,33 μmoles , 1,00 eq) en DMF (2,00 mL) se añadió Cs_2CO_3 (188,97 mg, 579,99 μmoles , 3,00 eq) seguido por 3-bromooxetano (31,78 mg, 232,00 μmoles , 1,20 eq). La mezcla se agitó a 75°C durante 4 hr. LCMS mostró que la reacción se completó, se detectó el producto deseado principal. La mezcla se diluyó con EtOAc (60 mL) y H_2O (30 mL). Se separó la fase orgánica y se lavó con H_2O (30 mL*3), se secó en Na_2SO_4 , se filtró. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (60,00 mg, en bruto) como aceite amarillo. LCMS: 367 [M+1].

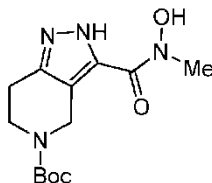
Intermedio 5. 2-etil-4-(hidroximetil)-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxilato de terc-butilo.



Etapa 1. Preparación de 3-[etil(hidroxi)carbamoil]-1,2,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo. A una disolución de ácido 5-terc-butoxicarbonil-2,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridina-3-carboxílico (100,00 mg, 374,14 μmoles , 1,00 eq) en DMF (3,00 mL) se añadió HATU (184,94 mg, 486,38 μmoles , 1,30 eq), DIPEA (241,77 mg, 1,87 mmoles, 326,72 μL , 5,00 eq) y N-etilhidroxilamina (109,48 mg, 1,12 mmoles, 3,00 eq, HCl). La mezcla se agitó a 80°C durante 16 hr. LCMS mostró que se detectó el producto deseado y ~20% del material de partida permaneció. La mezcla se vertió en agua (20 mL), y se extrajo con DCM (20 mL*2). La fase orgánica se lavó con salmuera (30 mL*3), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por TLC preparativa (diclorometano:metanol = 10:1) para dar el compuesto del título (36,00 mg, 115,65 μmoles , 30,91% de rendimiento, 99,7% de pureza) como aceite incoloro. LCMS: 311[M+1].

Etapa 2. Preparación de 2-etil-4-(hidroximetil)-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxilato de terc-butilo. A una disolución de 3-[etil(hidroxi)carbamoil]-2,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (36,00 mg, 116,00 μmoles , 1,00 eq) y 3-bromooxetano (19,07 mg, 139,20 μmoles , 1,20 eq) en DMF (2,00 mL) se añadió Cs_2CO_3 (45,35 mg, 139,20 μmoles , 1,20 eq) y TBAI (4,28 mg, 11,60 μmoles , 0,10 eq). La mezcla se agitó a 75°C durante 3 hr. LCMS mostró que aproximadamente el 40% del material de partida 2 permaneció. La mezcla se agitó a 75°C durante otras 3 hr. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (40 mL), se lavó con salmuera (30 mL*3). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentró al vacío. El compuesto en bruto se purificó por TLC preparativa (100% de acetato de etilo). El compuesto del título (25,00 mg, 68,23 μmoles , 58,82% de rendimiento) se obtuvo como el aceite incoloro.

Intermedio 6. 3-(hidroxi(metil)carbamoil)-2,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo.



Etapa 1. Preparación de 3-(2-etoxi-2-oxo-acetil)-4-oxo-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo. A LiHMDS (1 M, 652,44 mL, 1,30 eq) se añadió una disolución de 4-oxopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (100,00 g, 501,88 mmoles, 1,00 eq) en THF (1,00 L) en gotas a -78°C en N_2 . La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 30 minutos en N_2 . Después

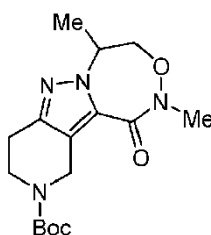
se añadió oxalato de dietilo (95,35 g, 652,44 mmoles, 1,30 eq) en gotas. Después de la adición, la mezcla de reacción se calentó a 15°C durante un periodo de 30 minutos y se agitó a 15°C durante otras 2 horas. TLC (PE/EA = 3/1) mostró que la reacción se completó. La reacción se desactivó con NH₄Cl (sat. ac., 1,5 L) y después se neutralizó con ácido clorhídrico diluido, la fase acuosa se extrajo con EtOAc (800 mL x 3). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (165,00 g, en bruto) como aceite amarillo y se usó directamente para la etapa siguiente.

Etapa 2. Preparación de 5-terc-butil 3-etil 1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridina-3,5-dicarboxilato. Una mezcla de 3-(2-etoxi-2-oxo-acetil)-4-oxo-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (165,00 g, en bruto, 551,25 mmoles, 1,00 eq) y NH₂NH₂·H₂O (35,71 g, 606,37 mmoles, 1,1 eq) en AcOH (1,00 L) se desgasificó y se purgó con N₂ por 3 veces. Después la mezcla se agitó a 80°C durante 1 hora en atmósfera de N₂. TLC (PE/EA = 1/1) y LCMS mostró que la reacción se completó. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc (800 mL) y se lavó con Na₂CO₃ (1 N, 1,2 L). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (800 mL x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (1 L x 2), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (130,00 g, 440,19 mmoles, 79,85% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: 296 [M+1]. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ = 4,57 - 4,65 (m, 2 H), 4,36 (d, J = 7,03 Hz, 2 H), 3,67 - 3,74 (m, 2 H), 2,75 (t, J = 5,65 Hz, 2 H), 1,49 (s, 9 H), 1,36 - 1,40 (m, 3 H).

Etapa 3. Preparación de ácido 5-terc-butoxicarbonil-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridina-3-carboxílico. Una mezcla de 5-terc-butil 3-etil 1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridina-3,5-dicarboxilato (10,00 g, 33,86 mmoles, 1,00 eq) y NaOH (2,03 g, 50,79 mmoles, 1,50 eq) en THF (100,00 mL) y H₂O (20,00 mL) se desgasificó y se purgó con N₂ por 3 veces, y después la mezcla se agitó a 40°C durante 16 hr en atmósfera de N₂. Después la mezcla se agitó a 50°C durante 4 hr, LCMS mostró que la reacción se completó. La mezcla se diluyó en agua (100 mL) y se extrajo con EA (50 mL x 2). La fase acuosa se separó y se ajustó el pH~6 añadiendo ácido clorhídrico diluido (1 N), el sólido se precipitó. La mezcla se filtró y la torta se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (8,00 g, 29,93 mmoles, 88,40% de rendimiento, 100% de pureza) como un sólido amarillo. LCMS: 268 [M+1]

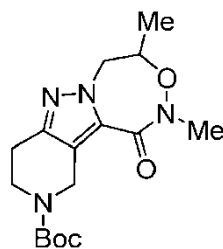
Etapa 4. Preparación de 3-(hidroxi(metil)carbamoil)-2,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo. Una mezcla de ácido 5-terc-butoxicarbonil-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridina-3-carboxílico (3,00 g, 11,22 mmoles, 1,00 eq), N-metilhidroxilamina (1,41 g, 16,83 mmoles, 1,50 eq, HCl), T₃P (17,86 g, 56,10 mmoles, 16,69 mL, 5,00 eq) y TEA (11,35 g, 112,20 mmoles, 15,55 mL, 10,00 eq) en THF (30,00 mL) se desgasificó y se purgó con N₂ por 3 veces, y después la mezcla se agitó a 50°C durante 16 horas en atmósfera de N₂. LCMS mostró que la reacción se completó. La mezcla se vertió en agua (80 mL), la fase acuosa se ajustó a pH~4 mediante HCl 1N, después la fase acuosa se extrajo con DCM (40 mL x 3), la fase orgánica combinada se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, PE/EA = 100/1 a 1/1) para dar el producto en bruto que se enjuagó con EtOAc para proporcionar el compuesto del título (1,30 g, 4,39 mmoles, 39,10% de rendimiento, 100% de pureza) como un sólido blanco. LCMS: 319 [M+23].

Intermedio 7. 2,5-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxilato de terc-butilo.



A una disolución de 3-(hidroxi(metil)carbamoil)-2,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (Intermedio 6, 50,00 mg, 168,74 μmoles, 1,00 eq) en DMF (2,00 mL) se añadió TBAI (6,23 mg, 16,87 μmoles, 0,10 eq). La mezcla de reacción se agitó a 15°C durante 3 hr. LCMS mostró que ~77% del material de partida permaneció y se detectó ~8,5% de producto deseado. La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante otras 24 hr. TLC indicó que el material de partida permaneció y se formaron dos nuevos puntos. La mezcla de reacción se desactivó mediante agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NH₄Cl saturado. El residuo se purificó por TLC preparativa (PE/EA, 1/3) para dar el compuesto del título (10,00 mg, 29,73 μmoles, 17,62% de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco. LCMS: 337 [M + 1]. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) (ensayo piloto EW4043-68) δ 4,60-4,76 (m, 3 H), 4,48 (dd, J = 5,52, 11,42 Hz, 1 H), 3,88-4,04 (m, 1 H), 3,73-3,85 (m, 1 H), 3,66 (s, 1 H), 3,31 (s, 3 H), 2,79 (s, 2 H), 1,62 (d, J = 6,65 Hz, 3 H), 1,49 (s, 9 H).

Intermedio 8. 2,4-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxilato de terc-butilo.

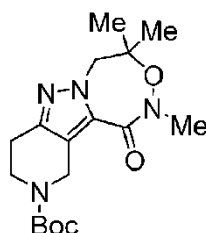


Etapa 1. Preparación de 3-[(2-etoxy-1-metil-2-oxo-etoxy)-metil-carbamoil]-2,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo. A una disolución de 3-(hidroximetil)carbamato-2,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (Intermedio 6, 400,00 mg, 1,35 mmoles, 1,00 eq) en THF (20,00 mL) se añadió t-BuOK (151,50 mg, 1,35 mmoles, 1,00 eq) en N₂. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hr. Después 2-bromopropanoato de etilo (232,00 mg, 1,28 mmoles, 166,91 µL, 0,95 eq) en THF (4,00 mL) se añadió en gotas en N₂. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 15°C durante 2 hr. TLC (PE/EA, 1/2) indicó que el material de partida se consumió completamente y se formaron dos nuevos puntos. La mezcla de reacción se desactivó mediante NH₄Cl sat. ac. (15 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (15 mL) y salmuera (20 mL), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (PE/EA, 2/1 a 1/1) para dar el compuesto del título (510,00 mg, 1,29 mmoles, 95,29% de rendimiento) como un sólido blanco.

Etapa 2. Preparación de 3-[(2-hidroxi-1-metil-etoxy)-metil-carbamoil]-2,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo. A una disolución de 3-[(2-etoxy-1-metil-2-oxo-etoxy)-metil-carbamoil]-2,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (400,00 mg, 706,29 µmoles, 1,00 eq) en THF (5,00 mL) se añadió NaBH₄ (26,72 mg, 706,29 µmoles, 1,00 eq) seguido por MeOH (200,00 µL a -10°C. La mezcla se agitó a 10°C durante 2 hr. TLC mostró que el material de partida se consumió y aparecieron tres puntos. La mezcla se desactivó mediante NH₄Cl saturado (10 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL x 2). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa (EA:MeOH = 10:1) para obtener el compuesto del título (80,00 mg, 225,73 µmoles, 31,96% de rendimiento) como aceite incoloro.

Etapa 3. Preparación de 2,4-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxilato de terc-butilo. A una disolución de 3-[(2-hidroxi-1-metil-etoxy)-metil-carbamoil]-2,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (70,00 mg, 197,52 µmoles, 1,00 eq) en THF (4,00 mL) se añadió tributilfosfano (79,92 mg, 395,04 µmoles, 97,46 µL, 2,00 eq) seguido por DIAD (79,88 mg, 395,04 µmoles, 76,81 µL, 2,00 eq) en N₂. La mezcla se calentó a 60°C durante 16 hr. TLC mostró el material de partida consumido y apareció un punto principal. La mezcla se extrajo con EtOAc (30 mL x 2) y H₂O (20 mL). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa (PE:EA = 1:2) para obtener el compuesto del título (42,00 mg, 124,86 µmoles, 63,21% de rendimiento) como aceite incoloro.

Intermedio 9. 2,4,4-trimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxilato de terc-butilo



Etapa 1. Preparación de metil-2-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]oxi-2-metil-propanoato. A una disolución de CH₃ONa (587,78 mg, 10,88 mmoles, 1,00 eq) en MeOH (20,00 mL) se añadió 2-bromo-2-metil-propanoato de metilo (1,97 g, 10,88 mmoles, 1,41 mL, 1,00 eq) y N-hidroxi-N-metil-carbamato de terc-butilo (1,60 g, 10,88 mmoles, 1,00 eq) a 15°C. La mezcla se calentó a 60°C con agitación durante 16 h. TLC (PE: EtOAc = 5:1) mostró que el material de partida se consumió completamente y se formó un nuevo punto principal. La mezcla se evaporó para eliminar el disolvente y obtener el residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo = 100/1 a 20/1) para obtener el compuesto del título (2,30 g, 9,30 mmoles, 85,49% de rendimiento) como líquido de color crudo. ¹H RMN (400MHz, CLOROFORM-d) δ = 3,74 (s, 3 H), 3,11 (s, 3 H), 1,48 (d, J = 4,9 Hz, 15 H).

Etapa 2. Preparación de N-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etoxy)-N-metil-carbamato de terc-butilo. Se cargó LiBH₄ (704,60 mg, 32,35 mmoles, 4,00 eq) a un matraz de fondo redondo de tres cuellos enfriado a -78°C en N₂, después se añadió en gotas una disolución de 2-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]oxi-2-metil-propanoato de metilo (2,00 g, 8,09 mmoles, 1,00 eq) en THF (20,00 mL). Después de la adición, la mezcla de reacción se calentó a 0°C y se agitó a 0°C durante 2 horas. TLC (PE:EtOAc = 2:1) mostró que el reactivo 3 se consumió completamente y se formó un punto principal. La

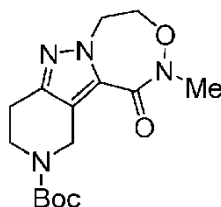
mezcla se desactivó con 20 mL de agua y se filtró para obtener el filtrado. El filtrado se extrajo con EtOAc (20 mL*3) y las fases orgánicas se combinaron. La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para obtener el residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo = 1/0 a 15/1) para obtener el compuesto del título (1,30 g, 5,93 mmoles, 73,32% de rendimiento) como líquido de color crudo. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ = 4,60 (s a, 1 H), 3,59 (a d, J = 12,35 Hz, 1 H), 3,01 - 3,21 (m, 4 H), 1,49 (s, 9 H), 1,15 - 1,33 (m, 6 H).

Etapa 3. Preparación de 2-metil-2-(metilaminooxi)propan-1-ol. A una disolución de N-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etoxi)-N-metil-carbamato de terc-butilo (1,30 g, 5,93 mmoles, 1,00 eq) en dioxano (2,00 mL) se añadió HCl/dioxano (4 M, 6,00 mL, 4,05 eq) con agitación a 15°C durante 2 h. TLC (PE: EtOAc = 3:1) mostró que el material de partida se consumió completamente y se formó un punto principal. La mezcla se evaporó directamente para obtener el compuesto del título (1,10 g, en bruto, HCl) como aceite amarillo. ¹H RMN (400MHz, METANOL-d₄) δ = 3,75 (s, 2 H), 2,95 (s, 3 H), 1,37 (s, 6 H).

Etapa 4. Preparación de 3-[(2-hidroxi-1,1-dimetil-etoxi)-metil-carbamoi]-2,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo. A una disolución de ácido 5-terc-butoxicarbonil-2,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridina-3-carboxílico (800,00 mg, 2,99 mmoles, 1,00 eq) y 2-metil-2-(metilaminooxi)propan-1-ol (604,89 mg, 3,89 mmoles, 1,30 eq, HCl) en THF (8,00 mL) se añadió T₃P (3,81 g, 5,98 mmoles, 3,56 mL, 50% de pureza, 2,00 eq) y TEA (2,42 g, 23,92 mmoles, 3,32 mL, 8,00 eq). La mezcla se agitó a 30°C durante 2 hr. LCMS mostró 30% del producto deseado y 40% de subproducto con MS+1=747. La mezcla se diluyó con NH₄Cl saturado (50 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL*2). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (PE:EA: 30%~100%) para obtener el compuesto del título (200,00 mg, 542,84 μ moles, 18,16% de rendimiento) como sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ = 4,70 (s a, 2 H), 3,60 - 3,77 (m, 4 H), 3,50 (s a, 3 H), 2,77 (t, J = 5,32 Hz, 2 H), 1,49 (s, 9 H), 1,36 (s, 6 H).

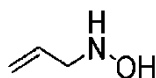
Etapa 5. Preparación de 2,4,4-trimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxilato de terc-butilo. A una disolución de 3-[(2-hidroxi-1,1-dimetil-etoxi)-metil-carbamoi]-2,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (200,00 mg, 542,84 μ moles, 1,00 eq) en THF (2,00 mL) se añadió tributilfosfano (219,66 mg, 1,09 mmoles, 267,87 μ L, 2,00 eq) seguido por DIAD (219,54 mg, 1,09 mmoles, 211,09 μ L, 2,00 eq) en N₂. La mezcla se calentó a 80°C durante 16 hr. TLC (PE:EA = 0:1) mostró que el material de partida se consumió y apareció un punto principal. La mezcla se extrajo con EtOAc (10 mL*2) y H₂O (10 mL). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa (PE:EA=0:1) para dar el compuesto del título (150,00 mg, 428,07 μ moles, 78,86% de rendimiento) como aceite incoloro.

Intermedio 10. 2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxilato de terc-butilo.



A una mezcla de 3-(hidroxi(metil)carbamoi)-2,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (intermedio 6, 100,00 mg, 337,47 μ moles, 1,00 eq) y K₂CO₃ (93,28 mg, 674,94 μ moles, 2,00 eq) en DMF (3,00 mL) se añadió 1,2-dibromoetano (69,74 mg, 371,22 μ moles, 28,01 μ L, 1,10 eq) en una porción a 15°C. La mezcla se agitó a 15°C durante 36 horas. LCMS y TLC (diclorometano:metanol = 10:1) mostraron que la reacción se completó. La mezcla se vertió en agua (15 mL) y se agitó durante 2 min. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (15 mL*2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL*2), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa (diclorometano: metanol =10:1) para proporcionar el compuesto del título (55,00 mg, 170,62 μ moles, 50,56% de rendimiento, 100% de pureza) como un sólido amarillo. LCMS: 323 [M+1].

Intermedio 11. N-alilhidroxilamina.

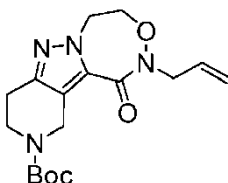


Etapa 1. Preparación de [alil(terc-butoxicarbonil)amino]terc-butilcarbonato. A una disolución de (terc-butoxicarbonilamino)terc-butilcarbonato (5,50 g, 23,58 mmoles, 1,00 eq) en DMF (30,00 mL) se añadió K₂CO₃ (6,52 g, 47,16 mmoles, 2,00 eq) y 3-bromoprop-1-eno (3,71 g, 30,65 mmoles, 1,30 eq) en N₂, la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 12 hr. TLC indicó que el material de partida se consumió completamente y se formó un nuevo punto. La mezcla de reacción se filtró y la torta de filtrado se lavó con EtOAc (100 mL x 3), la fase orgánica se añadió agua

(200 mL) y se extrajo con EtOAc (200 mL x 3), las fases combinadas se lavaron con agua (50 mL x 3) y salmuera (150 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (5,20 g, 19,03 mmoles, 80,68% de rendimiento) como aceite incoloro. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ = 5,76 - 6,00 (m, 1 H) 5,18 - 5,31 (m, 2 H) 4,19 (d, J = 5,77 Hz, 2 H) 1,52 (s, 9 H) 1,49 (s, 9 H).

Etapa 2. Preparación de N-alilhidroxilamina. A una disolución de [alil(terc-butoxicarbonil)amino]terc-butilcarbonato (1,90 g, 6,95 mmoles, 1,00 eq) en DCM (35,00 mL) se añadió TFA (53,90 g, 472,74 mmoles, 35,00 mL, 68,02 eq), la mezcla de reacción se agitó a 15°C durante 3 hr. TLC indicó que el material de partida se consumió completamente y se formó un nuevo punto. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar el compuesto del título (1,31 g, en bruto, TFA) como un aceite amarillo claro.

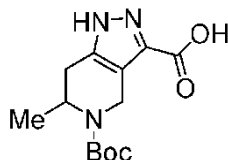
Intermedio 12. 2-alil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxilato de terc-butilo.



Etapa 1. Preparación de 3-[alil(hidroxi)carbamoil]-2,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo. A una disolución de N-alilhidroxilamina (intermedio 11, 1,05 g, 5,61 mmoles, 1,50 eq, TFA) y TEA (3,07 g, 30,29 mmoles, 4,20 mL, 8,10 eq) en THF (50,00 mL) se añadió T₃P (9,64 g, 15,15 mmoles, 9,01 mL, 50% de pureza, 4,05 eq) y ácido 5-terc-butoxicarbonil-2,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridina-3-carboxílico (1,00 g, 3,74 mmoles, 1,00 eq), la mezcla de reacción se agitó a 30°C durante 40 min. LCMS mostró que el material de partida se consumió completamente y se detectó un pico (aproximadamente 69%) con MS deseada. La mezcla de reacción se desactivó con agua (40 mL) y se extrajo con EtOAc (40 mL x 3), las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 mL x 3) y salmuera (50 mL), se filtraron, se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (900,00 mg, 2,29 mmoles, 61,21% de rendimiento, 82% de pureza) como un sólido amarillo claro. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ = 5,90 (s, 1 H) 5,20 - 5,35 (m, 2 H) 4,23 - 4,77 (m, 4 H) 3,67 (s, 2 H) 2,71 (s, 2 H) 1,48 (s, 9 H). LCMS: 323 [M+1].

Etapa 2. Preparación de 2-alil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-c][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxilato de terc-butilo. A una mezcla de 3-[alil(hidroxi)carbamoil]-2,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (80,00 mg, 248,17 μmoles, 1,00 eq) y 1,2-dibromoetano (69,93 mg, 372,25 μmoles, 28,08 μL, 1,50 eq) en DMF (2,00 mL) se añadió Cs₂CO₃ (242,58 mg, 744,51 μmoles, 3,00 eq) y TBAI (9,17 mg, 24,82 μmoles, 0,10 eq), la mezcla de reacción se agitó a 30°C durante 16 horas. LCMS mostró que el material de partida se consumió completamente y se detectó aproximadamente 60% del compuesto deseado. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (80 mL) y se lavó con agua (50 mL*2), la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto del título (53,00 mg, 136,91 μmoles, 55,17% de rendimiento, 90% de pureza) como aceite amarillo. LCMS: 349 [M+1].

Intermedio 13. Ácido 5-(terc-butoxicarbonil)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3-carboxílico.



Etapa 1. Preparación de 3-aminobutanoato de etilo. Se añadió SOCl₂ (28,84 g, 242,43 mmoles, 17,59 mL, 2,50 eq) a EtOH (100,00 mL) en gotas a 0°C en N₂. La mezcla se agitó a 0°C durante 0,5 hr en N₂. Después se añadió ácido 3-aminobutanoico (10,00 g, 96,97 mmoles, 1,00 eq) a la mezcla y la mezcla se agitó a 25°C durante 1,5 hr en N₂. Y después la mezcla se agitó a 50°C durante 1 hr en atmósfera de N₂. TLC (DCM/MeOH = 10/1) mostró que la reacción se completó. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (16,00 g, 95,45 mmoles, 98,43% de rendimiento, HCl) como aceite negro marrón. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ = 2,66 (d, J = 7,15 Hz, 2H), 2,09-2,19 (m, 1H), 1,17 (d, J = 6,53 Hz, 2H), -0,18 (d, J = 6,65 Hz, 3H), -0,27 (s, 3H).

Etapa 2. Preparación de 3-[(3-etoxi-3-oxo-propil)amino]butanoato de etilo. A una disolución de 3-aminobutanoato de etilo (10,00 g, 59,66 mmoles, 11,24 mL, 1,00 eq, HCl) en EtOH (100,00 mL) se añadió NaOH (2,51 g, 62,64 mmoles, 1,05 eq) seguido por prop-2-enoato de etilo (7,17 g, 71,59 mmoles, 7,79 mL, 1,20 eq). La mezcla se calentó a 80°C y se agitó a 80°C durante 16 hr. TLC (DCM:MeOH = 10:1) mostró que el material de partida permaneció y apareció un nuevo punto. El pH de la mezcla se ajustó a 4 con HCl (1N) y se extrajo con EA (200 mL). La fase acuosa se ajustó a

pH~8 con Na_2CO_3 (sat. ac.) y después se extrajo con EA (200 mL x 2). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (9,00 g, 38,91 mmoles, 65,22% de rendimiento) como aceite incoloro.

Etapa 3. Preparación de 3-[terc-butoxicarbonil-(3-etoxi-3-oxo-propil)amino]butanoato de etilo. A una mezcla de 3-[(3-etoxi-3-oxo-propil)amino]butanoato de etilo (9,00 g, 38,91 mmoles, 1,00 eq) y TEA (5,51 g, 54,47 mmoles, 7,55 mL, 1,40 eq) en THF (50,00 mL) se añadió Boc_2O (8,49 g, 38,91 mmoles, 8,94 mL, 1,00 eq) a 30°C. La mezcla se agitó a 30°C durante 12 horas. TLC (PE/EA = 5/1) y LCMS mostraron que la reacción se completó. La mezcla se vertió en agua (30 mL) y se agitó durante 1 min. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 mL x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 mL x 2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (PE/EA = 10/1) para proporcionar el compuesto del título (7,00 g, 21,12 mmoles, 54,29% de rendimiento) como aceite amarillo.

Etapa 4. Preparación de 1-terc-butil 3-etil 6-metil-4-oxo-piperidina-1,3-dicarboxilato. A una mezcla de 3-[terc-butoxicarbonil-(3-etoxi-3-oxo-propil)amino]butanoato de etilo (7,20 g, 21,73 mmoles, 1,00 eq) en THF (200,00 mL) se añadió $t\text{-BuOK}$ (2,68 g, 23,90 mmoles, 1,10 eq) en una porción a -40°C en N_2 . La mezcla se agitó a -40°C durante 1 hr. LCMS mostró que la reacción se completó. La mezcla se vertió en agua (50 mL) y se agitó durante 3 min. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL x 2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (5,00 g, 17,52 mmoles, 80,64% de rendimiento) como aceite amarillo. LCMS: 186 [M-99].

Etapa 5. Preparación de 3-hidroxi-6-metil-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo. A una mezcla de 1-terc-butil 3-etil 6-metil-4-oxo-piperidina-1,3-dicarboxilato (5,00 g, 17,52 mmoles, 1,00 eq) en MeOH (30,00 mL) se añadió $\text{N}_2\text{H}_4\cdot\text{H}_2\text{O}$ (1,03 g, 17,52 mmoles, 1,00 mL, 85% de pureza, 1,00 eq) en una porción a 30°C en N_2 . La mezcla se agitó a 30°C durante 12 horas. LCMS mostró que la reacción se completó. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (FA) para proporcionar el compuesto del título (1,50 g, 5,92 mmoles, 33,80% de rendimiento) como sólido amarillo. LCMS: 254 [M+1]. ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ 4,70-4,82 (m, 1H), 4,58-4,68 (m, 1H), 3,76-3,89 (m, 1H), 2,75-2,88 (m, 1H), 2,37-2,50 (m, 1H), 1,49 (s, 9H), 1,13 (d, J = 6,90 Hz, 3H).

Etapa 6. Preparación de 6-metil-3-(trifluorometilsulfonilo)-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo. A una mezcla de 3-hidroxi-6-metil-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (1,50 g, 5,92 mmoles, 1,00 eq) en Py (5,00 mL) se añadió 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-(trifluorometilsulfonil)metanosulfonamida (3,17 g, 8,88 mmoles, 1,50 eq) en una porción en N_2 . La mezcla se agitó a 20°C durante 12 horas. TLC (PE/EA = 2/1) mostró que la reacción se completó. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se diluyó con acetato de etilo (150 mL) y se vertió en HCl (0,5 N, 20 mL) y se agitó durante 1 min. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 mL x 2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (PE/EA = 10/1) para proporcionar el compuesto del título (1,40 g, 3,63 mmoles, 61,37% de rendimiento) como sólido amarillo.

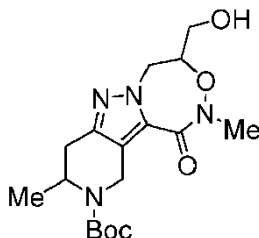
Etapa 7. Preparación de 6-metil-3-vinil-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo. A una mezcla de 6-metil-3-(trifluorometilsulfonilo)-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (200,00 mg, 519,00 μmoles , 1,00 eq) y [trifluoro(vinil)-boranil]potasio (1+) (208,56 mg, 1,56 mmoles, 3,00 eq) en dioxano (2,00 mL) y H_2O (200,00 μL) se añadió XPHOS-Pd-G2 (cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio (II)) (40,83 mg, 51,90 μmoles , 0,10 eq) y K_3PO_4 (330,50 mg, 1,56 mmoles, 3,00 eq) en una porción en N_2 . El recipiente de reacción se selló y se calentó con microondas a 140°C durante 2 horas. TLC (PE/EA = 2/1) mostró que ~10% del material de partida permaneció, se detectó el 80% del compuesto del título. La mezcla se vertió en agua (30 mL) y se agitó durante 2 min. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 mL x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 mL x 2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (PE/EA = 10/1) para proporcionar el compuesto del título (190,00 mg, 656,59 μmoles , 42,17% de rendimiento, 91% de pureza) como aceite amarillo. LCMS: 264 [M+1].

Etapa 8. Preparación de 3-formil-6-metil-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo. A una mezcla de 6-metil-3-vinil-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (400,00 mg, 1,52 mmoles, 1,00 eq) en THF (40,00 mL) y H_2O (8,00 mL) se añadió NaIO_4 (1,30 g, 6,08 mmoles, 336,79 μL , 4,00 eq) y OsO_4 (38,62 mg, 152,00 μmoles , 7,88 μL , 0,10 eq) en una porción a 20°C. La mezcla se agitó a 20°C durante 3 horas. LCMS mostró que la reacción se completó. La mezcla se desactivó con Na_2SO_3 (sat. ac, 20 mL) y se agitó durante 5 min. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL x 2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (400,00 mg, en bruto) como aceite amarillo.

Etapa 9. Preparación de ácido 5-terc-butoxicarbonil-6-metil-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridina-3-carboxílico. A una mezcla de 3-formil-6-metil-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (400,00 mg, en bruto, 1,51 mmoles, 1,00 eq) en $t\text{-BuOH}$ (20,00 mL) se añadió 2-metilbut-2-eno (1 PD 0,56 g, 150,58 mmoles, 16,00 mL, 99,72 eq) en gotas a 0°C, después una disolución de NaH_2PO_4 (905,85 mg, 7,55 mmoles, 5,00 eq) y clorito sódico (1,37 g, 15,10 mmoles, 10,00 eq) en H_2O (10,00 mL) se añadió a la mezcla anterior en gotas a 0°C. La mezcla se agitó

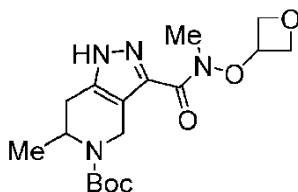
a 0°C durante 2 horas. LCMS mostró que la reacción se completó. La mezcla se ajustó a pH~9 con NaHCO₃ sólido, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 mL x 2). La fase acuosa se aciduló a pH ~4 con HCl 2N y se extrajo con acetato de etilo (10 mL x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL x 2), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (320,00 mg, 910,03 µmoles, 60,27% de rendimiento, 80% de pureza) como sólido amarillo. LCMS: 282 [M+1].

Intermedio 14. 4-(hidroximetil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxilato de terc-butilo.



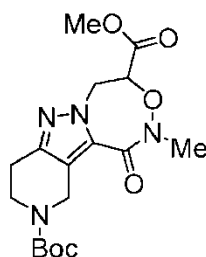
A una mezcla de ácido 5-(terc-butoxicarbonil)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3-carboxílico (intermedio 13, 400,00 mg, 1,42 mmoles, 1,00 eq) y N-(oxetan-3-iloxi)metanamina (585,72 mg, 5,68 mmoles, 4,00 eq) en THF (5,00 mL) se añadió T₃P (2,71 g, 4,26 mmoles, 2,53 mL, 50% de pureza, 3,00 eq) y TEA (7,29 g, 72,05 mmoles, 9,99 mL, 50,74 eq) en una porción en N₂. La mezcla se agitó a 50°C durante 12 horas. LCMS mostró que la reacción se completó y se detectó un pico, mientras que TLC (diclorometano:metanol = 10:1) mostró tres nuevos puntos. El residuo se vertió en agua (30 mL) y se agitó durante 2 min. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 mL*2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL*2), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 100/1, 50/1), seguido por HPLC preparativa (base) para dar el compuesto del título (50,00 mg, 136,46 µmoles, 9,61% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: 367 [M+1]. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) 4,63 - 5,16 (m, 3 H), 4,09 - 4,61 (m, 4 H), 3,60 - 3,94 (m, 2 H), 3,30 (s, 3 H), 2,85 - 3,02 (m, 1 H), 2,50 - 2,66 (m, 1 H), 1,48 (s, 9 H), 1,13 (dd, J = 3,64, 6,78 Hz, 3 H).

Intermedio 15. 6-metil-3-(metil(oxetan-3-iloxi)carbamoil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo.



A una mezcla de ácido 5-(terc-butoxicarbonil)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3-carboxílico (intermedio 13, 400,00 mg, 1,42 mmoles, 1,00 eq) y N-(oxetan-3-iloxi)metanamina (585,72 mg, 5,68 mmoles, 4,00 eq) en THF (5,00 mL) se añadió T₃P (2,71 g, 4,26 mmoles, 2,53 mL, 50% de pureza, 3,00 eq) y TEA (7,29 g, 72,05 mmoles, 9,99 mL, 50,74 eq) en una porción en N₂. La mezcla se agitó a 50°C durante 12 horas. LCMS mostró que la reacción se completó y se detectó un pico, mientras que TLC (diclorometano:metanol = 10:1) mostró tres nuevos puntos. El residuo se vertió en agua (30 mL) y se agitó durante 2 min. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 mL*2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL*2), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 100/1, 50/1), seguido por HPLC preparativa (base) para dar el compuesto del título (160,00 mg, 436,67 µmoles, 30,75% de rendimiento) como sólido blanco. LCMS: 367 [M+1]. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 5,11 (d, J = 5,14 Hz, 2 H), 4,86 (d, J = 6,15 Hz, 3 H), 4,75 (dd, J = 5,02, 7,65 Hz, 2 H), 4,08 - 4,26 (m, 1 H), 3,48 (s a., 3 H), 2,91 - 3,05 (m, 1 H), 2,52 - 2,65 (m, 1 H), 1,49 (s, 9 H), 1,13 (d, J = 6,90 Hz, 3 H).

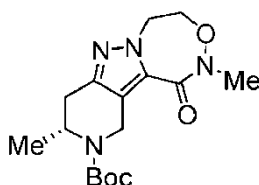
Intermedio 16. 10-(terc-butil) 4-metil 2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-4,10(2H)-dicarboxilato.



Etapa 1. Preparación de ácido 10-terc-butoxicarbonil-2-metil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-4-carboxílico. A una mezcla de 4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxilato de terc-butilo (1,00 g, 2,84 mmoles, 1,00 eq) y NMO (2,50 g, 21,30 mmoles, 2,25 mL, 7,50 eq) en MeCN (30,00 mL) se añadió TPAP (199,61 mg, 568,00 μ moles, 0,20 eq) en una porción a 0°C en N₂. La mezcla se agitó a 0°C durante 2 hr. LCMS mostró que la reacción se completó. El residuo se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (1,04 g, en bruto) como sólido negro marrón. LCMS: 367 [M+1].

Etapa 2. Preparación de 10-(terc-butil) 4-metil 2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-4,10(2H)-dicarboxilato. A una mezcla de ácido 10-terc-butoxicarbonil-2-metil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-4-carboxílico (1,04 g, 2,84 mmoles, 1,00 eq) y K₂CO₃ (1,18 g, 8,52 mmoles, 3,00 eq) en MeCN (5,00 mL) se añadió MeI (1,21 g, 8,52 mmoles, 530,70 μ L, 3,00 eq) en una porción a 25°C en N₂. La mezcla se agitó a 25°C 12 horas. LCMS mostró que la reacción no reaccionó. El material de partida se recuperó de la mezcla de reacción extraído con acetato de etilo (20 mL*2) después neutralizado con HCl 1N a pH 3. Después se hizo reaccionar de nuevo (a una mezcla de ácido 10-terc-butoxicarbonil-2-metil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-4-carboxílico (1,04 g, 2,84 mmoles, 1,00 eq) y K₂CO₃ (1,18 g, 8,52 mmoles, 3,00 eq) en MeCN (5,00 mL) se añadió MeI (1,21 g, 8,52 mmoles, 530,70 μ L, 3 eq) en una porción a 25°C en N₂. La mezcla se agitó a 25°C durante 12 horas). LCMS y TLC (acetato de etilo: éter de petróleo = 2:1) mostraron que la reacción se completó. El residuo se vertió en agua (20 mL) y se agitó durante 2 min. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 mL*2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL*2), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1, 2/1) para proporcionar el compuesto del título (150,00 mg, 394,33 μ moles, 13,88% de rendimiento, 100% de pureza) como aceite amarillo. LCMS: 381 [M+1]. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) 4,79 - 4,98 (m, 2 H), 4,45 - 4,75 (m, 3 H), 3,88 (s, 3 H), 3,54 - 3,85 (m, 2 H), 3,38 (s, 3 H), 2,67 - 2,89 (m, 2 H), 1,49 (s, 9 H).

Intermedio 17. (R)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxilato de terc-butilo.



Etapa 1. Preparación de (2R)-5-(2-etoxi-2-oxo-acetil)-2-metil-4-oxo-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo. A una disolución de (2R)-5-(2-etoxi-2-oxo-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (4,00 g, 18,76 mmoles, 1,00 eq) en THF (50,00 mL) se añadió LiHMDS (1 M, 22,51 mL, 1,20 eq) en gotas a -70°C. La mezcla se agitó a -70°C durante 0,5 hr. Después se añadió oxalato de dietilo (3,56 g, 24,38 mmoles, 3,33 mL, 1,30 eq) en gotas a -70°C. La mezcla se agitó a 10°C durante 1 hr. TLC (éter de petróleo: acetato de etilo = 5:1) mostró el material de partida consumido y apareció un nuevo punto. La mezcla se desactivó por HCl 1N (500 mL) y se extrajo con acetato de etilo (300 mL*5). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró. El filtrado se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (5,00 g, en bruto) como aceite amarillo.

Etapa 2. Preparación de 5-terc-butil 3-etil (6R)-6-metil-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridina-3,5-dicarboxilato. A una disolución de (2R)-5-(2-etoxi-2-oxo-acetil)-2-metil-4-oxo-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (5,00 g, 15,96 mmoles, 1,00 eq) en EtOH (30,00 mL) se añadió NH₂NH₂·H₂O (939,75 mg, 15,96 mmoles, 912,38 μ L, 85% de pureza, 1,00 eq). La mezcla se agitó a 10°C durante 1 hr. TLC (éter de petróleo (PE): acetato de etilo (EA) = 1:1) mostró el material de partida consumido y apareció un punto principal. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (PE:EA: 20%~60%) para obtener el compuesto del título (3,60 g, 11,64 mmoles, 72,91% de rendimiento) como un sólido amarillo.

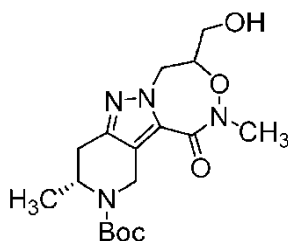
Etapa 3. Preparación de ácido (6R)-5-terc-butoxicarbonil-6-metil-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridina-3-carboxílico. A una disolución de 5-terc-butil 3-etil (6R)-6-metil-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridina-3,5-dicarboxilato (3,60 g, 11,64 mmoles, 1,00 eq) en THF (30,00 mL) se añadió una disolución de NaOH (930,95 mg, 23,27 mmoles, 2,00 eq) en H₂O (7,00 mL). La mezcla se agitó a 50°C durante 16 hr. TLC (PE:EA = 1:1) mostró el material de partida consumido

y apareció un punto principal con mayor polaridad. El pH de la mezcla se ajustó a 5~6 con HCl 1N. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (300 mL) y H₂O (100 mL). La fase orgánica se separó, se secó con Na₂SO₄, y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (3,00 g, 10,66 mmoles, 91,62% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ = 4,93 (d, J = 17,24 Hz, 1 H), 4,68 - 4,75 (m, 1 H), 4,04 (d, J = 16,51 Hz, 1 H), 2,82 (dd, J = 6,05, 15,96 Hz, 1 H), 2,52 (d, J = 15,89 Hz, 1 H), 1,39 (s, 9 H), 1,02 (d, J = 6,97 Hz, 3 H).

Etapa 4. Preparación de (6R)-3-[hidroxi(metil)carbamoil]-6-metil-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo. A una disolución de ácido (6R)-5-terc-butoxicarbonil-6-metil-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridina-3-carboxílico (2,70 g, 9,60 mmoles, 1,00 eq) y N-metilhidroxilamina (2,40 g, 28,79 mmoles, 3,00 eq, HCl) en DMF (20,00 mL) se añadió HOBt (1,95 g, 14,40 mmoles, 1,50 eq), PyBOP (7,49 g, 14,40 mmoles, 1,50 eq) y DIEA (6,20 g, 47,99 mmoles, 8,38 mL, 5,00 eq). La mezcla se agitó a 30°C durante 3 hr. TLC (DCM:MeOH = 10:1) mostró que el material de partida se consumió y apareció un punto principal. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (150 mL*3) y H₂O (150 mL). La fase orgánica combinada se lavó con H₂O (150 mL*2), HCl 1N (80 mL) y Na₂CO₃ saturado (50 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo: acetato de etilo: 60%~100%) para obtener el compuesto del título (2,00 g, 6,44 mmoles, 67,13% de rendimiento) como sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ = 5,06 (d, J = 13,82 Hz, 1 H), 4,78 - 4,84 (m, 1 H), 4,20 (s, 1 H), 3,40 (s, 3 H), 2,93 (dd, J = 5,93, 15,71 Hz, 1 H), 2,63 (d, J = 15,89 Hz, 1 H), 1,50 (s, 9 H), 1,14 (d, J = 6,85 Hz, 3 H).

Etapa 5. Preparación de (R)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxilato de terc-butilo. A una disolución de (6R)-3-[hidroxi(metil)carbamoil]-6-metil-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (2,00 g, 6,44 mmoles, 1,00 eq) en DMF (20,00 mL) se añadió Cs₂CO₃ (6,30 g, 19,32 mmoles, 3,00 eq) seguido por 1,2-dibromoetano (1,81 g, 9,66 mmoles, 728,81 µL, 1,50 eq) y TBAI (238,03 mg, 644,00 µmoles, 0,10 eq). La mezcla se agitó a 50°C durante 16 hr. TLC (PE:EA = 0:1) mostró que el material de partida se consumió y apareció un punto principal. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 mL*2) y H₂O (20 mL). La fase orgánica combinada se lavó con H₂O (20 mL*2), se secó con Na₂SO₄, se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo: acetato de etilo = 50%~100%) para obtener el compuesto del título (1,50 g, 4,19 mmoles, 65,09% de rendimiento, 94% de pureza) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ = 4,73 - 5,06 (m, 1 H), 4,38 - 4,52 (m, 1 H), 4,21 - 4,36 (m, 1 H), 4,11 (d, J = 17,48 Hz, 1 H), 3,21 (s, 3 H), 2,84 - 2,93 (m, 1 H), 2,51 (d, J = 15,77 Hz, 1 H), 1,41 (s, 10 H), 1,06 (d, J = 6,97 Hz, 3 H).

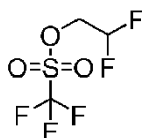
Intermedio 18. (9R)-4-(hidroximetil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxilato de terc-butilo.



A una disolución de ácido (R)-5-(terc-butoxicarbonil)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3-carboxílico (intermedio 13, 2,30 g, 7,41 mmoles, 1,00 eq) en DMF (20,00 mL) se añadió Cs₂CO₃ (7,24 g, 22,23 mmoles, 3,00 eq) seguido por 3-bromooxetano (1,32 g, 9,63 mmoles, 1,30 eq) y TBAI (273,74 mg, 741,00 µmoles, 0,10 eq). La mezcla se agitó a 75°C durante 4 hr. LCMS mostró 70% del producto deseado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 mL*2) y H₂O (20 mL). La fase orgánica combinada se lavó con H₂O (20 mL*2), se secó con Na₂SO₄, se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo:acetato de etilo = 50%~100%) para obtener 1,8 g de producto deseado con 85% de pureza. 1,5 g se purificaron de nuevo mediante HPLC preparativa (FA) para obtener 1,1 g de producto deseado puro, que se separó por SFC para proporcionar ambos diastereómeros (420 mg) y (470 mg).

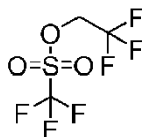
Condición de separación por SFC: Instrumento: SFC Thar_80_Q; Columna: OD-10 µm; fase móvil: A para CO₂ y B para isopropanol (0,1% en amoníaco); isocrático: B 20%; caudal: 50 ml/min; contrapresión: 10.000 kPa (100 bar); temperatura de la columna: 35°C; longitud de onda: 220 nm.

Intermedio 19. Trifluorometanosulfonato de 2,2-difluoroetilo.



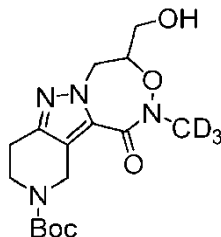
A una disolución de 2,2-difluoroetanol (500,00 mg, 6,09 mmoles, 1,00 eq) y DIPEA (945,08 mg, 7,31 mmoles, 1,28 mL, 1,20 eq) en DCM (5,00 mL) se añadió Ti_2O (1,89 g, 6,70 mmoles, 1,11 mL, 1,10 eq) a 0°C en N_2 , y la mezcla se agitó a 10°C durante 3 h. El material de partida tiene menor punto de ebullición y la reacción no se detectó. La mezcla se diluyó con DCM (10 mL) y se lavó con agua (20 mL*2) y salmuera (20 mL*1). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtró. Se añadió DMF (1 mL). La mezcla resultante se concentró al vacío para obtener una disolución de DMF de trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (5,68 mmoles, 1 mL), que se usó directamente en la siguiente etapa.

Intermedio 20. Trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo.



A una disolución de 2,2,2-trifluoroetanol (2,09 g, 20,84 mmoles, 1,50 mL, 1,00 eq) y DIPEA (3,23 g, 25,01 mmoles, 4,36 mL, 1,20 eq) en DCM (10,00 mL) se añadió Ti_2O (6,47 g, 22,92 mmoles, 3,78 mL, 1,10 eq) a 0°C en N_2 , y la mezcla se agitó a 10°C durante 3 h. El material de partida tenía menor punto de ebullición y la reacción no se detectó. La mezcla se diluyó con DCM (10 mL) y se lavó con agua (20 mL*2) y salmuera (20 mL*1). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtró. Se añadió DMF (1,00 mL). La mezcla resultante se concentró al vacío para obtener una disolución de DMF de trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (14,19 mmoles, 1 mL) se obtuvo, directamente usada en la siguiente etapa.

Intermedio 21. 4-(hidroximetil)-2-(metil-d3)-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxilato de terc-butilo.



Etapa 1. Preparación de [terc-butoxicarbonil(trideuteriometil)amino]terc-butil carbonato. Una mezcla de (terc-butoxicarbonilamino) terc-butil carbonato (100,00 mg, 428,71 μmoles , 1,00 eq), CD_3I (138,04 mg, 857,42 μmoles , 2,00 eq) y K_2CO_3 (88,88 mg, 643,07 μmoles , 1,50 eq) en DMF (3,00 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 por 3 veces, y después la mezcla se agitó a 50°C durante 16 horas en atmósfera de N_2 . TLC mostró que el material de partida se consumió completamente y apareció un nuevo punto. La mezcla se vertió en agua (5 mL) y se agitó a 5 min. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 mL*3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (5 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (100,00 mg, 399,50 μmoles , 93,19% de rendimiento) como un aceite incoloro, que se usó directamente para la etapa siguiente.

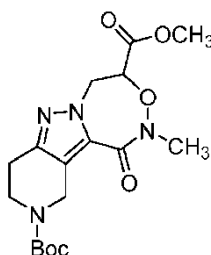
Etapa 2. Preparación de N-(trideuteriometil)hidroxilamina. A una mezcla de [terc-butoxicarbonil(trideuteriometil)amino] terc-butil carbonato (100,00 mg, 399,50 μmoles , 1,00 eq) en DCM (3,00 mL) se añadió TFA (3,08 g, 27,01 mmoles, 2,00 mL, 67,62 eq). La mezcla se agitó a 15°C durante 2 horas. TLC mostró que el material de partida se consumió completamente y apareció un nuevo punto. La mezcla se concentró al vacío para dar (65,56 mg, 399,51 μmoles , 100,00% de rendimiento, TFA) como un aceite amarillo, que se usó directamente para la siguiente etapa.

Etapa 3. Preparación de 3-[hidroxi(trideuteriometil)carbamoil]-2,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo. Una mezcla de ácido 5-terc-butoxicarbonil-2,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridina-3-carboxílico (100,00 mg, 374,14 μmoles , 1,00 eq), N-(trideuteriometil)hidroxilamina (61,40 mg, 374,14 μmoles , 1,00 eq, TFA), T_3P (357,13 mg, 1,12 mmoles, 333,77 μL , 3,00 eq) y TEA (189,30 mg, 1,87 mmoles, 259,32 μL , 5,00 eq) en THF (3,00 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 por 3 veces, y después la mezcla se agitó a 15°C durante 16 horas en atmósfera de N_2 . LCMS mostró que el material de partida se consumió completamente y el producto deseado fue el principal. La mezcla se vertió en hielo-agua (5 mL) y se agitó a 5 min. Después la mezcla se concentró al vacío para dar el residuo. El pH de la fase acuosa se ajustó a alrededor de 6 añadiendo ácido clorhídrico diluido (1 N) y se extrajo con acetato de etilo (3 mL*3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (5 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (75,00 mg, 238,02 μmoles , 63,62% de rendimiento, 95% de pureza) como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, METANOL-d_4) δ 4,62 (s, 2H) 3,71 (d, J = 4,16 Hz, 2H) 2,70 - 2,78 (m, 2H) 1,48 (d, J = 3,42 Hz, 9H). LCMS: 300 $[\text{M}+1]$.

Etapa 4. Preparación de 4-(hidroximetil)-2-(metil-d3)-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxilato de terc-butilo. Una mezcla de 3-[hidroxi(trideuteriometil)carbamoil]-2,4,6,7-

tetrahidropirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (75,00 mg, 250,55 μ moles, 1,00 eq), 3-bromooxetano (41,18 mg, 300,66 μ moles, 1,20 eq), TBAI (9,25 mg, 25,06 μ moles, 0,10 eq) y Cs_2CO_3 (122,45 mg, 375,83 μ moles, 1,50 eq) en DMF (3,00 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 por 3 veces, y después la mezcla se agitó a 70°C durante 3 horas en atmósfera de N_2 . TLC mostró que el material de partida se consumió completamente y aparecieron dos nuevos puntos. La mezcla se vertió en agua (10 mL) y se agitó a 5 min. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (5 mL*3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa (DCM/MeOH = 10/1) para dar el compuesto del título (41,00 mg, 98,06 μ moles, 39,14% de rendimiento, 85% de pureza) como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4,47 - 4,72 (m, 4H) 4,31 - 4,43 (m, 1H) 3,59 - 3,95 (m, 4H) 2,77 (s, 2H) 1,49 (s, 9H). LCMS: 356 [M+1].

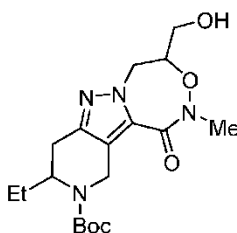
Intermedio 22. 10-(terc-butil) 4-metil 2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-4,10(2H)-dicarboxilato.



Etapa 1. Preparación de ácido 10-terc-butoxicarbonil-2-metil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahydro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-4-carboxílico. A una mezcla de 4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahydro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxilato de terc-butilo (intermedio 1, 1,00 g, 2,84 mmoles, 1,00 eq) y NMO (2,50 g, 21,30 mmoles, 2,25 mL, 7,50 eq) en MeCN (30,00 mL) se añadió TPAP (199,61 mg, 568,00 μ moles, 0,20 eq) en una porción a 0°C en N_2 . La mezcla se agitó a 0°C durante 2 hr. LCMS mostró que la reacción se completó. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (1,04 g, en bruto) como sólido negro marrón. LCMS: 367 [M+1].

Etapa 2. Preparación de 10-terc-butil 4-metil 2-metil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahydro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-4,10-dicarboxilato. A una mezcla de ácido 10-terc-butoxicarbonil-2-metil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahydro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-4-carboxílico (1,04 g, en bruto, 2,84 mmoles, 1,00 eq) y K_2CO_3 (1,18 g, 8,52 mmoles, 3,00 eq) en MeCN (20,00 mL) se añadió MeI (1,21 g, 8,52 mmoles, 530,70 μ L, 3,00 eq) en una porción a 25°C en N_2 . La mezcla se agitó a 25°C 12 horas. LCMS mostró que la reacción no reaccionó. El material de partida se recuperó: la mezcla de reacción se neutralizó con HCl (1 N, ac) a pH=3, después se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 2). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró hasta sequedad. La reacción se realizó de nuevo. A lo recuperado el material de partida y K_2CO_3 (1,18 g, 8,52 mmoles, 3,00 eq) en MeCN (20,00 mL) se añadió MeI (1,21 g, 8,52 mmoles, 530,70 μ L, 3,00 eq) en una porción a 25°C en N_2 . La mezcla se agitó a 25°C durante 12 horas. LCMS y TLC (EA/PE= 2/1) mostraron que la reacción se completó, y se detectó el 45% del compuesto del título. El residuo se vertió en agua (20 mL) y se agitó durante 2 min. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL x 2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (PE/EA = 10/1, 2/1) para proporcionar el compuesto del título (150,00 mg, 394,33 μ moles, 13,88% de rendimiento, 100% de pureza) como aceite amarillo. LCMS: 381 [M+1]. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 4,79 - 4,98 (m, 2 H), 4,45 - 4,75 (m, 3 H), 3,88 (s, 3 H), 3,54 - 3,85 (m, 2 H), 3,38 (s, 3 H), 2,67 - 2,89 (m, 2 H), 1,49 (s, 9 H).

Intermedio 23. 9-etil-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxilato de terc-butilo.



Etapa 1. Preparación de 4-oxopiridina-1-carboxilato de terc-butilo. A una disolución de piridin-4-ol (5,00 g, 52,58 mmoles, 1,00 eq) en t-BuOH (250,00 mL) se añadió NaH (2,73 g, 68,35 mmoles, 60% de pureza, 1,30 eq) en N_2 , y la mezcla se calentó a 50°C en un baño de agua caliente hasta que la mezcla se volvió una lechada. Una disolución de (Boc) $_2$ O (14,92 g, 68,35 mmoles, 15,71 mL, 1,30 eq) en t-BuOH (100,00 mL) se añadió en gotas, la mezcla se agitó a 30°C durante 16 h. TLC indicó que el 50% de piridin-4-ol permaneció y se detectó un nuevo punto principal con menor

polaridad. La mezcla de reacción se desactivó con agua (200 mL), se aciduló a pH=7 con HCl al 10%, y después se extrajo con acetato de etilo (300 mL*3), la fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice. El compuesto del título (2,90 g, 14,86 mmoles, 28,25% de rendimiento) se obtuvo como sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ = 8,03 - 8,09 (m, 2 H) 6,25 - 6,33 (m, 2 H) 1,61 (s, 9 H).

Etapa 2. Preparación de 4-oxo-2-vinil-2,3-dihidropiridina-1-carboxilato de terc-butilo. A una mezcla de 4-oxopiridina-1-carboxilato de terc-butilo (5,80 g, 29,71 mmoles, 1,00 eq) y TMSCl (9,68 g, 89,13 mmoles, 11,26 mL, 3,00 eq) en THF (50,00 mL) se añadió bromo(vinil)magnesio (1 M, 44,57 mL, 1,50 eq) en gotas en N₂ a -78°C. La mezcla de reacción se calentó a 10°C y se agitó a 10°C durante 2 horas. TLC indicó que el material de partida se consumió completamente, y se detectó un nuevo punto principal con menor polaridad. La reacción se desactivó con disolución acuosa de NH₄Cl (120 mL) y después se extrajo con acetato de etilo (150 mL*3). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto del título (4,60 g, 20,19 mmoles, 67,96% de rendimiento, 98% de pureza) como aceite amarillo. LCMS: 224 [M+1].

Etapa 3. Preparación de 4-oxo-2-vinil-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo. A una disolución de 4-oxo-2-vinil-2,3-dihidropiridina-1-carboxilato de terc-butilo (4,60 g, 20,60 mmoles, 1,00 eq) en AcOH (30,00 mL) se añadió Zn (6,74 g, 103,00 mmoles, 5,00 eq) en N₂, la mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 4 horas. TLC indicó que el material de partida se consumió completamente, y se detectaron dos nuevos puntos con menor polaridad. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se diluyó con acetato de etilo (200 mL) y se lavó con disolución acuosa de NaHCO₃ (100 mL*3), la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (3,05 g, 13,40 mmoles, 65,06% de rendimiento, 99% de pureza) como aceite amarillo. LCMS: 170 [M-56+1].

Etapa 4. Preparación de 5-(2-etoxi-2-oxo-acetil)-4-oxo-2-vinil-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo. Se enfrió el matraz de fondo redondo de tres cuellos a -78°C, se añadió LiHMDS (1 M, 11,54 mL, 1,30 eq) en N₂, después se añadió una disolución de 4-oxo-2-vinil-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (2,00 g, 8,88 mmoles, 1,00 eq) en THF (15,00 mL) en gotas, la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 30 minutos en N₂. Después se añadió una disolución de oxalato de dietilo (1,56 g, 10,66 mmoles, 1,46 mL, 1,20 eq) en THF (10,00 mL) en gotas. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 30 minutos, después a 10°C durante otras 2 horas. TLC indicó que 4-oxo-2-vinil-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo se consumió completamente, y se detectó un nuevo punto principal con mayor polaridad. La mezcla de reacción se desactivó con disolución acuosa de NH₄Cl (100 mL) y después se extrajo con acetato de etilo (150 mL*2). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (2,00 g, en bruto) se obtuvo como aceite amarillo, que se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional.

Etapa 5. Preparación de 5-terc-butil 3-etil 6-vinil-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridina-3,5-dicarboxilato. A una disolución de 5-(2-etoxi-2-oxo-acetil)-4-oxo-2-vinil-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (2,00 g, 6,15 mmoles, 1,00 eq) en EtOH (20,00 mL) se añadió una disolución de NH₂NH₂·H₂O (289,76 mg, 4,92 mmoles, 281,32 µL, 85% de pureza, 0,80 eq) en EtOH (2,00 mL) en gotas. La mezcla de reacción se agitó a 10°C durante una hora. LCMS mostró que se detectó un pico principal con MS deseada. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (150 mL) y se lavó con agua (80 mL*2), la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto del título (1,30 g, 3,92 mmoles, 63,74% de rendimiento, 97% de pureza) se obtuvo como sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ = 5,71 (ddd, J = 17,32, 10,54, 4,89 Hz, 1 H) 5,04 - 5,18 (m, 3 H) 4,09 - 4,44 (m, 4 H) 2,98 - 3,05 (m, 2 H) 1,51 (s, 9 H) 1,38 (t, J = 7,09 Hz, 3 H); LCMS: 322 [M+1].

Etapa 6. Preparación de 5-terc-butil 3-etil 6-etil-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridina-3,5-dicarboxilato. A una disolución de 5-terc-butil 3-etil 6-vinil-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridina-3,5-dicarboxilato (1,50 g, 4,67 mmoles, 1,00 eq) en MeOH (60,00 mL) se añadió Pd/C (200,00 mg, 10% de pureza) en N₂. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con H₂ tres veces, la mezcla se agitó en H₂ (103,42 kPa (15 psi)) a 10°C durante 16 horas. LCMS mostró al material de partida consumido completamente y se detectó el producto deseado. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para dar el compuesto del título (1,42 g, 4,22 mmoles, 90,26% de rendimiento, 96% de pureza) como sólido amarillo, que se combinó con otro lote (187 mg) para separarse por SFC para obtener un par de enantiómeros (E1: 0,76 g y E2: 0,77 g). Condición de separación por SFC: Instrumento: SFC Thar_80_Q; columna: IC-10 µm; fase móvil: A para CO₂ y B para metanol (0,1% de amoniaco); isocrático: B 25%; caudal: 55 mL/min; contrapresión: 10.000 kPa (100 bar); temperatura de columna: 35°C; longitud de onda: 220 nm.

E1: ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ = 4,92 - 5,25 (m, 1 H) 4,47 - 4,76 (m, 1 H) 4,32 - 4,45 (m, 2 H) 3,95 - 4,18 (m, 1 H) 2,95 (dd, J = 16,02, 5,99 Hz, 1 H) 2,74 (d, J = 16,02 Hz, 1 H) 1,43 - 1,54 (m, 11 H) 1,39 (t, J = 7,09 Hz, 3 H) 0,90 (t, J = 7,34 Hz, 3 H).

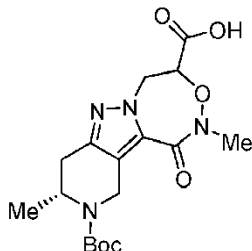
E2: ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ = 4,97 - 5,25 (m, 1 H) 4,46 - 4,75 (m, 1 H) 4,28 - 4,45 (m, 2 H) 3,95 - 4,18 (m, 1 H) 2,89 - 3,01 (m, 1 H) 2,76 (d, J = 16,02 Hz, 1 H) 1,42 - 1,57 (m, 11 H) 1,38 (t, J = 7,09 Hz, 3 H) 0,87 - 0,94 (m, 3 H).

Etapa 7. Preparación de ácido 5-terc-butoxicarbonil-6-etil-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridina-3-carboxílico. A una disolución de 5-terc-butil 3-etil 6-etil-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridina-3,5-dicarboxilato (750,00 mg, 2,32 mmoles, 1,00 eq) en MeOH (15,00 mL) se añadió una disolución de NaOH (139,20 mg, 3,48 mmoles, 1,50 eq) en H₂O (3,00 mL), la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 16 horas. LCMS mostró que se detectó un pico principal con MS deseada. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a alrededor de 6 añadiendo HCl diluido (1N, 15 mL). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (50 mL*3). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (630,00 mg, en bruto) como sólido blanco usado en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. LCMS: 296 [M+1].

Etapa 8. Preparación de 6-etil-3-[hidroxi(metil)carbamoyl]-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo. A una mezcla de ácido 5-terc-butoxicarbonil-6-etil-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridina-3-carboxílico (600,00 mg, 2,03 mmoles, 1,00 eq) y N-metilhidroxilamina (339,09 mg, 4,06 mmoles, 2,00 eq, HCl) en DMF (8,00 mL) se añadió PyBOP (1,27 g, 2,44 mmoles, 1,20 eq), HOBt (329,15 mg, 2,44 mmoles, 1,20 eq) y DIPEA (1,05 g, 8,12 mmoles, 1,42 mL, 4,00 eq), la mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 2 horas. LCMS mostró que se detectó aproximadamente 40% del compuesto deseado. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 mL) y se lavó con agua (50 mL*3), la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto del título (560,00 mg, 1,55 mmoles, 76,54% de rendimiento, 90% de pureza) como sólido blanco. LCMS: 325 [M+1].

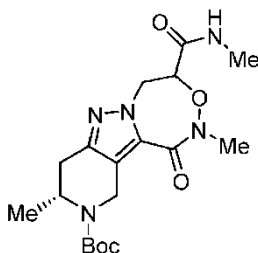
Etapa 9. Preparación de 9-etil-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxilato de terc-butilo. A una mezcla de 6-etil-3-[hidroxi(metil)carbamoyl]-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (500,00 mg, 1,54 mmoles, 1,00 eq) y 3-bromooxetano (253,14 mg, 1,85 mmoles, 1,20 eq) en DMF (3,00 mL) se añadió Cs₂CO₃ (752,64 mg, 2,31 mmoles, 1,50 eq) y TBAI (56,88 mg, 154,00 µmoles, 0,10 eq), la mezcla de reacción se agitó a 55°C durante 4 horas. LCMS mostró que se detectó un pico principal con MS deseada. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 mL) y se lavó con agua (50 mL*3). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó con cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto del título (430,00 mg, 1,13 mmoles, 73,39% de rendimiento) como sólido blanco. LCMS: 381 [M+1].

Intermedio 24. Ácido (9R)-10-(terc-butoxicarbonil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,2,4,5,8,9,10,11-octahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-4-carboxílico.



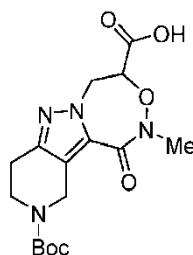
Etapa 1. Preparación de ácido (9R)-10-terc-butoxicarbonil-2,9-dimetil-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-4-carboxílico. A una disolución de (9R)-4-(hidroximetil)-2,9-dimetil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxilato de terc-butilo (intermedio 18, 500,00 mg, 1,36 mmoles, 1,00 eq, diastereómero separado por SFC) y NMO (1,19 g, 10,20 mmoles, 1,08 mL, 7,5 eq) en MeCN (10,00 mL) se añadió TPAP (119,49 mg, 340,00 µmoles, 0,25 eq). La mezcla se agitó a 30°C durante 12 hr. LCMS mostró que el material de partida se consumió completamente, la masa deseada fue la principal. La mezcla se vertió en agua (20 mL) y se lavó con terc-butil-metiléter (10 mL), la fase acuosa se aciduló mediante HCl 0,5 N a pH~3, se extrajo con DCM (20 mL x 2), la fase orgánica se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (520,00 mg, en bruto) como un sólido negro marrón. LCMS: 381[M+1].

Intermedio 25. (9R)-2,9-dimetil-4-(metilcarbamoyl)-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxilato de terc-butilo.



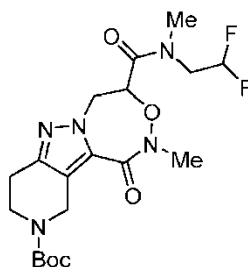
Una mezcla de ácido (9R)-10-(terc-butoxicarbonil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,2,4,5,8,9,10,11-octahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-4-carboxílico (intermedio 24, 256,00 mg, 672,99 μ moles, 1,00 eq, diastereómero separado por SFC), metanamina (227,20 mg, 3,36 mmoles, 5,00 eq, HCl), T₃P (856,53 mg, 1,35 mmoles, 800,50 μ L, 50% de pureza, 2,00 eq), TEA (681,00 mg, 6,73 mmoles, 932,88 μ L, 10,00 eq) en THF (10,00 mL) se desgasificó y se purgó con N₂ por 3 veces, y después la mezcla se agitó a 70°C durante 16 horas en atmósfera de N₂. LCMS mostró que el material de partida se consumió completamente, el producto deseado fue principal. La mezcla se vertió en agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (10 mL*2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 mL), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (220,00 mg, 525,62 μ moles, 78,10% de rendimiento, 94% de pureza) como un sólido negro marrón. LCMS: 394[M+1].

Intermedio 26. Ácido 10-(terc-butoxicarbonil)-2-metil-1-oxo-1,2,4,5,8,9,10,11-octahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-4-carboxílico.



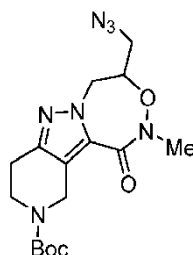
A una disolución de 4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxilato de terc-butilo (intermedio 1, 400,00 mg, 1,14 mmoles, 1,00 eq) y NMO (1,00 g, 8,55 mmoles, 902,37 μ L, 7,50 eq) en MeCN (20,00 mL) se añadió TPAP (100,16 mg, 285,00 μ moles, 0,25 eq). La mezcla se agitó a 20°C durante 12 h. La mezcla se vertió en agua (40 mL) y se lavó con terc-butil-metiléter (20 mL), la fase acuosa se aciduló mediante HCl 0,5 N a pH=3, se extrajo con DCM (40 mL*2). La fase orgánica se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (550,00 mg, en bruto) como aceite marrón. LCMS : 367 [M+1].

Intermedio 27. 4-((2,2-difluoroetil)(metil)carbamoil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxilato de terc-butilo.



A una mezcla de ácido 10-(terc-butoxicarbonil)-2-metil-1-oxo-1,2,4,5,8,9,10,11-octahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-4-carboxílico (intermedio 26, 340,00 mg, 928,02 μ moles, 1,00 eq), 3-picolina (259,28 mg, 2,78 mmoles, 270,08 μ L, 3,00 eq) y 2,2-difluoro-N-metil-etanamina (244,16 mg, 1,86 mmoles, 2,00 eq, HCl) en MeCN (10,00 mL) se añadió MsCl (212,61 mg, 1,86 mmoles, 143,66 μ L, 2,00 eq) a 0°C. La mezcla se agitó a 25°C durante 1 h en N₂. La mezcla se ajustó a pH=6 mediante HCl 1N, después se diluyó con H₂O (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (30 mL*2). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo: acetato de etilo = 1/1) para proporcionar el compuesto del título (290,00 mg, 634,36 μ moles, 68,36% de rendimiento, 97% de pureza) como sólido blanco. LCMS: 444 [M+1].

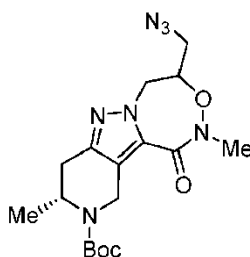
Intermedio 28. 4-(azidometil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxilato de terc-butilo.



Etapa 1. Preparación de 2-metil-4-(metilsulfoniloximetil)-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxilato de terc-butilo. Una mezcla de 4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxilato de terc-butilo (intermedio 1, 500,00 mg, 1,42 mmoles, 1,0 eq, enantiómero individual separado por SFC), TEA (574,76 mg, 5,68 mmoles, 787,34 μ L, 4,00 eq) en DCM (10,00 mL) se añadió MsCl (487,98 mg, 4,26 mmoles, 329,72 μ L, 3,00 eq) en gotas a 0°C en N₂, y después la mezcla se agitó a 15°C durante 3 horas en atmósfera de N₂. TLC mostró que el material de partida se consumió completamente y se formó un nuevo punto. La mezcla se vertió en hielo-agua (40 mL) y se agitó a 5 min. La fase acuosa se extrajo con DCM (10 mL*2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (611,00 mg, en bruto) como un sólido amarillo. LCMS: 431[M+1]

Etapa 2. Preparación de 4-(azidometil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxilato de terc-butilo. Una mezcla de 2-metil-4-(metilsulfoniloximetil)-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxilato de terc-butilo (611,00 mg, 1,42 mmoles, 1,00 eq), NaN₃ (553,63 mg, 8,52 mmoles, 6,00 eq) en DMF (10,00 mL) se desgasificó y se purgó con N₂ por 3 veces, y después la mezcla se agitó a 70°C durante 16 hr en atmósfera de N₂. TLC mostró que el material de partida se consumió completamente, el producto deseado fue el principal. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (10 mL) y se lavó con salmuera (30 mL, *3). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo = 100/1 a 1/1) para dar el compuesto del título (500,00 mg, 1,26 mmoles, 88,63% de rendimiento, 95% de pureza) como un aceite incoloro. LCMS: 378[M+1].

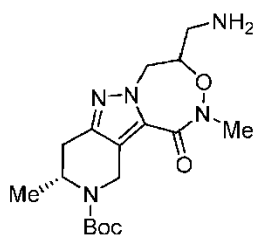
Intermedio 29. (9R)-4-(azidometil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxilato de terc-butilo.



Etapa 1. Preparación de (9R)-2,9-dimetil-4-(metilsulfoniloximetil)-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxilato de terc-butilo. Una mezcla de (9R)-4-(hidroximetil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxilato de terc-butilo (intermedio 18, 3,00 g, 8,19 mmoles, 1,00 eq), TEA (4,14 g, 40,95 mmoles, 5,67 mL, 5,00 eq) en DCM (40,00 mL) se añadió MsCl (3,75 g, 32,76 mmoles, 2,53 mL, 4,00 eq) en gotas a 0°C en N₂, y después la mezcla se agitó a 30°C durante 3 horas en atmósfera de N₂. TLC mostró que el material de partida se consumió completamente, apareció un nuevo punto. La mezcla se vertió en hielo-agua (50 mL) y se agitó a 5 min. La fase acuosa se extrajo con DCM (40 mL*2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo = 100/1 a 1:2) para dar el compuesto del título (3,40 g, 7,34 mmoles, 89,66% de rendimiento, 96% de pureza) como un sólido blanco. LCMS: 445 [M+1].

Etapa 2. Preparación de (9R)-4-(azidometil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxilato de terc-butilo. Una mezcla de (9R)-2,9-dimetil-4-(metilsulfoniloximetil)-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxilato de terc-butilo (1,20 g, 2,70 mmoles, 1,00 eq), NaN₃ (877,53 mg, 13,50 mmoles, 5,00 eq) en DMF (20,00 mL) se desgasificó y se purgó con N₂ por 3 veces, y después la mezcla se agitó a 70°C durante 16 hr en atmósfera de N₂. LCMS mostró ~10% de material de partida, ~85% de producto deseado. Se añadió NaN₃ (351,01 mg, 5,40 mmoles, 2,00 eq) a la mezcla, la mezcla se agitó a 70°C durante otras 5 hr. LCMS mostró que el material de partida se consumió completamente, el producto deseado fue muy importante. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (60 mL) y se lavó con salmuera (100 mL, *3). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (1,24 g, en bruto) como un sólido amarillo. LCMS: 392 [M+1]

Intermedio 30. (9R)-4-(aminometil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxilato de terc-butilo.



Una mezcla de (9R)-4-(azidometil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxilato de terc-butilo (intermedio 29, 1,06 g, 2,71 mmoles, 1,00 eq), PPh₃ (1,42 g, 5,42 mmoles, 2,00 eq) en THF (12,00 mL) y H₂O (2,00 mL) se desgasificó y se purgó con N₂ por 3 veces, y después la mezcla se agitó a 30°C durante 16 horas en atmósfera de N₂. LCMS mostró que el material de partida se consumió completamente, el producto deseado fue el principal. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo = 100/1 a 0:1) para dar el compuesto del título (827,00 mg, 2,20 mmoles, 81,00% de rendimiento, 97% de pureza) como un sólido blanco. LCMS: 366 [M+1]

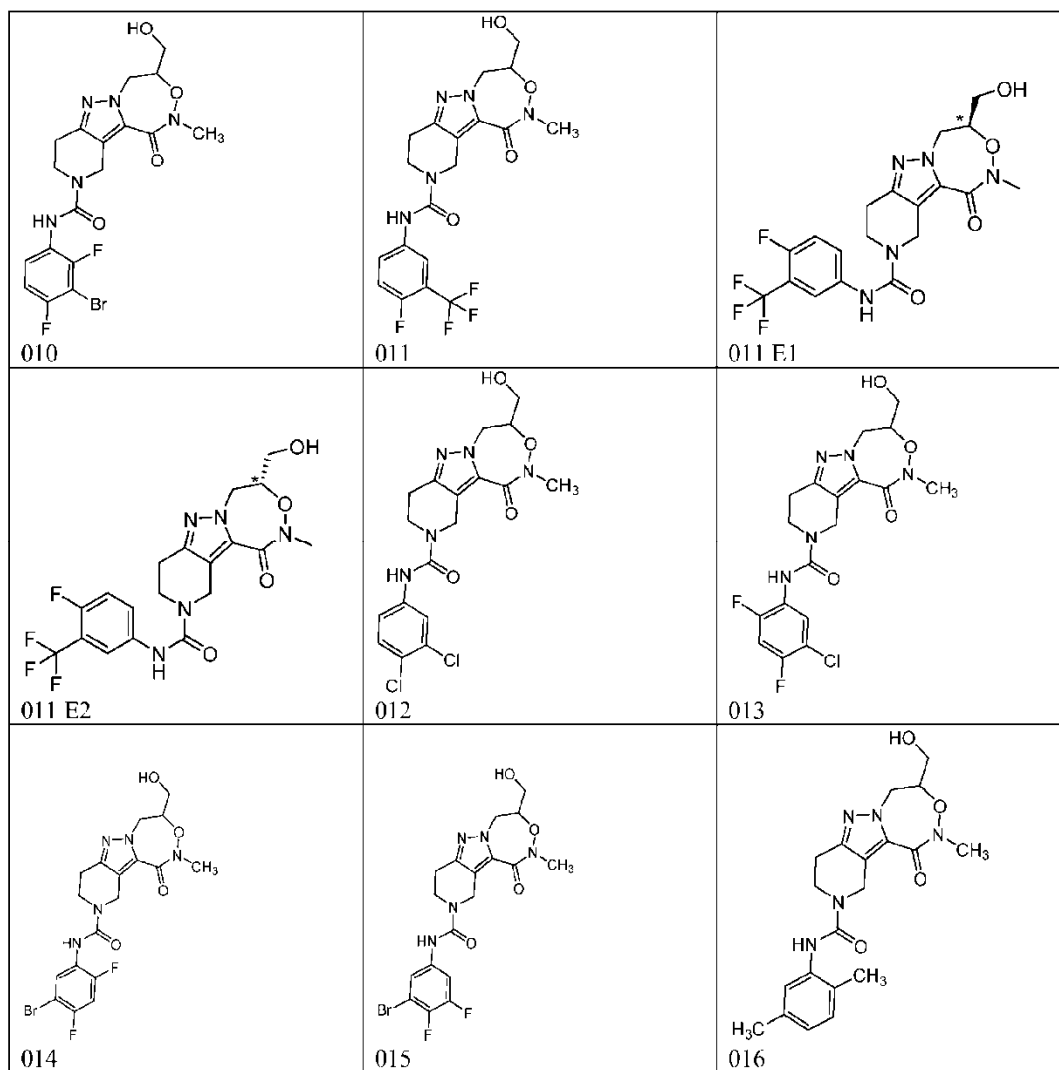
Compuesto 001: N-(3-bromofenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

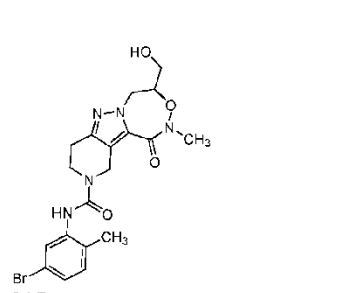
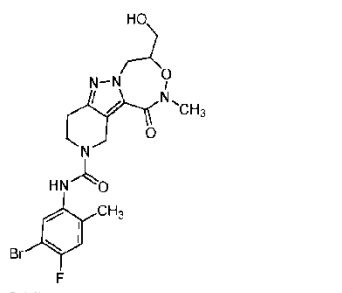
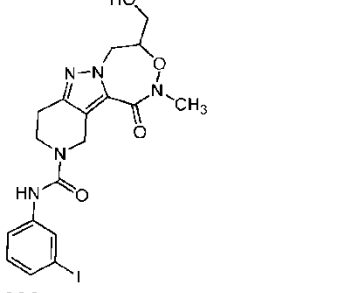
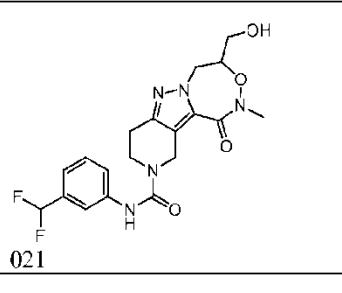
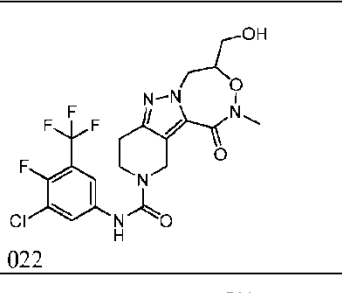
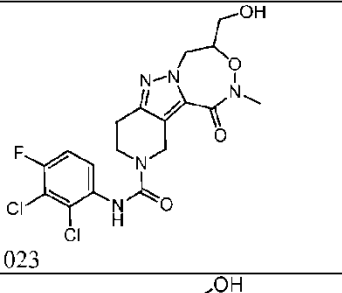
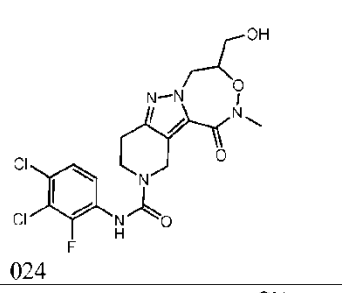
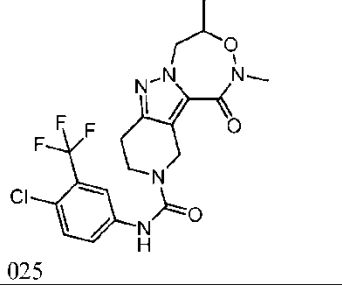
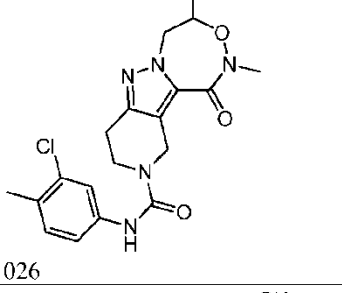
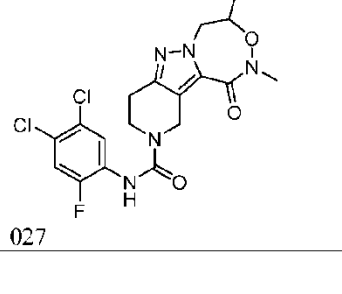
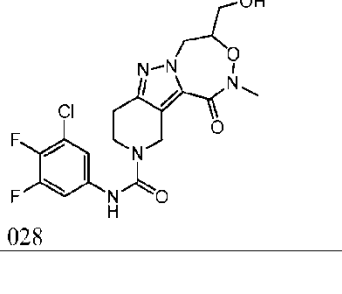
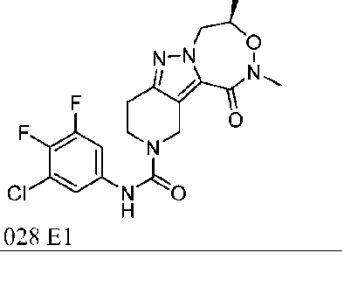
Etapa 1. 4-(hidroximetil)-2-metil-4,5,8,9,10,11-hexahidropirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepin-1-ona. Una mezcla de 3-[metil(oxetan-3-iloxi)carbamoil]-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (intermedio 1, 244,00 mg, 692,41 µmoles, 1,00 eq) en DCM (3,00 mL) se añadió TFA (2,31 g, 20,26 mmoles, 1,50 mL, 29,26 eq), y la mezcla se agitó a 30°C durante 1 hora. LCMS mostró que la reacción se completó. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (253,00 mg, 690,71 µmoles, 99,75% de rendimiento, TFA) como aceite amarillo que se usó directamente para la siguiente etapa. LCMS: 253 [M+1].

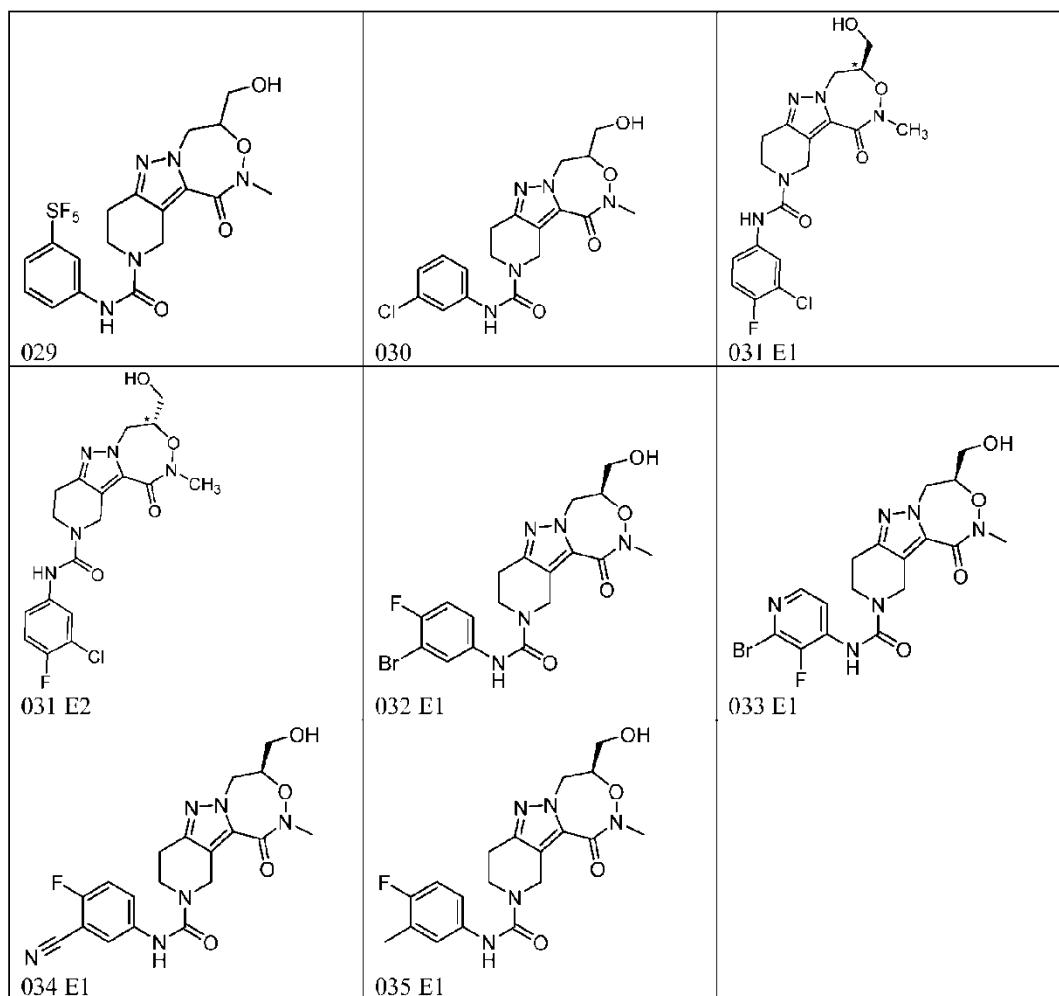
Etapa 2. N-(3-bromofenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida. Una mezcla de N-metil-N-(oxetan-3-iloxi)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3-carboxamida (50,00 mg, 136,50 µmoles, 1,00 eq, TFA), N-(3-bromofenil)carbamato de fenilo (39,88 mg, 136,50 µmoles, 1,00 eq), TEA (20,72 mg, 204,75 µmoles, 28,38 µL, 1,50 eq) en DCM (2,00 mL) se desgasificó y se purgó con N₂ por 3 veces, y después la mezcla se agitó a 30°C durante 16 horas en atmósfera de N₂. LCMS mostró que se detectó la masa deseada. La mezcla se vertió en agua (5 mL) y se agitó durante 5 min. La fase acuosa se extrajo con DCM (3 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (5 mL), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (FA) para proporcionar el compuesto del título (25,00 mg, 54,96 µmoles, 40,27% de rendimiento, 99% de pureza) como un sólido blanco. LCMS: 450/452 [M+1]. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) 7,68 (s, 1 H), 7,33 - 7,35 (m, 1 H), 7,15 - 7,17 (m, 2 H), 4,86 (s, 2 H), 4,53 - 4,73 (m, 2 H), 4,35 - 4,37 (m, 1 H), 3,82 - 3,84 (m, 2 H), 3,71 - 3,73 (m, 1 H), 3,66 - 3,67 (m, 1 H), 3,32 (s, 3 H), 2,81 - 2,84 (m, 2 H).

Los compuestos 002, 003, 004, 005, 006, 007, 008, 009, 010, 011, 012, 013, 014, 015, 016, 017, 018, 020, 021, 022, 023, 024, 025, 026, 027, 028, 029, 030, 031, 032, 033, 034 y 035 se prepararon de una manera análoga al compuesto 001.

 001	 002	 003
 004	 005	 006
 007	 008	 009



 017	 018	 020
 021	 022	 023
 024	 025	 026
 027	 028	 028 E1



Compuesto 002: 4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-N-(m-tolil)-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

LCMS (M+1): 386,2

- 5 Compuesto 003: N-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

LCMS (M+1): 424,1,

Compuesto 004: N-(3-bromo-2-fluorofenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

- 10 LCMS (M+1): 468,1.

Compuesto 005: N-(3,4-difluorofenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

LCMS (M+1): 408,1.

- 15 Compuesto 006: 4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-N-(3,4,5-trifluorofenil)-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

LCMS (M+1): 426,1. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ = 7,24 (dd, J = 10,29, 6,53 Hz, 2 H) 4,71 (s, 2 H) 4,48 - 4,62 (m, 2 H) 4,32 - 4,41 (m, 1 H) 3,82 (t, J = 4,89 Hz, 2 H) 3,70 - 3,77 (m, 1 H) 3,62 - 3,68 (m, 1 H) 3,31 - 3,33 (m, 3 H) 2,82 (t, J = 5,77 Hz, 2 H).

- 20 Compuesto 007: N-(3-cloro-2,4-difluorofenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

LCMS (M+1): 442,1.

Compuesto 008: 4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-N-(3-(trifluorometil)fenil)-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

5 LCMS (M+1): 440,1. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ = 7,82 (s, 1 H) 7,66 (d, J = 8,03 Hz, 1 H) 7,46 (t, J = 8,03 Hz, 1 H) 7,31 (d, J = 7,53 Hz, 1 H) 4,77 (s, 2 H) 4,51 - 4,64 (m, 2 H) 4,33 - 4,43 (m, 1 H) 3,82 - 3,93 (m, 2 H) 3,63 - 3,81 (m, 2 H) 3,33 - 3,36 (m, 3 H) 2,86 (t, J = 5,77 Hz, 2 H).

Compuesto 009: N-(3-etilfenil)-4-hidroximetil-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

10 LCMS (M+1): 400,2. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ = 7,22 (s, 1 H) 7,17 (m, 2 H) 6,88 (m, 1 H) 4,73 (s, 2 H) 4,50 - 4,63 (m, 2 H) 4,31 - 4,41 (m, 1 H) 3,80 - 3,89 (m, 2 H) 3,70 - 3,77 (m, 1 H) 3,62 - 3,69 (m, 1 H) 3,31 - 3,34 (m, 3 H) 2,83 (t, J = 5,65 Hz, 2 H) 2,61 (c, J = 7,53 Hz, 2 H) 1,22 (t, J = 7,65 Hz, 3 H)

Compuesto 010: N-(3-bromo-2,4-difluorofenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

LCMS (M+1) : 486,0.

15 Compuesto 011: N-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

LCMS (M+1): 458,1.

Compuesto 011_E1: (S*)-N-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

20 LCMS (M+1): 458. ¹H RMN (400MHz, CLOROFORM-d) δ = 7,68 (dd, J = 2,8, 6,0 Hz, 1 H), 7,56 - 7,64 (m, 1 H), 7,15 (t, J = 9,3 Hz, 1 H), 6,63 (s, 1 H), 4,74 (d, J = 3,4 Hz, 2 H), 4,54 - 4,65 (m, 2 H), 4,39 - 4,48 (m, 1 H), 3,84 - 3,96 (m, 3 H), 3,72 - 3,83 (m, 1 H), 3,35 (s, 3 H), 2,89 (t, J = 5,8 Hz, 2 H), 1,92 (s a, 1 H).

*Enantiómero puro pero desconocido.

25 Compuesto 011_E2: (R*)-N-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

LCMS (M+1): 458. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ = 7,66 (dd, J = 6,09, 2,70 Hz, 1 H) 7,55 - 7,61 (m, 1 H) 7,13 (t, J = 9,41 Hz, 1 H) 6,64 (s, 1 H) 4,72 (s, 2 H) 4,51 - 4,62 (m, 2 H) 4,37 - 4,46 (m, 1 H) 3,75 - 3,93 (m, 4 H) 3,33 (s, 3 H) 2,86 (t, J = 5,71 Hz, 2 H) 2,02 (s a., 1 H).

*Enantiómero puro pero desconocido.

30 Compuesto 012: N-(3,4-diclorofenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

LCMS (M+1) : 440,0.

Compuesto 013: N-(5-cloro-2,4-difluorofenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

35 LCMS (M+1): 442,1 ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ = 7,60 (t, J = 7,91 Hz, 1 H) 7,19 (t, J = 9,66 Hz, 1 H) 4,73 (s, 2 H) 4,49 - 4,63 (m, 2 H) 4,30 - 4,44 (m, 1 H) 3,84 (s, 2 H) 3,61 - 3,78 (m, 2 H) 3,33 - 3,39 (m, 3 H) 2,83 (t, J = 5,65 Hz, 2 H).

Compuesto 014: N-(5-bromo-2,4-difluorofenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

40 LCMS (M+1) : 486,0.

Compuesto 015: N-(3-bromo-4,5-difluorofenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

LCMS (M+1) : 486,0.

45 Compuesto 016: N-(2,5-dimetilfenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

LCMS (M+1): 400,2.

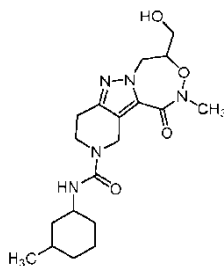
Compuesto 017: N-(5-bromo-2-metilfenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

LCMS (M+1) : 464,1.

- 5 Compuesto 018: N-(5-bromo-4-fluoro-2-metilfenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

LCMS (M+1): 482,0. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ = 7,42 (d, J = 6,78 Hz, 1 H) 7,09 (d, J = 9,54 Hz, 1 H) 4,74 (s, 2 H) 4,50 - 4,64 (m, 2 H) 4,34 - 4,44 (m, 1 H) 3,84 (t, J = 5,14 Hz, 2 H) 3,71 - 3,78 (m, 1 H) 3,63 - 3,69 (m, 1 H) 3,32 (m, 3 H) 2,83 (t, J = 5,52 Hz, 2 H) 2,19 (s, 3 H).

- 10 Compuesto 019: 4-(hidroximetil)-2-metil-N-(3-metilciclohexil)-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.



- 15 Etapa 1. 4-(hidroximetil)-2-metil-4,5,8,9,10,11-hexahidropirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepin-1-ona. A una mezcla de 4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxilato de terc-butilo (intermedio 1, 200,00 mg, 567,55 μmoles, 1,00 eq) en DCM (2,00 mL) se añadió TFA (1,54 g, 13,51 mmoles, 1,00 mL, 23,80 eq) y después la mezcla se agitó a 15°C durante 30 min. TLC mostró que el material de partida se consumió completamente, y producto deseado principal. La mezcla se concentró al vacío para dar el compuesto del título (207,00 mg, 565,13 μmoles, 99,57% de rendimiento, TFA) como un aceite amarillo, que se usó directamente para la siguiente etapa.

- 20 Etapa 2: 4-(hidroximetil)-2-metil-N-(3-metilciclohexil)-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida. A una mezcla de 3-metilciclohexanamina (30,00 mg, 235,79 μmoles, 1,00 eq, HCl) y TEA (146,00 mg, 1,44 mmoles, 200,00 μL, 9,25 eq) en DCM (2,0 mL) se añadió trifosgeno (46,27 mg, 155,92 μmoles, 1,00 eq) a 0°C. La mezcla se agitó a 25°C durante 12 min. Después se añadió 4-(hidroximetil)-2-metil-4,5,8,9,10,11-hexahidropirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepin-1-ona (50,00 mg, 136,50 μmoles, 0,5 eq, TFA) y TEA (100,00 μL, 3,06 eq) a la reacción. La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 12 min. LCMS mostró que la reacción se completó. El disolvente se evaporó al vacío. El residuo se ajustó a pH=6 y se purificó por HPLC preparativa (FA) para proporcionar el compuesto del título. LCMS (M+1) : 392,2.

Compuesto 020: 4-(hidroximetil)-N-(3-yodofenil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida. LCMS (M+1): 498,0.

- 30 Compuesto 021: N-(3-(difluorometil)fenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

LCMS (M+1): 422. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ = ppm 7,58 - 7,63 (m, 1 H) 7,48 (s, 1 H) 7,37 (t, J = 7,84 Hz, 1 H) 7,15 - 7,22 (m, 1 H) 6,79 (s, 1 H) 6,61 (s, 1 H) 6,47 (s, 1 H) 4,73 (s, 2 H) 4,49 - 4,60 (m, 2 H) 4,42 (s, 1 H) 3,70 - 3,95 (m, 4 H) 3,31 (s, 3 H) 2,86 (s, 2 H) 2,24 - 2,52 (m, 1 H).

- 35 Compuesto 022: N-(3-cloro-4-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

LCMS [M+1]: 492. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ = 7,84 (dd, J = 6,02, 2,64 Hz, 1 H) 7,52 (dd, J = 5,21, 2,57 Hz, 1 H) 6,76 (s, 1 H) 4,71 (d, J = 3,89 Hz, 2 H) 4,56 (d, J = 13,30 Hz, 2 H) 4,43 (s, 1 H) 3,86 (dd, J = 7,15, 5,52 Hz, 4 H) 3,33 (s, 3 H) 2,87 (t, J = 5,71 Hz, 2 H) 1,89-2,11 (m, 1 H).

- 40 Compuesto 023: N-(2,3-dicloro-4-fluorofenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

LCMS[M+1] : 458/460. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ = 8,05 (dd, J = 9,35, 5,21 Hz, 1 H) 7,09 (t, J = 8,78 Hz, 1 H) 6,97 (s, 1 H) 4,73 - 4,82 (m, 2 H) 4,51 - 4,62 (m, 2 H) 4,36 - 4,46 (m, 1 H) 3,75 - 3,93 (m, 4 H) 3,33 (s, 3 H) 2,89 (t, J = 5,71 Hz, 2 H) 1,94 (s a, 1 H).

Compuesto 024: N-(3,4-dicloro-2-fluorofenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

LCMS[M+1] : 458. ¹H RMN (400MHz, CLOROFORM-d) δ = 7,88 - 8,01 (m, 1 H), 7,23 (dd, J = 1,9, 9,1 Hz, 1 H), 6,70 (d, J = 3,1 Hz, 1 H), 4,76 (s, 2 H), 4,51 - 4,65 (m, 2 H), 4,34 - 4,48 (m, 1 H), 3,72 - 3,96 (m, 4 H), 3,34 (s, 3 H), 2,89 (t, J = 5,7 Hz, 2 H)..

Compuesto 025: N-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

LCMS[M+1] : 474/476 ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ = 7,75 (d, J = 2,38 Hz, 1 H) 7,60 (dd, J = 8,72, 2,45 Hz, 1 H) 7,41 (d, J = 8,66 Hz, 1 H) 6,74 (s, 1 H) 4,72 (s, 2 H) 4,51 - 4,61 (m, 2 H) 4,37 - 4,47 (m, 1 H) 3,77 - 3,93 (m, 4 H) 3,32 (s, 3 H) 2,86 (t, J = 5,71 Hz, 2 H) 2,04 (d, J = 15,06 Hz, 1 H).

Compuesto 026: N-(3-cloro-4-metilfenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

LCMS[M+1] : 420. ¹H RMN (400MHz, CLOROFORMO-d) δ = 7,51 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,12 - 7,20 (m, 2 H), 6,48 (s, 1 H), 4,72 (s, 2 H), 4,51 - 4,64 (m, 2 H), 4,35 - 4,47 (m, 1 H), 3,74 - 3,97 (m, 4 H), 3,34 (s, 3 H), 2,87 (t, J = 5,7 Hz, 2 H), 2,33 (s, 3 H), 1,98 (s a, 1 H).

Compuesto 027: N-(4,5-dicloro-2-fluorofenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

LCMS (M+1): 458/460. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ = 8,25 - 8,38 (m, 1 H), 7,21 (d, J = 10,54 Hz, 1 H), 6,61 - 6,69 (m, 1H), 4,74 (s, 2 H), 4,51 - 4,63 (m, 2 H), 4,35 - 4,47 (m, 1 H), 3,86 (d, J = 16,06 Hz, 4 H), 3,33 (s, 3 H), 2,88 (t, J = 5,77 Hz, 2 H), 1,81 - 1,92 (m, 1 H).

Compuesto 028: N-(3-cloro-4,5-difluorofenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

LCMS [M+1] : 442. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ = 7,30 - 7,40 (m, 1 H) 7,19 - 7,24 (m, 1 H) 6,39 - 6,74 (m, 1 H) 4,69 (d, J = 2,38 Hz, 2 H) 4,50 - 4,62 (m, 2 H) 4,36 - 4,48 (m, 1 H) 3,72 - 3,95 (m, 4 H) 3,33 (s, 3 H) 2,86 (t, J = 5,58 Hz, 2 H) 1,81 - 1,99 (m, 1 H).

Compuesto 028_E1: (S*)-N-(3-cloro-4,5-difluorofenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

LCMS (M+1):442.. ¹H RMN (400MHz, CLOROFORM-d) δ = 7,33 (ddd, J = 2,8, 6,4, 12,0 Hz, 1 H), 7,21 (td, J = 2,4, 5,2 Hz, 1 H), 6,74 (s a, 1 H), 4,69 (s, 2 H), 4,49 - 4,62 (m, 2 H), 4,37 - 4,47 (m, 1 H), 3,71 - 3,92 (m, 4 H), 3,31 (s, 3 H), 2,84 (t, J = 5,6 Hz, 2 H), 2,28 (s, 1 H).

*Enantiómero puro pero desconocido.

Compuesto 029: 4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-N-(3-(pentafluoro-16-sulfanil)fenil)-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

LCMS [M+1] : 498. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ = 7,86 (t, J = 1,94 Hz, 1 H) 7,60 (d, J = 8,03 Hz, 1 H) 7,34 - 7,45 (m, 2 H) 6,80 (s a, 1 H) 4,74 (s, 2 H) 4,51 - 4,61 (m, 2 H) 4,38 - 4,47 (m, 1 H) 3,74 - 3,94 (m, 4 H) 3,32 (s, 3 H) 2,87 (t, J = 5,77 Hz, 2 H) 2,13 (s a, 1 H)..

Compuesto 030: N-(3-clorofenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

LCMS (M+1): 406.. ¹H RMN (400MHz, CLOROFORM-d) δ = 7,51 (s, 1 H), 7,16 - 7,25 (m, 2 H), 7,01 (m, 1 H), 6,69 (s, 1 H), 4,70 (s, 2 H), 4,49 - 4,60 (m, 2 H), 4,36 - 4,45 (m, 1 H), 3,70 - 3,93 (m, 4 H), 3,31 (s, 3 H), 2,85 (t, J = 8,0 Hz, 2 H), 2,40 (s, 1 H).

Compuesto 031_E1: (S*)-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

LCMS (M+1): 424. ¹H RMN (400MHz, CLOROFORM-d) δ = 7,55 (dd, J = 4,0, 8,0 Hz, 1 H), 7,15 - 7,23 (m, 1 H), 6,99 - 7,08 (m, 1 H), 6,69 (s, 1 H), 4,69 (s, 2 H), 4,60 - 4,49 (m, 2 H), 4,36 - 4,46 (m, 1 H), 3,71 - 3,92 (m, 4 H), 3,29 - 3,34 (m, 3 H), 2,84 (t, J = 8,0 Hz, 2 H), 2,42 (s, 1 H).

*Enantiómero puro pero desconocido.

Compuesto 031_E2: (R*)-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

LCMS (M+1): 424. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ = 7,56 - 7,58 (dd, *J* = 6,53, 2,64 Hz, 1 H) 7,17 - 7,20 (dt, *J* = 8,88, 3,40 Hz, 1 H) 7,03 - 7,08 (m, 1 H) 6,49 (s, 1 H) 4,57 - 4,70 (s, 2 H) 4,52 - 4,54 (m, 2 H) 4,40 - 4,42 (m, 1 H) 3,79 - 3,89 (m, 4 H) 3,32 (s, 3 H) 2,84 - 2,87 (t, *J* = 5,77 Hz, 2 H) 1,89 - 1,94 (m, 1 H).

*Enantiómero puro pero desconocido.

- 5 Compuesto 032_E1: (S*)-N-(3-bromo-4-fluorofenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

LCMS (M+1): 468/470. ¹H RMN (400MHz, CLOROFORM-d) δ= 7,68 (dd, *J* = 4,0, 8,0 Hz, 1 H), 7,22 - 7,26 (m, 1 H), 7,03 (t, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 6,69 (s, 1 H), 4,69 (s, 2 H), 4,49 - 4,61 (m, 2 H), 4,36 - 4,45 (m, 1 H), 3,71 - 3,92 (m, 4 H), 3,31 (s, 3 H), 2,84 (t, *J* = 8,0 Hz, 2 H), 2,42 (s, 1 H).

- 10 *Enantiómero puro pero desconocido.

Compuesto 033_E1: (S*)-N-(2-bromo-3-fluoropiridin-4-il)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

LCMS (M+1): 469/471. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ=8,10-8,18 (m, 1H), 8,06 (d, *J* = 5,52 Hz, 1H), 6,99-7,10 (m, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,50-4,62 (m, 2H), 4,37-4,46 (m, 1H), 3,71-3,95 (m, 4H), 3,32 (s, 3H), 2,89 (t, *J* = 5,71 Hz, 2H), 2,20 (d, *J* = 19,58 Hz, 1H).

- 15

*Enantiómero puro pero desconocido.

Compuesto 034_E1: (S*)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

LCMS (M+1): 415. ¹H RMN (400MHz, CLOROFORM-d) δ = 7,75 (dd, *J* = 4,0, 8,0 Hz, 1 H), 7,55 - 7,62 (m, 1 H), 7,14 (t, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 6,73 (s, 1 H), 4,71 (d, *J* = 4,0 Hz, 2 H), 4,51 - 4,62 (m, 2 H), 4,37 - 4,47 (m, 1 H), 3,74 - 3,94 (m, 4 H), 3,33 (s, 3 H), 2,86 (t, *J* = 8,0 Hz, 2 H), 2,02 (s, 1 H).

- 20

*Enantiómero puro pero desconocido.

Compuesto 035_E1: (S*)-N-(4-fluoro-3-metilfenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

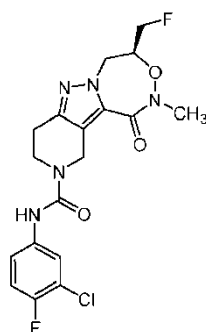
LCMS (M+1): 404. ¹H RMN (400MHz, CLOROFORM-d) δ = 7,22 (dd, *J* = 4,0, 8,0 Hz, 1 H), 7,05 - 7,12 (m, 1 H), 6,91 (t, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 6,57 (s, 1 H), 4,69 (s, 2 H), 4,48 - 4,59 (m, 2 H), 4,35 - 4,43 (m, 1 H), 3,68 - 3,92 (m, 4 H), 3,29 (s, 3H), 2,83 (t, *J* = 5,6 Hz, 2 H), 2,66 (s a, 1 H), 2,23 (d, *J* = 1,6 Hz, 3 H).

- 25

*Enantiómero puro pero desconocido.

Compuesto 038_E1: (S*)-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-(fluorometil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

- 30



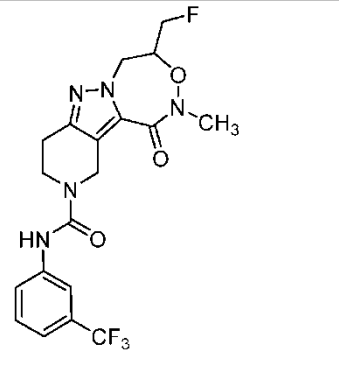
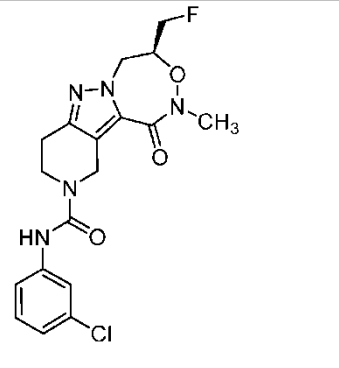
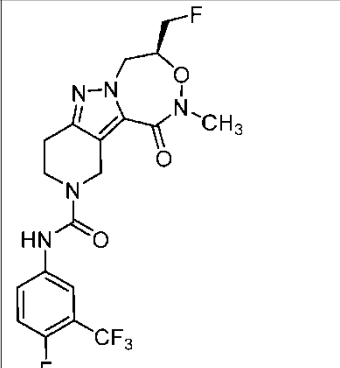
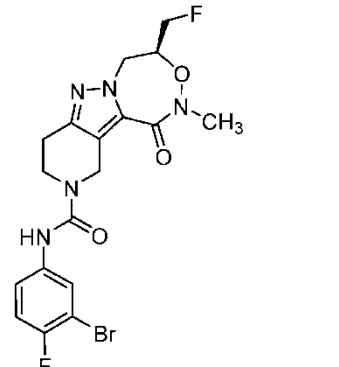
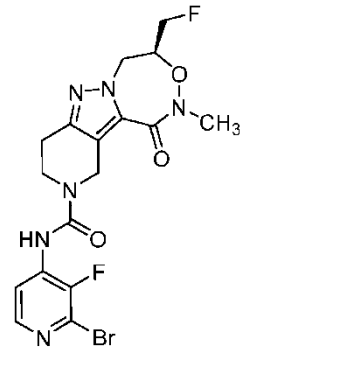
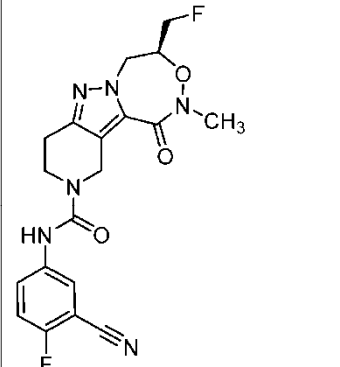
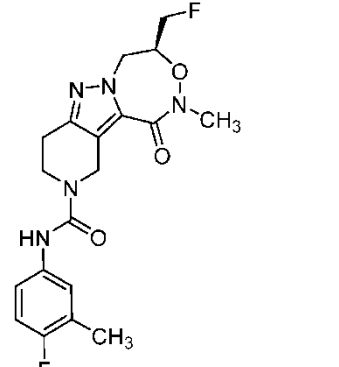
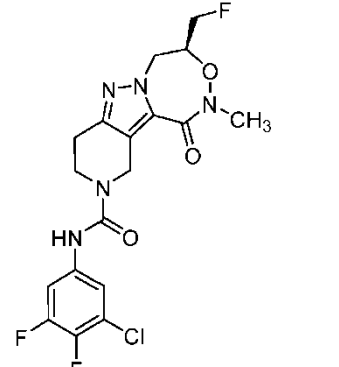
A una disolución de N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxamida (Compuesto 031_E1, 20,00 mg, 47,19 μmoles, 1,00 eq) en DCM (1,00 mL) se añadió DAST (45,64 mg, 283,14 μmoles, 37,41 μL, 6,00 eq) a -30°C en N₂, la mezcla de reacción se agitó a 10°C durante 2 horas. TLC indicó que el material de partida se consumió completamente y se detectó un nuevo punto principal con menor polaridad. La mezcla de reacción se desactivó con agua (10 mL) y después se extrajo con DCM (20 mL*3), la fase orgánica combinada se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por medio de TLC preparativa, seguido por HPLC preparativa (FA) para proporcionar el compuesto del título como sólido blanco.

- 35

LCMS (M+1): 426/428. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORM- d) δ = 7,58 (dd, J = 6,53, 2,63 Hz, 1 H) 7,15 - 7,22 (m, 1 H) 7,03 - 7,10 (m, 1 H) 6,45 (s, 1 H) 4,53 - 4,73 (m, 6 H) 4,42 (dd, J = 14,43, 6,78 Hz, 1 H) 3,81 - 3,91 (m, 2 H) 3,33 (s, 3 H) 2,87 (t, J = 5,71 Hz, 2 H).

*Enantiómero puro pero desconocido.

- 5 Los compuestos 036, 037, 039, 040, 041, 042, 043 y 044 se prepararon de una manera análoga al compuesto 038.

		
036	037 E1	039 E1
		
040 E1	041 E1	042 E1
		
043 E1	044 E1	

Compuesto 036: 4-(fluorometil)-2-metil-1-oxo-N-(3-(trifluorometil)fenil)-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

- 10 LCMS: 442 [M+1]. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORM- d) δ = 7,72 (s, 1 H) 7,59 (d, J = 7,53 Hz, 1 H) 7,41 (t, J = 7,91 Hz, 1 H) 7,30 (d, J = 7,78 Hz, 1 H) 6,71 (s, 1 H) 4,54 - 4,76 (m, 6 H) 4,42 (dd, J = 14,43, 6,90 Hz, 1 H) 3,81 - 3,94 (m, 2 H) 3,33 (s, 3 H) 2,88 (t, J = 5,77 Hz, 2 H).

Compuesto 037_E1: (S*)-N-(3-clorofenil)-4-(fluorometil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

LCMS (M+1): 408/410. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 7,52 - 7,55 (m, 1 H) 7,18 - 7,25 (m, 2 H) 7,00 - 7,05 (m, 1 H) 6,49 (s, 1 H) 4,54 - 4,73 (m, 6 H) 4,42 (dd, J = 14,49, 6,84 Hz, 1 H) 3,82 - 3,91 (m, 2 H) 3,33 (s, 3 H) 2,87 (t, J = 5,77 Hz, 2 H).

*Enantiómero puro pero desconocido.

- 5 Compuesto 039_E1: (S*)-N-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-4-(fluorometil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

LCMS (M+1): 460. ¹H RMN (400MHz, CLOROFORM-d) δ = 7,57 - 7,61 (m, 1 H), 7,47 - 7,54 (m, 1 H), 7,06 (t, J = 9,4 Hz, 1 H), 6,46 (s, 1 H), 4,57 - 4,67 (m, 4 H), 4,45 - 4,56 (m, 2 H), 4,34 (dd, J = 6,9, 14,5 Hz, 1 H), 3,80 (c, J = 5,7 Hz, 2 H), 3,25 (s, 3 H), 2,80 (t, J = 5,7 Hz, 2 H).

- 10 *Enantiómero puro pero desconocido.

Compuesto 040_E1: (S*)-N-(3-bromo-4-fluorofenil)-4-(fluorometil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

LCMS (M+1): 470/472. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 7,70 (dd, J = 2,57, 5,96 Hz, 1H), 7,22 - 7,27 (m, 1 H), 7,04 (t, J = 8,53 Hz, 1 H), 6,53 (s, 1 H), 4,50 - 4,82 (m, 6 H), 4,41 (dd, J = 6,90, 14,43 Hz, 1 H), 3,86 (c, J = 5,56 Hz, 2H), 3,32 (s, 3 H), 2,86 (t, J = 5,71 Hz, 2 H).

- 15

*Enantiómero puro pero desconocido.

Compuesto 041_E1: (S*)-N-(2-bromo-3-fluoropiridin-4-il)-4-(fluorometil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

LCMS (M+1) : 471/473. ¹H RMN (400MHz, CLOROFORMO-d) δ = 8,14 - 8,18 (m, 1 H), 8,07 (d, J = 5,5 Hz, 1 H), 6,96 (d, J = 3,4 Hz, 1 H), 4,77 (s, 2 H), 4,53 - 4,72 (m, 4 H), 4,42 (dd, J = 6,7, 14,5 Hz, 1 H), 3,88 (t, J = 5,9 Hz, 2 H), 3,33 (s, 3 H), 2,90 (t, J = 5,7 Hz, 2 H).

- 20

*Enantiómero puro pero desconocido.

Compuesto 042_E1: (S*)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-4-(fluorometil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

LCMS (M+1) : 417. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 7,71 - 7,81 (m, 1 H), 7,53 - 7,64 (m, 1 H), 7,15 (s, 1 H), 6,58 (s, H), 4,72 (d, J = 2,08 Hz, 4 H), 4,56 (d, J = 5,14 Hz, 2 H), 4,37 - 4,48 (m, 1 H), 3,80 - 3,93 (m, 2 H), 3,33 (s, 3 H), 2,88 (t, J = 5,81 Hz, 2 H).

- 25

*Enantiómero puro pero desconocido.

Compuesto 043_E1: (S*)-N-(4-fluoro-3-metilfenil)-4-(fluorometil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

LCMS (M+1) :406 ¹H RMN (CLOROFORMO-d, 400MHz): δ = 7,16 (d, J = 2,9 Hz, 1 H), 6,99 - 7,06 (m, 1 H), 6,85 (t, J = 8,9 Hz, 1 H), 6,28 (s, 1 H), 4,46 - 4,65 (m, 7 H), 4,34 (dd, J = 14,4, 6,8 Hz, 1 H), 3,79 (c, J = 5,4 Hz, 2 H), 3,25 (s, 3 H), 2,79 (t, J = 5,7 Hz, 2 H), 2,18 ppm (d, J = 1,3 Hz, 3 H).

- 30

*Enantiómero puro pero desconocido.

Compuesto 044_E1: (S*)-N-(3-cloro-4,5-difluorofenil)-4-(fluorometil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

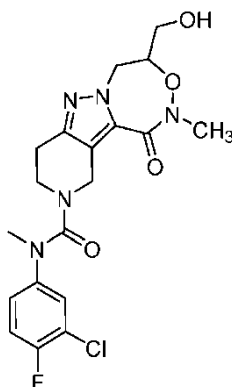
LCMS (M+1): 444. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 7,34 (ddd, J = 11,76, 6,43, 2,64 Hz, 1 H) 7,21 (dt, J = 5,30, 2,43 Hz, 1 H) 6,49 (s, 1 H) 4,54 - 4,73 (m, 6 H) 4,42 (dd, J = 14,49, 6,96 Hz, 1 H) 3,81 - 3,91 (m, 2 H) 3,33 (s, 3 H) 2,87 (t, J = 5,71 Hz, 2 H).

- 35

*Enantiómero puro pero desconocido.

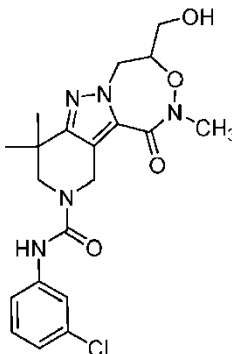
Compuesto 045: N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-(hidroximetil)-N,2-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

- 40



A una disolución de 3-cloro-4-fluoro-N-metil-anilina (intermedio 2, 45,00 mg, 229,53 μ moles, 1,0 eq, HCl) y trifosgeno (34,06 mg, 114,77 μ moles, 0,50 eq) en DCM (3,00 mL) se añadió TEA (116,13 mg, 1,15 mmoles, 159,08 μ L, 5 eq) en gotas. La mezcla resultante se agitó durante 0,5 h a 0°C y después se agitó a 20°C durante 0,5 hr. Se añadió 4-(hidroximetil)-2-metil-4,5,8,9,10,11-hexahidropirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepin-1-ona (intermedio 1, 66,27 mg, 229,53 μ moles, 1,00 eq, HCl) se añadió en porciones a 0°C, después se calentó a 20°C y se agitó durante 1 hr. LCMS mostró el material de partida consumido y se formó el 77,5% de producto. Dos lotes de mezcla de reacción se vertieron en H₂O (5 mL), y se extrajo con DCM (3*5 mL). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para obtener el compuesto del título (70 mg, 84,92 μ moles, 99,77% de pureza) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 7,33 (dd, *J* = 2,70, 6,46 Hz, 1 H), 7,19 - 7,26 (m, 1 H), 7,12 - 7,18 (m, 1 H), 4,43 - 4,55 (m, 2 H), 4,23 - 4,36 (m, 3 H), 3,66 - 3,75 (m, 1 H), 3,55 - 3,66 (m, 3 H), 3,31 (s, 6 H), 3,26 (s, 3 H), 3,18 (s, 3 H). LCMS [M+1]: 438.

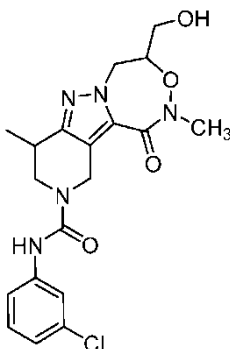
Compuesto 046: N-(3-clorofenil)-4-(hidroximetil)-2,8,8-trimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.



Etapa 1. 4-(Hidroximetil)-2,8,8-trimetil-4,5,8,9,10,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepin-1(2H)-ona. A una disolución de 4-(hidroximetil)-2,8,8-trimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxilato de terc-butilo (intermedio 3, 43,00 mg, 113,03 μ moles, 1,00 eq) en DCM (300,00 μ L se añadió una disolución de TFA (462,00 mg, 4,05 mmoles, 300,00 μ L, 35,85 eq) en DCM (300,00 μ L a 0°C, la mezcla de reacción se agitó a 10°C durante una hora. TLC indicó que el material de partida se consumió completamente. El disolvente se eliminó en un evaporador rotatorio para proporcionar el compuesto del título (40,00 mg, en bruto, TFA) como aceite amarillo. El producto se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional.

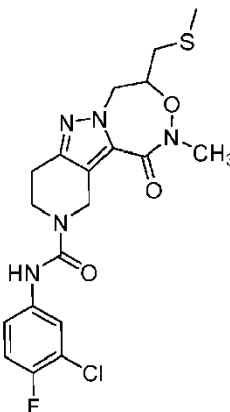
Etapa 2. N-(3-clorofenil)-4-(hidroximetil)-2,8,8-trimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida. A una mezcla de 4-(hidroximetil)-2,8,8-trimetil-4,5,8,9,10,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-1(2H)-ona (40,00 mg, 101,43 μ moles, 1,00 eq, TFA) en DCM (2,00 mL) se añadió TEA (41,06 mg, 405,73 μ moles, 56,24 μ L, 4,00 eq), seguido por N-(3-clorofenil)-carbamato de fenilo (25,12 mg, 101,43 μ moles, 1,00 eq), la mezcla de reacción se agitó a 10°C durante 16 horas. LCMS mostró que el material de partida se consumió completamente y se detectó aproximadamente 50% de compuesto deseado. La mezcla se extrajo con DCM (50 mL*3) y agua (30 mL), la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (FA) para proporcionar el compuesto del título (28,00 mg, 63,24 μ moles, 62,35% de rendimiento, 98% de pureza) como sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ = 7,56 (s, 1 H) 7,18 - 7,24 (m, 2 H) 7,00 - 7,02 (d, *J* = 7,78 Hz, 1 H) 6,64 (s, 1 H) 4,71 (s, 2 H) 4,52 - 4,56 (m, 2 H) 4,38 - 4,41 (m, 1 H) 3,85 - 3,86 (m, 1 H) 3,76 - 3,77 (m, 1 H) 3,52 - 3,62 (m, 2 H) 3,30 (s, 3 H) 2,18 (s a, 1 H) 1,34 - 1,36 (d, *J* = 4,64 Hz, 6 H). LCMS: 434/436 [M+1].

Compuesto 047: N-(3-clorofenil)-4-(hidroximetil)-2,8-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.



- 5 A una disolución de 4-(hidroximetil)-2,8-dimetil-1-oxo-1,2,4,5,8,9-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(11H)-carboxilato de terc-butilo (intermedio 4, 60,00 mg, 163,75 μ moles, 1,00 eq) en DCM (3,00 mL) se añadió TFA (1,32 g, 11,58 mmoles, 857,16 μ L, 70,70 eq). La mezcla se agitó a 15°C durante 1 hr. TLC (PE:EA = 0:1) mostró al material de partida consumido. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar 4-(hidroximetil)-2,8-dimetil-4,5,8,9,10,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-ona (64,00 mg, 168,28 μ moles, 102,77% de rendimiento, TFA) como aceite amarillo. El aceite resultante se disolvió con DCM (5,00 mL), y se añadió TEA (82,48 mg, 815,10 μ moles, 112,99 μ L, 5,00 eq) seguido por N-(3-clorofenil)carbamato de fenilo (40,38 mg, 163,02 μ moles, 1,00 eq). La mezcla se agitó a 15°C durante 16 hr. LCMS mostró el producto principal. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (FA) para proporcionar el compuesto del título (25,00 mg, 59,25 μ moles, 36,34% de rendimiento, 99,5% de pureza) como sólido blanco. ^1H RMN (400MHz, CLOROFORMO- d) δ = 7,56 (s, 1 H), 7,19 - 7,27 (m, 2 H), 7,03 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 6,60 (s a, 1 H), 4,72 - 4,86 (m, 1 H), 4,51 - 4,69 (m, 3 H), 4,33 - 4,48 (m, 1 H), 4,07 - 4,19 (m, 1 H), 3,67 - 3,93 (m, 2 H), 3,33 (s, 3 H), 3,24 (ddd, J = 8,3, 13,2, 17,4 Hz, 1 H), 3,10 (d, J = 6,7 Hz, 1 H), 2,07 (s a, 1 H), 1,36 (dd, J = 2,3, 6,8 Hz, 1 H). LCMS: 420/422 [$M+1$].

Compuesto 048: N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-metil-4-(metilsulfanilmetil)-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxamida.

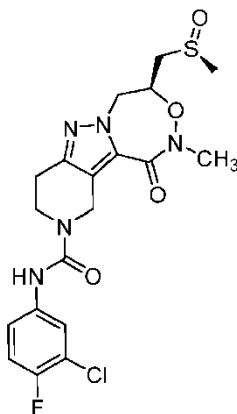


- 20 Etapa 1. [10-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)carbamoyl]-2-metil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-4-il]metilmetanosulfonato. A una disolución de N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxamida (compuesto 031, 500,00 mg, 1,18 mmoles, 1,00 eq) en DCM (4,00 mL) se añadió Et_3N (716,43 mg, 7,08 mmoles, 981,40 μ L, 6,00 eq) seguido por MsCl (540,68 mg, 4,72 mmoles, 365,32 μ L, 4,00 eq) a 15°C. La mezcla resultante se agitó durante 20 horas a 25°C.
- 25 TLC (diclorometano/metanol = 10/1) mostró el material de partida casi consumido y se generó el producto deseado principal. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (30 mL) y se lavó con HCl 1N (30 mL*2) y salmuera (30 mL). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 , y se concentró para dar el compuesto del título (590,00 mg, 1,02 mmoles, 86,67% de rendimiento, 87% de pureza) como un sólido amarillo.

Etapa 2. N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-metil-4-(metilsulfanilmetil)-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxamida.

A una disolución de [10-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)carbamoil]-2-metil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepin-4-il]metilmetanosulfonato (150,00 mg, 298,85 μ moles, 1,00 eq) en DMF (8,00 mL) se añadió NaSMe (125,68 mg, 1,79 mmoles, 114,25 μ L, 6,00 eq). La mezcla resultante se agitó durante 16 horas a 15°C. TLC (diclorometano/metanol = 10/1) mostró el material de partida casi consumido y se generó el producto deseado principalmente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (30 mL) y se lavó con agua (30 mL*2) y salmuera (30 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (diclorometano:metanol = 20:1~10:1 para dar 145,00 mg del producto deseado con 70,5% de pureza como un líquido amarillo, 30 mg de los cuales se purificaron adicionalmente por medio de HPLC preparativa (TFA) para dar 14,81 mg del compuesto del título con 98% de pureza. ¹H RMN: (CDCl₃, 400 MHz) δ = 7,57 - 7,59 (m, 1 H), 7,28 - 7,30 (m, 1 H), 7,13 (t, *J* = 9,20 Hz, 1 H), 4,84 (s, 2 H), 4,59 - 4,71 (m, 2 H), 4,42 - 4,45 (m, 1 H), 3,80 - 3,84 (t, *J* = 6,00 Hz, 2 H), 3,31 (s, 3 H), 2,81 - 2,84 (m, 3 H), 2,67 - 2,70 (m, 1 H), 2,19 (s, 3 H). LCMS [M+1]: 454,1

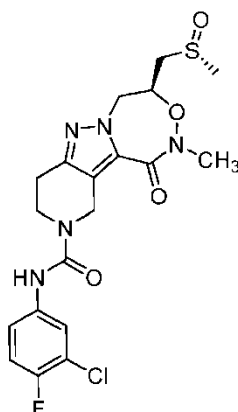
Compuesto 049_E1: (S*)-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-metil-4-(((S*)-metilsulfinil)metil)-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.



A una disolución de N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-metil-4-(metilsulfanilmetil)-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxamida (compuesto 048, 80,00 mg, 123,37 μ moles, 1,00 eq) en DCM (5,00 mL) se añadió *m*-CPBA (29,27 mg, 135,71 μ moles, 80% de pureza, 1,10 eq) a 15°C. La mezcla resultante se agitó durante 16 horas a 30°C. TLC (diclorometano/metanol = 10/1) y LCMS mostraron que el material de partida se consumió completamente y se generaron sulfona y sulfóxido. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (20 mL), después se lavó con agua (10 mL), salmuera (10 mL), se secó con Na₂SO₄, se filtró, se concentró al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa (diclorometano/metanol = 15/1), seguido por HPLC preparativa a 9,77 mg de compuesto 050 y 29,09 mg de compuesto 049 racémico. 29,09 mg de compuesto 049 racémico se separó mediante dos vueltas de SFC, y se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (condición TFA) para dar 4 enantiómeros: compuesto 049_E1 (6,86 mg), compuesto 049_E2 (5,78 mg); compuesto 049_E3 (7,15 mg) y compuesto 049_E4 (6,79 mg). ¹H RMN: (CDCl₃, 400 MHz) δ = 7,56 - 7,59 (m, 1 H), 7,15 - 7,22 (m, 1 H), 7,07 (t, *J* = 9,20 Hz, 1 H), 6,46 (s, 1 H), 5,03 - 5,12 (m, 1 H), 4,65 - 4,78 (m, 3 H), 4,45 (dd, *J* = 7,60 Hz, *J* = 7,60 Hz, 1 H), 3,75 - 3,96 (m, 2 H), 3,34 (s, 3 H), 2,85-3,05(m, 4 H), 2,69 (s, 3 H).

*Estereoquímica pura pero desconocida.

Compuesto 049_E2: (S*)-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-metil-4-(((R*)-metilsulfinil)metil)-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

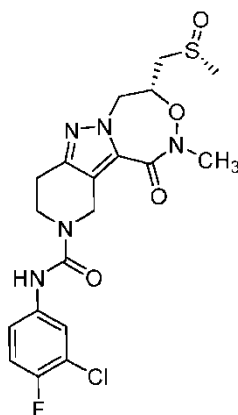


El compuesto 049_E2 se separó de la mezcla descrita anteriormente.

5 ^1H RMN: (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 7,56 - 7,59 (m, 1 H), 7,15 - 7,22 (m, 1 H), 7,07 (t, J = 9,20 Hz, 1 H), 6,46 (s, 1 H), 5,03 - 5,12 (m, 1 H), 4,65 - 4,78 (m, 3 H), 4,45 (dd, J = 7,60 Hz, J = 7,60 Hz, 1 H), 3,75 - 3,96 (m, 2 H), 3,34 (s, 3 H), 2,85-3,05(m, 4 H), 2,69 (s, 3 H).

*Estereoquímica pura pero desconocida.

Compuesto 049_E3: (R*)-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-metil-4-(((R*)-metilsulfinil)metil)-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida

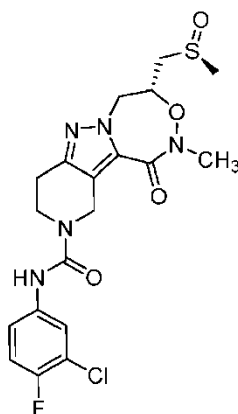


10 El compuesto 049_E3 se separó de la mezcla descrita anteriormente.

^1H RMN: (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 7,56 - 7,59 (m, 1 H), 7,15 - 7,22 (m, 1 H), 7,07 (t, J = 9,20 Hz, 1 H), 6,46 (s, 1 H), 5,03 - 5,12 (m, 1 H), 4,65 - 4,78 (m, 3 H), 4,45 (dd, J = 7,60 Hz, J = 7,60 Hz, 1 H), 3,75 - 3,96 (m, 2 H), 3,34 (s, 3 H), 2,85-3,05(m, 4 H), 2,69 (s, 3 H).

*Estereoquímica pura pero desconocida.

15 Compuesto 049_E4: (R*)-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-metil-4-(((S*)-metilsulfinil)metil)-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

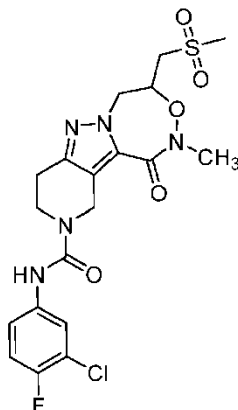


El compuesto 049_E4 se separó de la mezcla descrita anteriormente.

¹H RMN: (CDCl₃, 400 MHz) δ = 7,56 - 7,59 (m, 1 H), 7,15 - 7,22 (m, 1 H), 7,07 (t, J = 9,20 Hz, 1 H), 6,46 (s, 1 H), 5,03 - 5,12 (m, 1 H), 4,65 - 4,78 (m, 3 H), 4,45 (dd, J = 7,60 Hz, J = 7,60 Hz, 1 H), 3,75 - 3,96 (m, 2 H), 3,34 (s, 3 H), 2,85 - 3,05 (m, 4 H), 2,69 (s, 3 H).

*Estereoquímica pura pero desconocida.

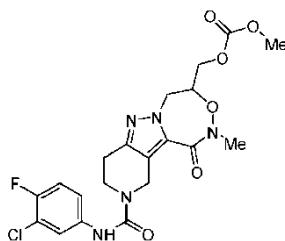
Compuesto 050: N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-metil-4-((metilsulfonil)metil)-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.



El compuesto 050 se separó de la mezcla descrita anteriormente.

¹H RMN: (CDCl₃, 400 MHz) δ = 7,53 - 7,57 (m, 1 H), 7,15 - 7,20 (m, 1 H), 7,07 (t, J = 8,80 Hz, 1 H), 6,45 (s, 1 H), 5,12 (s, 1 H), 4,65 - 4,78 (m, 3 H), 4,53 (d, J = 7,60 Hz, 1 H), 3,75 - 3,90 (m, 3 H), 3,32 - 3,45 (m, 3 H), 3,27 (d, J = 4,80 Hz, 1 H), 3,03 (s, 3 H), 2,88 (t, J = 6,00 Hz, 2 H). LCMS [M+1]: 486,3

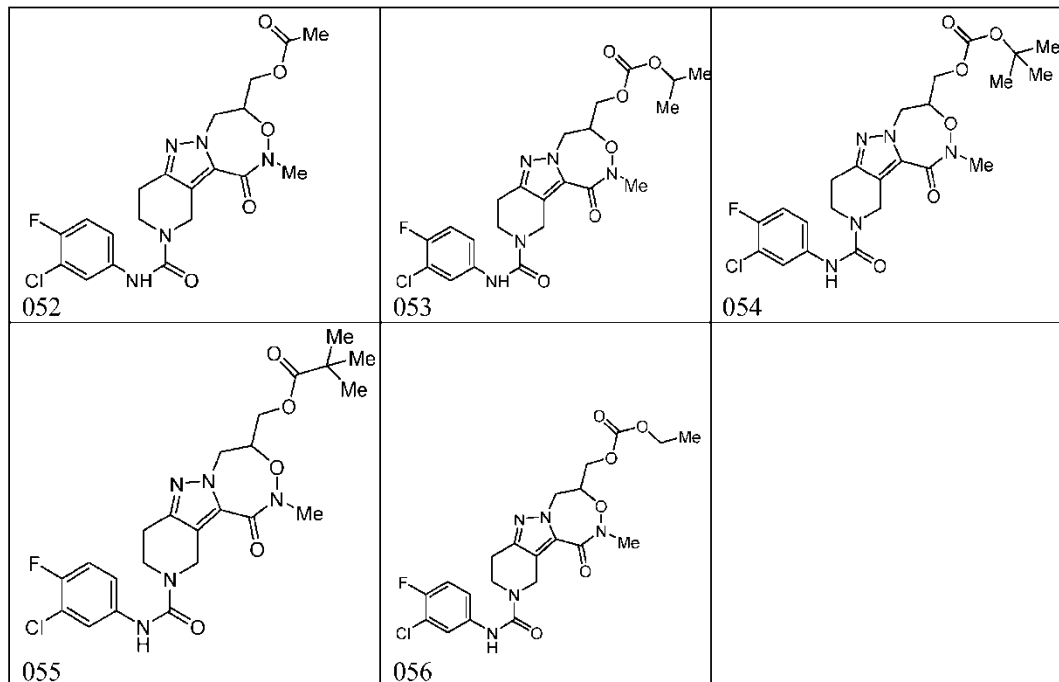
Compuesto 051: (10-((3-cloro-4-fluorofenil)carbamoil)-2-metil-1-oxo-1,2,4,5,8,9,10,11-octahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepin-4-il)metil metil carbonato.



A una disolución de N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahydro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxamida (compuesto 031, 50,00 mg, 117,97 μmoles, 1,00 eq) en DCM (10,00 mL) se añadió Et₃N (119,37 mg, 1,18 mmoles, 163,53 μL, 10,00 eq) seguido por cloroformiato de metilo (111,48 mg, 1,18 mmoles, 91,38 μL, 10,00 eq) en baño de hielo-agua (manteniendo la temperatura interna entre 5~10°C). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 30°C. TLC y LCMS mostraron que el material de partida se

consumió, y se generó el producto deseado. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el producto purificado (50,00 mg, 102,73 μ moles, 87,08% de rendimiento, 99% de pureza) como un sólido blanco. LCMS: 482,1 [M+1]. ^1H RMN: (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 7,56 - 7,59 (m, 1 H), 7,15 - 7,23 (m, 1 H), 7,05 (t, J = 8,80 Hz, 1 H), 6,43 (s, 1 H), 4,65 - 4,75 (m, 3 H), 4,55 - 4,63 (m, 1 H), 4,35 - 4,45 (m, 2 H), 4,21 - 4,31 (m, 1 H), 3,75 - 3,89 (m, 5 H), 3,31 (s, 3 H), 2,86 (t, J = 6,00 Hz, 2 H).

Los compuestos 052, 053, 054, 055 y 056 se prepararon de una manera análoga al compuesto 051.



Compuesto 052: acetato de (10-((3-cloro-4-fluorofenil)carbamoil)-2-metil-1-oxo-1,2,4,5,8,9,10,11-octahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepin-4-il)metilo.

- 10 LCMS: 466,1 [M+1]. ^1H RMN: (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 7,56 - 7,59 (m, 1 H), 7,15 - 7,21 (m, 1 H), 7,06 (t, J = 8,80 Hz, 1 H), 6,45 (s, 1 H), 4,55 - 4,75 (m, 4 H), 4,31 - 4,42 (m, 2 H), 4,14 - 4,22 (m, 1 H), 4,21 - 4,31 (m, 1 H), 3,79 - 3,91 (m, 2 H), 3,30 (s, 3 H), 2,86 (t, J = 6,40 Hz, 2 H), 2,12 (s, 3 H).

Compuesto 053: (10-((3-cloro-4-fluorofenil)carbamoil)-2-metil-1-oxo-1,2,4,5,8,9,10,11-octahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepin-4-il)metil isopropil carbonato.

- 15 LCMS: 510 [M + 1]. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ = 7,58 (dd, J = 2,69, 6,48 Hz, 1 H), 7,17 - 7,23 (m, 1 H), 7,02 - 7,10 (m, 1 H), 6,53 (s, 1 H), 4,92 (m, J = 6,24 Hz, 1 H), 4,65 - 4,75 (m, 3 H), 4,56 - 4,65 (m, 1 H), 4,32 - 4,41 (m, 2 H), 4,24 (dd, J = 4,58, 11,92 Hz, 1 H), 3,80 - 3,92 (m, 2 H), 3,30 (s, 3 H), 2,86 (t, J = 5,75 Hz, 2 H), 1,29-1,38 (m, 6 H).

Compuesto 054: ((10-((3-cloro-4-fluorofenil)carbamoil)-2-metil-1-oxo-1,2,4,5,8,9,10,11-octahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepin-4-il)metil)carbonato de terc-butilo.

- 20 LCMS: 546 [M + 23]. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ = 7,58 (dd, J = 2,63, 6,54 Hz, 1 H), 7,16 - 7,23 (m, 1 H), 7,02 - 7,10 (m, 1 H), 6,55 (s, 1 H), 4,65 - 4,77 (m, 3 H), 4,56 - 4,64 (m, 1H), 4,27 - 4,41 (m, 2 H), 4,18 (dd, J = 4,65, 11,98 Hz, 1 H), 3,77 - 3,93 (m, 2 H), 3,30 (s, 3 H), 2,86 (t, J = 5,75 Hz, 2 H), 1,51 (s, 9 H).

Compuesto 055: pivalato de (10-((3-cloro-4-fluorofenil)carbamoil)-2-metil-1-oxo-1,2,4,5,8,9,10,11-octahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepin-4-il)metilo.

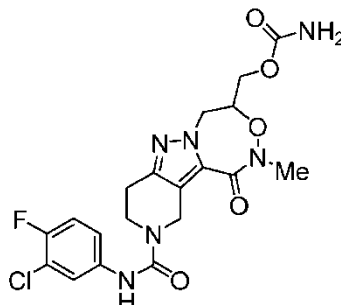
- 25 LCMS: 508 [M + 1]. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ = 7,57 (dd, J = 2,57, 6,48 Hz, 1 H), 7,16 - 7,24 (m, 1 H), 7,02 - 7,10 (m, 1 H), 6,53 (s, 1 H), 4,57 - 4,73 (m, 4 H), 4,29 - 4,39 (m, 2 H), 4,18 - 4,27 (m, 1 H), 3,86 (t, J = 5,81 Hz, 2 H), 2,86 (t, J = 5,75 Hz, 2 H), 1,24 (s, 9 H).

Compuesto 056: (10-((3-cloro-4-fluorofenil)carbamoil)-2-metil-1-oxo-1,2,4,5,8,9,10,11-octahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepin-4-il)metil etil carbonato.

- 30

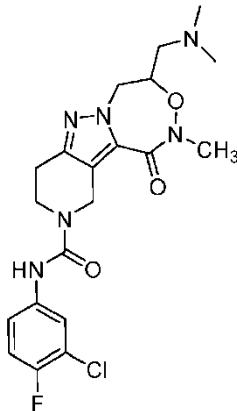
LCMS: 496 [M + 1]. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ = 7,57 (dd, J = 2,69, 6,48 Hz, 1 H), 7,16 - 7,23 (m, 1 H), 7,02 - 7,10 (m, 1 H), 6,52 (s, 1 H), 4,65 - 4,76 (m, 3 H), 4,56 - 4,65 (m, 1 H), 4,32 - 4,43 (m, 2 H), 4,21 - 4,30 (m, 3 H), 3,77 - 3,95 (m, 2 H), 3,31 (s, 3 H), 2,86 (t, J = 5,75 Hz, 2 H), 1,35 (t, J = 7,09 Hz, 3 H).

5 Compuesto 057: carbamato de (10-((3-cloro-4-fluorofenil)carbamoyl)-2-metil-1-oxo-1,2,4,5,8,9,10,11-octahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepin-4-il)metilo.



10 A una disolución de N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxamida (compuesto 031, 50,00 mg, 117,97 μmoles, 1,00 eq) en DCM (8,00 mL) se añadió cianato sódico (230,08 mg, 3,54 mmoles, 30,00 eq) seguido por CF₃COOH (403,53 mg, 3,54 mmoles, 262,03 μL, 30,00 eq) a 10°C. La mezcla resultante se agitó durante 48 horas a 30°C. LCMS y HPLC mostraron el material de partida/producto deseado = 1/2. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (condición TFA) para dar el producto deseado (16,74 mg, 35,86 μmoles, 30,40% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN: (MeOD, 400 MHz) δ = 7,57 - 7,59 (m, 1 H), 7,23 - 7,39 (m, 1 H), 7,13 (t, J = 9,20 Hz, 1 H), 4,65 - 4,75 (m, 3 H), 4,59 - 4,64 (m, 1 H), 4,33 - 4,41 (m, 1 H), 4,25 - 4,32 (m, 1 H), 4,13 - 4,20 (m, 1 H), 3,82 (t, J = 6,00 Hz, 2 H), 3,31 (s, 3 H), 2,82 (t, J = 6,40 Hz, 2 H). LCMS: 467 [M+1].

15 Compuesto 058: N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-4-[(dimetilamino)metil]-2-metil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxamida.



20 Etapa 1. 2-metil-4-(metilsulfoniloximetil)-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxilato de terc-butilo. A una disolución de 4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxilato de terc-butilo (intermedio 1, 500,00 mg, 1,42 mmoles, 1,00 eq) en DCM (2,00 mL) se añadió TEA (358,95 mg, 3,55 mmoles, 491,72 μL, 2,50 eq) y MsCl (211,30 mg, 1,84 mmoles, 142,77 μL, 1,30 eq). Después la mezcla se agitó a 20°C durante 2 hr. TLC (acetato de metilo) mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 mL) y se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío para dar 2-metil-4-(metilsulfoniloximetil)-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxilato de terc-butilo (600,00 mg, 1,39 mmoles, 98,16% de rendimiento) se obtuvo como sólido amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

30 Etapa 2. 4-[(dimetilamino)metil]-2-metil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxilato de terc-butilo y 4-(dimetilcarbamoyloximetil)-2-metil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxilato de terc-butilo. A una disolución de 2-metil-4-(metilsulfoniloximetil)-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxilato de terc-butilo (50,00 mg, 116,15 μmoles, 1,00 eq) y Me₂NH (94,71 mg, 1,16 mmoles, 106,42 μL, 10,00 eq, HCl) en DMF (3,00 mL) se añadió K₂CO₃ (160,53 mg, 1,16 mmoles, 161,00 μL, 10,00 eq). La mezcla se agitó a 80°C durante 12 hr. LCMS mostró que el material de partida se consumió y se generaron 19% de 3 y 65% de 3a. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por TLC preparativa (diclorometano:metanol = 10:1) para dar el primer compuesto del

título (9,00 mg, 22,53 μ moles, 19,40% de rendimiento, 95% de pureza) como el aceite incoloro, y el segundo compuesto del título (15,00 mg, 35,42 μ moles, 30,50% de rendimiento) se obtuvo como aceite incoloro.

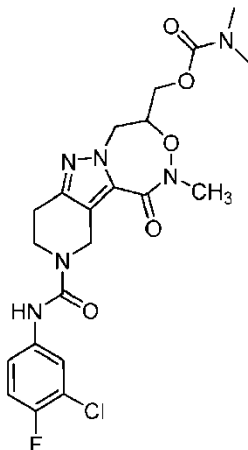
4-[(dimetilamino)metil]-2-metil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahydro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxilato de terc-butilo: ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORM-*d*) δ 4,62 - 4,70 (m, 2H), 4,47 - 4,59 (m, 2H), 4,23 - 4,35 (m, 1H), 3,58 - 3,86 (m, 2H), 3,19 - 3,36 (m, 3H), 2,77 (t, J = 5,44 Hz, 2H), 2,41-2,67 (m, 2H), 2,34 (s, 6H), 1,49 (s, 9H).

4-(dimetilcarbamoiloximetil)-2-metil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahydro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxilato de terc-butilo: ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORM-*d*) δ 4,51 - 4,72 (m, 4H), 4,27 - 4,39 (m, 2H), 4,15 - 4,25 (m, 1H), 3,71 (s, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,92 (d, J = 17,73 Hz, 5H), 2,70 - 2,80 (m, 2H), 1,48 (s, 9H).

Etapa 3. 4-[(dimetilamino)metil]-2-metil-4,5,8,9,10,11-hexahidropirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepin-1-ona. A una disolución de 4-[(dimetilamino)metil]-2-metil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahydro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxilato de terc-butilo (67,00 mg, 176,57 μ moles, 1,00 eq) en DCM (2,00 mL) se añadió TFA (3,08 g, 27,01 mmoles, 2,00 mL, 152,99 eq). La mezcla se agitó a 15°C durante 30 min. TLC (acetato de etilo) mostró que la reacción se completó. La mezcla se evaporó para dar el compuesto del título en bruto (80,00 mg, en bruto, TFA) como aceite incoloro, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 4. N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-4-[(dimetilamino)metil]-2-metil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahydro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxamida. A una disolución de 4-[(dimetilamino)metil]-2-metil-4,5,8,9,10,11-hexahidropirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepin-1-ona (49,00 mg, 175,41 μ moles, 1,00 eq) y N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)carbamato de fenilo (46,60 mg, 175,41 μ moles, 1,00 eq) en DCM (2,00 mL) se añadió TEA (53,25 mg, 526,23 μ moles, 72,95 μ L, 3,00 eq). La mezcla se agitó a 15°C durante 16 hr. LCMS mostró que la reacción se completó. La mezcla se evaporó al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Boston Green ODS 150*30 5u; fas móvil: [agua (0,225% de FA)-ACN]; B%: 11%-41%, 10 min). El compuesto del título (48,00 mg, 106,24 μ moles, 60,57% de rendimiento, 99,8% de pureza) se obtuvo como sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORM-*d*) δ 7,57 (dd, J = 2,63, 6,54 Hz, 1 H), 7,17 - 7,22 (m, 1 H), 7,03 - 7,09 (m, 1 H), 6,53 (s, 1 H), 4,77 (quin, J = 5,81 Hz, 1 H), 4,70 (s, 2 H), 4,59 (dd, J = 5,93, 14,61 Hz, 1 H), 4,34 (dd, J = 4,89, 14,67 Hz, 1 H), 3,77 - 3,96 (m, 2 H), 3,32 (s, 3 H), 2,86 (t, J = 5,75 Hz, 2 H), 2,73 (d, J = 6,72 Hz, 2 H), 2,48 (s, 6 H). LCMS: 451[M+1].

Compuesto 059: N,N-dimetilcarbamato de [10-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)carbamoi]-2-metil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahydro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepin-4-il]metilo.



Etapa 1. N,N-dimetilcarbamato de (2-metil-1-oxo-4,5,8,9,10,11-hexahidropirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepin-4-il)metilo.

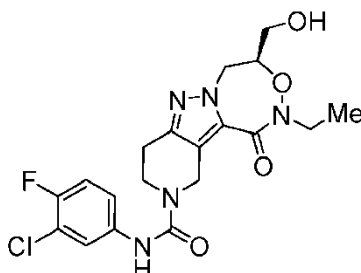
A una disolución de 4-(dimetilcarbamoiloximetil)-2-metil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahydro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxilato de terc-butilo (como se describe anteriormente, 55,00 mg, 129,88 μ moles, 1,00 eq) en DCM (2,00 mL) se añadió TFA (14,81 mg, 129,88 μ moles, 9,62 μ L, 1,00 eq). Después la mezcla se agitó a 10°C durante 30 min. TLC (acetato de etilo) mostró que la reacción se completó. La mezcla se evaporó para dar el compuesto del título (70,00 mg, en bruto, TFA) se obtuvo como aceite incoloro.

Etapa 2. N,N-dimetilcarbamato de [10-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)carbamoi]-2-metil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahydro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepin-4-il]metilo.

A una disolución de N,N-dimetilcarbamato de (2-metil-1-oxo-4,5,8,9,10,11-hexahidropirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepin-4-il)metilo (42,00 mg, 96,03 μ moles, 1,00 eq, TFA) y N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)carbamato de fenilo (25,51 mg, 96,03 μ moles, 1,00 eq) en DCM (2,00 mL) se añadió TEA (29,15 mg, 288,09 μ moles, 39,93 μ L, 3,00 eq). Después la mezcla se agitó a 15°C durante 12 hr. LCMS mostró que la reacción se completó. La mezcla se concentró

al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 μ m; fase móvil: [agua (0,225% de FA)-ACN]; B%: 35%-65%, 10 min) para dar el compuesto del título (35,00 mg, 69,17 μ moles, 72,02% de rendimiento, 97,8% de pureza) como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, $\text{CLOROFORM-}d$) δ 7,57 (dd, J = 2,69, 6,48 Hz, 1 H), 7,17 - 7,24 (m, 1 H), 7,02 - 7,08 (m, 1 H), 6,56 (s, 1 H), 4,64 - 4,73 (m, 3 H), 4,55 - 4,63 (m, 1H), 4,32 - 4,40 (m, 2 H), 4,21 - 4,27 (m, 1 H), 3,86 (t, J = 5,87 Hz, 2 H), 3,30 (s, 3 H), 2,93 (d, J = 16,99 Hz, 6 H), 2,86 (t, J = 5,69 Hz, 2 H). LCMS: 495[M+1].

Compuesto 060_E1: (S*)-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-etil-4-(hidroximetil)-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.



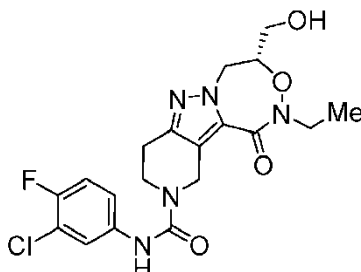
Etapa 1. 2-etil-4-(hidroximetil)-4,5,8,9,10,11-hexahidropirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepin-1-ona. Una disolución de 2-etil-4-(hidroximetil)-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxilato de terc-butilo (intermedio 5, 51,00 mg, 139,19 μ moles, 1,00 eq) en DCM (2,00 mL) se añadió TFA (770,00 mg, 6,75 mmoles, 500,00 μ L, 48,52 eq). Después la mezcla se agitó a 10°C durante 1 hr. LCMS mostró que la reacción se completó. La mezcla se evaporó para dar el compuesto del título (60,00 mg, en bruto) como el aceite incoloro que se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional.

Etapa 2. (S*)-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-etil-4-(hidroximetil)-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida. A una disolución de 2-etil-4-(hidroximetil)-4,5,8,9,10,11-hexahidropirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepin-1-ona (60,00 mg, 135,19 μ moles, 1,00 eq) y N-(3-cloro-4-fluorofenil)carbamato de fenilo (22,27 mg, 83,82 μ moles, 0,62 eq) en DCM (3,00 mL) se añadió TEA (27,36 mg, 270,38 μ moles, 37,48 μ L, 2,00 eq). Después la mezcla se agitó a 10°C durante 16 hr. LCMS mostró que la reacción se completó. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 μ m; fase móvil: [agua (0,225% de FA)-ACN]; B%: 30%-60%, 10 min). N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-etil-4-(hidroximetil)-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxamida (34,00 mg, 76,88 μ moles, 56,87% de rendimiento, 99% de pureza) se obtuvo como sólido blanco. 30 mg del racemato se separaron por SFC (columna: Phenomenex Synergi Max-RP 250*80 10 μ ; fase móvil: [Base-MeOH]; B%: 40%-40%, 3 min; 90 min), seguido por HPLC preparativa para dar ambos enantiómeros (cada uno 12,00 mg, 27,41 μ moles, 40,00% de rendimiento) como sólido blanco.

^1H RMN (400 MHz, $\text{CLOROFORM-}d$) δ 7,54 - 7,62 (m, 1 H), 7,16 - 7,24 (m, 1H), 7,02 - 7,12 (m, 1 H), 6,53 (s, 1H), 4,63 - 4,79 (m, 2 H), 4,43 - 4,60 (m, 3 H), 3,78 - 3,96 (m, 4 H), 3,74 (dd, J = 4,52, 11,54 Hz, 1 H), 3,64 (qd, J = 6,84, 13,85 Hz, 1 H), 2,85 (t, J = 5,40 Hz, 2 H), 2,03 (s, 1 H), 1,34 (t, J = 7,03 Hz, 3 H). LCMS: 438/440[M+1].

*Enantiómero puro pero desconocido.

Compuesto 060_E2: (R*)-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-etil-4-(hidroximetil)-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

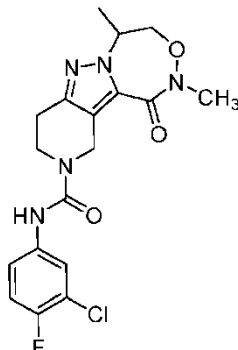


El compuesto 060_E2 se aisló desde la mezcla descrita anteriormente.

^1H RMN (400 MHz, $\text{CLOROFORM-}d$) δ 7,55 (dd, J = 2,51, 6,40 Hz, 1 H), 7,15 - 7,23 (m, 1H), 6,99 - 7,09 (m, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,62 - 4,77 (m, 2H), 4,44 - 4,60 (m, 3H), 3,76 - 3,94 (m, 4H), 3,69 - 3,76 (m, 1H), 3,63 (qd, J = 7,00, 14,13 Hz, 1 H), 2,84 (t, J = 5,58 Hz, 2 H), 2,29 (s, 1H), 1,33 (t, J = 7,09 Hz, 3H). LCMS: 438/440[M+1].

*Enantiómero puro pero desconocido.

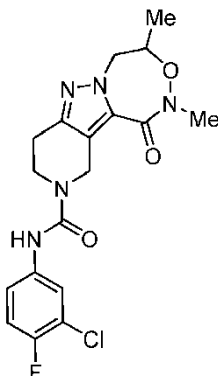
Compuesto 061: N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2,5-dimetil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxamida.



5 Etapa 1. 2,5-dimetil-4,5,8,9,10,11-hexahidropirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepin-1-ona. A una disolución de 2,5-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxilato de terc-butilo (intermedio 7, 30,00 mg, 89,18 μ moles, 1,00 eq) en DCM (2,00 mL) se añadió TFA (3,08 g, 27,01 mmoles, 2,00 mL, 302,90 eq). La mezcla de reacción se agitó a 15°C durante 12 hr. LCMS mostró que el material de partida se consumió completamente y se detectó ~84% de producto deseado. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar el compuesto del título (35,00 mg, en bruto, TFA) como un sólido de color crudo. LCMS: 237 [M + 1].

10 Etapa 2. N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2,5-dimetil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxamida. A una disolución de 2,5-dimetil-4,5,8,9,10,11-hexahidropirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepin-1-ona (35,00 mg, 99,92 μ moles, 1,00 eq, TFA) y N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)carbamato de fenilo (26,00 mg, 97,92 μ moles, 0,98 eq) en DCM (3,00 mL) se añadió TEA (73,00 mg, 721,42 μ moles, 100,00 μ L, 7,22 eq). La mezcla de reacción se agitó a 30°C durante 12 hr. LCMS mostró que el compuesto 4 se consumió completamente y se detectó ~75% de producto deseado. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (HCl) para dar el compuesto del título (15,00 mg, 34,21 μ moles, 34,23% de rendimiento, 93% de pureza) como un sólido blanco ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) 7,49-7,65 (m, 1 H), 7,19 (s, 1 H), 7,00-7,09 (m, 1 H), 6,61 (s, 1 H), 4,62-4,81 (m, 4 H), 4,53 (dd, J = 5,01, 11,62 Hz, 1 H), 4,04 (dd, J = 8,25, 11,43 Hz, 1 H), 3,86 (s, 2H), 3,33 (s, 3 H), 2,88 (s, 2 H), 1,64 (d, J = 6,36 Hz, 3 H). LCMS: 408 [M + 1].

20 Compuesto 062: N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2,4-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.



25 Etapa 1. 2,4-dimetil-4,5,8,9,10,11-hexahidropirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepin-1-ona. 2,4-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxilato de terc-butilo (intermedio 8, 50,00 mg, 148,64 μ moles, 1,00 eq) se disolvió en TFA (5,13 g, 45,02 mmoles, 3,33 mL, 302,90 eq). La mezcla se agitó a 10°C durante 1 hr. TLC (PE:EA= 0:1) mostró el material de partida consumido. La mezcla se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (53,00 mg, en bruto, TFA) como aceite incoloro.

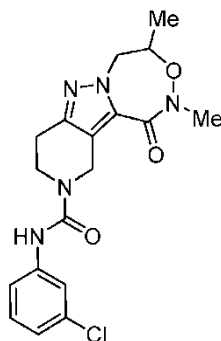
30 Etapa 2. N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2,4-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida. A una disolución de 2,4-dimetil-4,5,8,9,10,11-hexahidropirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepin-1-ona (45,00 mg, 128,46 μ moles, 1,00 eq, TFA) en DCM (5,00 mL) se añadió TEA (65,00 mg, 642,32 μ moles, 89,04 μ L, 5,00 eq) seguido por N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)carbamato de fenilo (34,13 mg, 128,46 μ moles, 1,00 eq). La mezcla se agitó a 30°C durante 16 hr. LCMS mostró un pico principal con Ms deseado detectado. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (HCl) para

obtener N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2,4-dimetil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxamida 062 (43,00 mg, 105,23 μ moles, 81,91% de rendimiento, 99,8% de pureza) como sólido blanco.

¹H RMN (400MHz, METANOL-d₄) δ = 7,60 (dd, J = 2,5, 6,7 Hz, 1 H), 7,28 - 7,36 (m, 1 H), 7,15 (t, J = 8,9 Hz, 1 H), 4,74 (s, 2 H), 4,65 - 4,69 (m, 1 H), 4,59 (dd, J = 5,3, 14,4 Hz, 1 H), 4,24 (dd, J = 5,3, 14,5 Hz, 1 H), 3,85 (t, J = 5,6 Hz, 2 H), 3,30 (s, 3 H), 2,85 (t, J = 5,6 Hz, 2 H), 1,29 - 1,37 (m, 3 H). LCMS: 408[M+1].

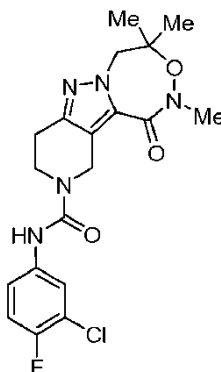
El compuesto 063 se preparó de una manera análoga al compuesto 062.

Compuesto 063: N-(3-clorofenil)-2,4-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazol[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.



¹H RMN (400MHz, METANOL-d₄) δ = 7,54 (t, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,29 - 7,35 (m, 1 H), 7,21 - 7,27 (m, 1 H), 7,02 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 4,74 (s, 2 H), 4,64 - 4,71 (m, 1 H), 4,59 (dd, J = 5,7, 14,4 Hz, 1 H), 4,24 (dd, J = 5,5, 14,3 Hz, 1 H), 3,85 (t, J = 5,9 Hz, 2 H), 3,30 (s, 3 H), 2,85 (t, J = 5,8 Hz, 2 H), 1,34 (d, J = 6,2 Hz, 3 H). LCMS: 390[M+1].

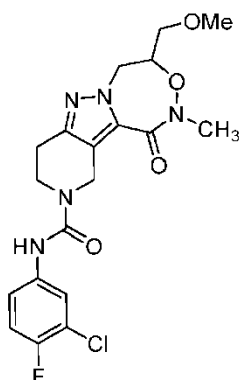
Compuesto 064: N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2,4,4-trimetil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidropirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxamida.



Etapla 1. 2,4,4-trimetil-8,9,10,11-tetrahidro-5H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepin-1-ona. A una disolución de 2,4,4-trimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazol[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxilato de terc-butilo (intermedio 9, 70,00 mg, 199,77 μ moles, 1,00 eq) en DCM (3,00 mL) se añadió TFA (1,54 g, 13,51 mmoles, 1,00 mL, 67,61 eq). La mezcla se agitó a 10°C durante 1 hr. TLC (PE:EA = 0:1) mostró el compuesto 8 consumido. La mezcla se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (73,00 mg, en bruto, TFA) como aceite amarillo.

Etapla 2. N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2,4,4-trimetil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidropirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxamida. A una disolución de 2,4,4-trimetil-8,9,10,11-tetrahidro-5H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepin-1-ona (73,00 mg, 200,37 μ moles, 1,00 eq, TFA) y N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)carbomato de fenilo (53,23 mg, 200,37 μ moles, 1,00 eq) en DCM (10,00 mL) se añadió TEA (101,38 mg, 1,00 mmoles, 138,88 μ L, 5,00 eq). La mezcla se agitó a 10°C durante 16 hr. LCMS mostró el 50% de producto deseado detectado. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (FA) para obtener el compuesto del título (50,20 mg, 118,29 μ moles, 59,03% de rendimiento, 99,4% de pureza) como sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 7,60 (dd, J = 2,64, 6,53 Hz, 1 H), 7,21 (ddd, J = 2,76, 4,02, 8,91 Hz, 1 H), 7,04 - 7,11 (m, 1 H), 6,48 (s, 1 H), 4,71 (s, 2 H), 4,25 (s, 2 H), 3,88 (t, J = 5,77 Hz, 2 H), 3,29 (s, 3H), 2,88 (t, J = 5,77 Hz, 2 H), 1,39 (s, 6 H). LCMS (M+1): 422.

Compuesto 065: N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-4-(metoximetil)-2-metil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxamida.

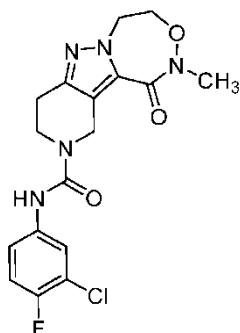


Etapa 1. Preparación de 4-(metoximetil)-2-metil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahydro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxilato de terc-butilo. A una mezcla de 4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxilato de terc-butilo (intermedio 1, 50,00 mg, 141,89 μ moles, 1,00 eq) en DMF (4,00 mL) se añadió NaH (8,51 mg, 212,83 μ moles, 60% de pureza, 1,50 eq) en una porción a -40°C en N₂. La mezcla se agitó a -40~-10°C durante 30 min, después MeI (40,28 mg, 283,78 μ moles, 17,67 μ L, 2,00 eq) se añadió a la mezcla. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora. TLC (acetato de etilo:éter de petróleo = 2:1) mostró que la reacción se completó. El residuo se vertió en agua (10 mL) y se agitó durante 2 min. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 mL*2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (5 mL*2), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa (acetato de etilo:éter de petróleo = 2:1) para proporcionar el compuesto del título (30,00 mg, 72,05 μ moles, 50,78% de rendimiento, 88% de pureza) como un sólido amarillo. LCMS: 367 [M+1].

Etapa 2. Preparación de 4-(metoximetil)-2-metil-4,5,8,9,10,11-hexahidropirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepin-1-ona. A una mezcla de 4-(metoximetil)-2-metil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahydro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxilato de terc-butilo (30,00 mg, 81,88 μ moles, 1,00 eq) en DCM (2,00 mL) se añadió TFA (616,00 mg, 5,40 mmoles, 400,00 μ L, 65,98 eq) en una porción a 0°C en N₂. La mezcla se agitó a 0°C durante 2 hr. LCMS mostró que la reacción se completó. El residuo se concentró al vacío para proporcionar (31,34 mg, en bruto, TFA) como sólido amarillo. LCMS: 267 [M+1].

Etapa 3. Preparación de N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-4-(metoximetil)-2-metil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahydro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxamida. A una mezcla de 4-(metoximetil)-2-metil-4,5,8,9,10,11-hexahidropirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepin-1-ona (31,14 mg, 81,88 μ moles, 1,00 eq, TFA) y N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)carbamato de fenilo (21,75 mg, 81,88 μ moles, 1,00 eq) en DCM (4,00 mL) se añadió TEA (82,85 mg, 818,78 μ moles, 113,50 μ L, 10,00 eq) en N₂. La mezcla se agitó a 25°C durante 10 horas. LCMS mostró que la reacción se completó. El residuo se vertió en agua (10 mL) y se agitó durante 2 min. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 mL*2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL*2), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (FA) para proporcionar el compuesto del título (24,00 mg, 54,16 μ moles, 66,14% de rendimiento, 98,8% de pureza) como sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) 7,53 - 7,63 (m, 1 H), 7,14 - 7,23 (m, 1 H), 7,06 (s, 1 H), 6,46 (s, 1 H), 4,70 (s, 2 H), 4,48 - 4,65 (m, 2 H), 4,41 (s, 1 H), 3,86 (d, J = 12,67 Hz, 2 H), 3,57 - 3,67 (m, 1 H), 3,49 - 3,56 (m, 1 H), 3,44 (s, 3 H), 3,31 (s, 3 H), 2,82 - 2,93 (m, 2 H). LCMS: 438 [M+1].

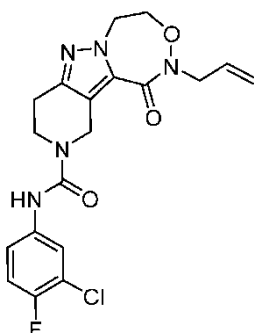
Compuesto 066: N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-metil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahydro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-c][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxamida.



Etapa 1. 2-metil-4,5,8,9,10,11-hexahidropirido[2,3]pirazolo[2,4-c][1,2,5]oxadiazepin-1-ona. A una mezcla de 2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxilato de terc-butilo (intermedio 10, 55,00 mg, 170,62 μ moles, 1,00 eq) en DCM (2,00 mL) se añadió TFA (616,00 mg, 5,40 mmoles, 400,00

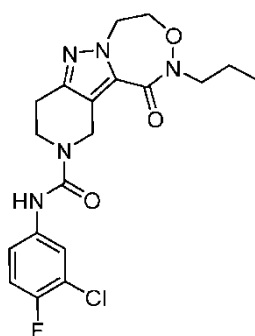
μL , 31,66 eq) en una porción a 0°C en N_2 . La mezcla se agitó a 0°C durante 2 hr. TLC (diclorometano:metanol = 10:1) mostró que la reacción se completó. El residuo se concentró para proporcionar (57,37 mg, 170,61 μmoles , 100,00% de rendimiento, TFA) como un aceite amarillo.

- 5 Etapa 2. N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-metil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-c][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxamida. A una mezcla de 2-metil-4,5,8,9,10,11-hexahidropirido[2,3]pirazolo[2,4-c][1,2,5]oxadiazepin-1-ona (57,37 mg, 170,61 μmoles , 1,00 eq, TFA) y N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)carbamato de fenilo (45,33 mg, 170,61 μmoles , 1,00 eq) en DCM (4,00 mL) se añadió TEA (172,64 mg, 1,71 mmoles, 236,49 μL , 10,00 eq) en N_2 . La mezcla se agitó a 25°C durante 10 horas. LCMS mostró que la reacción se completó. El residuo se vertió en agua (10 mL) y se agitó durante 2 min. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 mL*2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL*2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (FA) para proporcionar el compuesto del título (42,00 mg, 105,05 μmoles , 61,58% de rendimiento, 98,5% de pureza) como sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, $\text{ClO}_2\text{FORM-d}$) 7,55-7,62 (m, 1H), 7,16-7,24 (m, 1H), 7,02-7,11 (m, 1H), 6,48-6,56 (m, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,52-4,60 (m, 2H), 4,36-4,45 (m, 2H), 3,82-3,93 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,87 (s, 2H). LCMS:394 [M+1].
- 10
- 15 Compuesto 067: 2-alil-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-c][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxamida.



- 20 Etapa 1. 2-alil-4,5,8,9,10,11-hexahidropirido[2,3]pirazolo[2,4-c][1,2,5]oxadiazepin-1-ona. A una disolución de 2-alil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxilato de terc-butilo (intermedio 12, 30,00 mg, 86,11 μmoles , 1,00 eq) en DCM (2,00 mL) TFA (770,00 mg, 6,75 mmoles, 500,00 μL , 78,43 eq), la mezcla de reacción se agitó a 10°C durante una hora. TLC indicó que el compuesto 7 se consumió completamente, y se detectó un nuevo punto principal con mayor polaridad. El disolvente se eliminó en un evaporador rotatorio para dar el compuesto del título (30,00 mg, en bruto, TFA) como un aceite amarillo. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación.
- 25 Etapa 2. 2-alil-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-c][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxamida. A una disolución de 2-alil-4,5,8,9,10,11-hexahidropirido[2,3]pirazolo[2,4-c][1,2,5]oxadiazepin-1-ona (30,00 mg, 82,80 μmoles , 1,00 eq, TFA) en DCM (2,00 mL) se añadió TEA (33,52 mg, 331,22 μmoles , 45,91 μL , 4,00 eq), seguido por N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)carbamato de fenilo (22,00 mg, 82,80 μmoles , 1,00 eq). La mezcla de reacción se agitó a 10°C durante 16 horas. LCMS mostró que el compuesto 8 se consumió completamente y se detectó un pico principal con MS deseada. La mezcla se extrajo con DCM (30 mL*2) y agua (20 mL), la fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. Purificación adicional mediante HPLC preparativa (FA) para dar el compuesto del título (32,60 mg, 75,68 μmoles , 91,41% de rendimiento, 97,47% de pureza) como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, $\text{ClO}_2\text{FORM-d}$) δ = 7,56 - 7,58 (dd, J = 6,54, 2,63 Hz, 1 H) 7,18 - 7,21 (m, 1 H) 7,03 - 7,07 (m, 1 H) 6,55 (s, 1 H) 5,92 - 5,97 (ddt, J = 16,93, 10,30, 6,31, 6,31 Hz, 1 H) 5,32 - 5,34 (m, 2 H) 4,71 (s, 2 H) 4,54 - 4,57 (m, 2 H) 4,36 - 4,39 (m, 2 H) 4,28 - 4,30 (d, J = 6,36 Hz, 2 H) 3,85 - 3,87 (t, J = 5,81 Hz, 2 H) 2,85 - 2,87 (t, J = 5,75 Hz, 2 H). LCMS: 420/422 [M+1].
- 30
- 35

Compuesto 068: N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1-oxo-2-propil-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-c][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxamida.

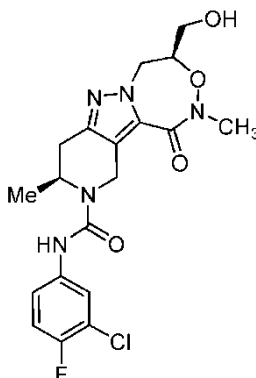


Etapa 1. 1-oxo-2-propil-5,8,9,11-tetrahydro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-c][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxilato de terc-butilo. Una mezcla de 2-alil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahydro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-c][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxilato de terc-butilo (compuesto 067, 40,00 mg, 114,81 μ moles, 1,00 eq) y Pd/C (20,00 mg, 10% de pureza) en MeOH (20,00 mL) se agitó en H_2 (103,42 kPa (15 psi)) a 10°C durante 16 horas. LCMS mostró que el compuesto 7 se consumió completamente y se detectó un pico principal con MS deseada. La mezcla de reacción se filtró y el filtro se concentró para dar el compuesto del título (38,00 mg, 108,44 μ moles, 94,46% de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS: 373 [M+23].

Etapa 2. 2-propil-4,5,8,9,10,11-hexahidropirido[2,3]pirazolo[2,4-c][1,2,5]oxadiazepin-1-ona. A una disolución de 1-oxo-2-propil-5,8,9,11-tetrahydro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-c][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxilato de terc-butilo (38,00 mg, 108,44 μ moles, 1,00 eq) en DCM (2,00 mL) se añadió TFA (1,54 g, 13,51 mmoles, 1,00 mL, 124,55 eq). La mezcla de reacción se agitó a 10°C durante una hora. TLC indicó que el compuesto 9 se consumió completamente, y se detectó un nuevo punto principal con mayor polaridad. El disolvente se eliminó en un evaporador rotatorio para dar (38,00 mg, en bruto, TFA) como un aceite amarillo, que se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional.

Etapa 3. N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1-oxo-2-propil-5,8,9,11-tetrahydro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-c][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxamida. A una disolución de 2-propil-4,5,8,9,10,11-hexahidropirido[2,3]pirazolo[2,4-c][1,2,5]oxadiazepin-1-ona (38,00 mg, 104,30 μ moles, 1,00 eq, TFA) en DCM (2,00 mL) se añadió TEA (42,22 mg, 417,20 μ moles, 57,84 μ L, 4,00 eq), seguido por N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)carbamato de fenilo (27,71 mg, 104,30 μ moles, 1,00 eq). La mezcla de reacción se agitó a 10°C durante 16 horas. LCMS mostró que el compuesto 10 se consumió completamente y se detectó un pico principal con MS deseada. La mezcla se extrajo con DCM (30 mL*2) y agua (20 mL), la fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo fue purificación mediante HPLC preparativa (FA) para dar el compuesto del título (35,39 mg, 82,06 μ moles, 78,67% de rendimiento, 97,81% de pureza) se obtuvo como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ = 7,56 - 7,58 (dd, J = 6,53, 2,63 Hz, 1 H) 7,17 - 7,19 (m, 1 H) 7,03 - 7,08 (m, 1 H) 6,52 (s, 1 H) 4,70 (s, 2 H) 4,54 - 4,57 (m, 2 H) 4,38 - 4,41 (m, 2 H) 3,85 - 3,88 (t, J = 5,77 Hz, 2 H) 3,64 - 3,68 (m, 2 H) 2,85 - 2,87 (t, J = 5,77 Hz, 2 H) 1,74-1,83 (m, J = 7,38 Hz, 2 H) 1,00 - 1,04 (t, J = 7,40 Hz, 3 H). LCMS: 422/424 [M+1].

Compuesto 069_E1: (4S*,9S*)-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-(hidroximetil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

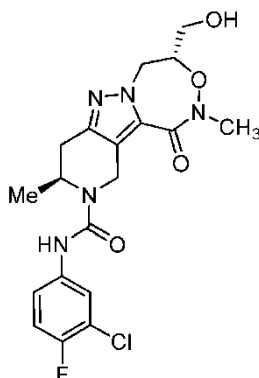


Etapa 1. 4-(hidroximetil)-2,9-dimetil-4,5,8,9,10,11-hexahidropirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepin-1-ona. A una mezcla de 4-(hidroximetil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxilato de terc-butilo (intermedio 14, 100,00 mg, 272,92 μ moles, 1,00 eq) en DCM (2,00 mL) se añadió TFA (616,00 mg, 5,40 mmoles, 400,00 μ L, 19,80 eq) en una porción a 0°C en N_2 . La mezcla se agitó a 0°C durante 2 hr. TLC y LCMS mostraron que la reacción se completó. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (103,80 g, en bruto, TFA) como un aceite amarillo. LCMS: 267 [M+1].

Etapa 2. (4S*,9S*)-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-(hidroximetil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida. A una mezcla de 4-(hidroximetil)-2,9-dimetil-4,5,8,9,10,11-hexahidropirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-1-ona (103,80 mg, 272,93 μ moles, 1,00 eq, TFA) y N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)carbamato de fenilo (72,51 mg, 272,93 μ moles, 1,00 eq) en DCM (6,00 mL) se añadió TEA (276,18 mg, 2,73 mmoles, 378,32 μ L, 10,00 eq) en N₂. La mezcla se agitó a 25°C durante 10 horas. LCMS y TLC (diclorometano:metanol = 10:1) mostraron que la reacción se completó. El residuo se vertió en agua (10 mL) y se agitó durante 2 min. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 mL*2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL*2), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (diclorometano:metanol = 100/1, 50/1) para proporcionar el compuesto del título (98,00 mg, 218,90 μ moles, 80,20% de rendimiento, 97,8% de pureza) como un sólido amarillo, que se resolvió por SFC (Instrumento: SFC Waters_80_Q Columna: OD – 10 μ m. Fase móvil: A para CO₂ y B para metanol (0,1% de NH₃H₂O) isocrático: B 25%. Caudal: 55 mL/min. Contrapresión: 10.000 kPa (100 bar). Temperatura de columna: 35°C. Longitud de onda: 220 nm) para dar dos fracciones. La primera fracción se separó por SFC (Instrumento: SFC Thar_80_Q. Columna: OJ-5 μ m. Fase móvil: A para CO₂ y B para isopropanol (0,1% de NH₃H₂O). Isocrático: B 25%. Caudal: 55 mL/min. Contrapresión: 10.000 kPa (100 bar). Temperatura de la columna: 35°C. Longitud de onda= 220 nm) para dar el compuesto 070_E1 (8,68 mg, 95,8% de pureza) y compuesto 069_E2 (20,43 mg, 98,0% de pureza) como un sólido blanco. LCMS: 438 [M+1]. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) 7,55 - 7,63 (m, 1 H), 7,16 - 7,24 (m, 1 H), 7,02 - 7,10 (m, 1 H), 6,43 - 6,52 (m, 1 H), 5,09 - 5,21 (m, 1 H), 4,80 - 4,93 (m, 1 H), 4,52 - 4,65 (m, 2 H), 4,33 - 4,50 (m, 2 H), 3,74 - 3,96 (m, 2 H), 3,34 (s, 3 H), 2,98 - 3,10 (m, 1 H), 2,63 - 2,74 (m, 1 H), 1,82 - 1,99 (m, 1 H), 1,18 (d, J = 6,90 Hz, 3 H).

*Estereoquímica pura pero desconocida.

Compuesto 069_E2: (4R*,9S*)-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-(hidroximetil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.



Obtenido de la mezcla descrita anteriormente.

LCMS: 438 [M+1]. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) 7,53 - 7,64 (m, 1 H), 7,16 - 7,23 (m, 1 H), 7,02 - 7,12 (m, 1 H), 6,42 - 6,50 (m, 1 H), 5,07 - 5,18 (m, 1 H), 4,77 - 4,86 (m, 1 H), 4,38 - 4,66 (m, 4 H), 3,71 - 3,93 (m, 2 H), 3,33 (s, 3 H), 2,97 - 3,10 (m, 1 H), 2,68 (d, J = 15,94 Hz, 1 H), 1,85 - 1,98 (m, 1 H), 1,19 (d, J = 6,90 Hz, 3 H).

*Estereoquímica pura pero desconocida.

La segunda fracción se separó por SFC (Instrumento: SFC Thar_80_Q. Columna: OJ-5 μ m. Fase móvil: A para CO₂ y B para metanol (0,1% de NH₃H₂O). isocrático: B 25%. Caudal: 55 mL/min. Contrapresión: 10.000 kPa (100 bar). Temperatura de columna: 35°C. Longitud de onda: 220 nm) para dar el compuesto 069_E3 (15,37 mg, 97,3% de pureza) y compuesto 069_E4 (21,86 mg, 99,26% de pureza) como sólido blanco.

Compuesto 069_E3: (4R*,9R*)-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-(hidroximetil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

LCMS: 438 [M+1]. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) 7,55 - 7,65 (m, 1 H), 7,16 - 7,23 (m, 1 H), 7,01 - 7,13 (m, 1 H), 6,40 - 6,52 (m, 1 H), 5,07 - 5,23 (m, 1 H), 4,80 - 4,92 (m, 1 H), 4,52 - 4,63 (m, 2 H), 4,34 - 4,50 (m, 2 H), 3,74 - 3,96 (m, 2 H), 3,02 (d, J = 5,77 Hz, 1 H), 2,71 (s, 1 H), 1,80 - 1,96 (m, 1 H), 1,18 (d, J = 6,90 Hz, 3 H).

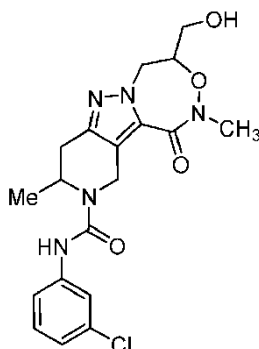
*Estereoquímica pura pero desconocida.

Compuesto 069_E4: (4S*,9R*)-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-(hidroximetil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

LCMS: 438 [M+1]. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) 7,54 - 7,65 (m, 1 H), 7,15 - 7,23 (m, 1 H), 7,01 - 7,11 (m, 1 H), 6,40 - 6,52 (m, 1 H), 5,06 - 5,19 (m, 1 H), 4,75 - 4,86 (m, 1 H), 4,36 - 4,65 (m, 4 H), 3,71 - 3,91 (m, 2 H), 2,98 - 3,10 (m, 1 H), 2,68 (d, *J* = 15,69 Hz, 1 H), 1,84 - 2,01 (m, 1 H), 1,19 (d, *J* = 6,90 Hz, 3 H).

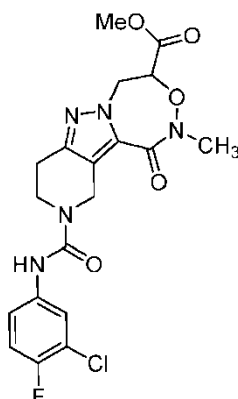
*Estereoquímica pura pero desconocida.

- 5 Compuesto 070. N-(3-clorofenil)-4-(hidroximetil)-2,9-dimetil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxamida.



- 10 A una mezcla de 6-metil-3-(metil(oxetan-3-iloxi)carbamoil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (intermedio 15, 40,00 mg, 109,17 μ moles, 1,00 eq) en DCM (1,00 mL) se añadió TFA (770,00 mg, 6,75 mmoles, 500,00 μ L, 61,86 eq) en una porción a 0°C en N₂. La mezcla se agitó a 0°C durante 2 horas. LCMS y TLC (diclorometano:metanol = 5:1) mostraron que la reacción se completó. La mezcla de reacción se trató con TEA (1 mL) a -78°C. A la mezcla resultante, se añadió N-(3-clorofenil)carbamoilato de fenilo (27,04 mg, 109,16 μ moles, 1,00 eq) en DCM (4,00 mL), seguido por TEA (110,46 mg, 1,09 mmoles, 151,32 μ L, 10,00 eq) en N₂. La mezcla se agitó a 25°C durante 10 horas. LCMS mostró que la reacción se completó. El residuo se vertió en agua (10 mL) y se agitó durante 5 min. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 mL*2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL*2), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (FA) para proporcionar el compuesto del título (17,00 mg, 40,17 μ moles, 36,80% de rendimiento, 99,2% de pureza) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,79 - 8,94 (m, 1 H), 7,62 (s, 1 H), 7,35 - 7,42 (m, 1 H), 7,22 - 7,29 (m, 1 H), 6,93 - 7,02 (m, 1 H), 5,13 - 5,22 (m, 1 H), 4,96 - 5,07 (m, 1 H), 4,80 - 4,91 (m, 1 H), 4,38 - 4,60 (m, 2 H), 4,09 - 4,34 (m, 2 H), 3,44 - 3,69 (m, 2 H), 3,23 (d, *J* = 3,14 Hz, 3 H), 2,84 - 2,95 (m, 1 H), 2,58 (dd, *J* = 4,20, 15,75 Hz, 1 H), 1,09 (d, *J* = 6,78 Hz, 3 H). LCMS: 420 [M+1].
- 20

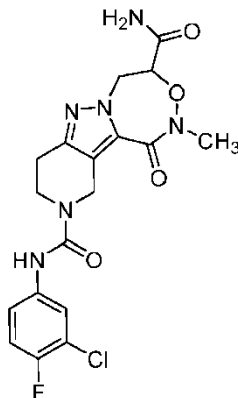
Compuesto 071: 10-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)carbamoil]-2-metil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-4-carboxilato de metilo.



- 25 A una mezcla de 10-(terc-butil) 4-metil 2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-4,10(2H)-dicarboxilato (intermedio 16, 110,00 mg, 289,18 μ moles, 1,00 eq) en DCM (2,00 mL) se añadió TFA (770,00 mg, 6,75 mmoles, 500,00 μ L, 23,35 eq) en una porción a 0°C en N₂. La mezcla se agitó a 0°C durante 2 hr. TLC (diclorometano:metanol = 10:1) mostró que la reacción se completó. El residuo se concentró al vacío para dar 2-metil-1-oxo-4,5,8,9,10,11-hexahidropirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-4-carboxilato (114,02 mg, 289,17 μ moles, 1,00 eq, TFA) como aceite amarillo. El aceite resultante y N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)carbamoilato de fenilo (76,82 mg, 289,17 μ moles, 1,00 eq) se disolvió en DCM (4,00 mL) y se añadió TEA (292,61 mg, 2,89 mmoles, 400,84 μ L, 10,00 eq) en N₂. La mezcla se agitó a 25°C durante 10 horas. LCMS mostró que la reacción se completó. El residuo se vertió en agua (10 mL) y se agitó durante 2 min. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 mL*2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL*2), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío.
- 30

El residuo se purificó por HPLC preparativa (FA) para proporcionar el compuesto del título (60,00 mg, 131,99 μ moles, 45,65% de rendimiento, 99,4% de pureza) como sólido blanco. LCMS: 452[M+1]. ^1H RMN (400 MHz, $\text{ClO}_2\text{FORM-d}$) 7,57 (dd, $J = 2,64, 6,53$ Hz, 1 H), 7,15 - 7,24 (m, 1 H), 7,01 - 7,11 (m, 1 H), 6,48 (s, 1 H), 4,92 (s, 2 H), 4,74 (s, 1 H), 4,50 - 4,68 (m, 2 H), 3,90 (s, 3 H), 3,86 (s, 2 H), 3,40 (s, 3 H), 2,77 - 2,98 (m, 2 H).

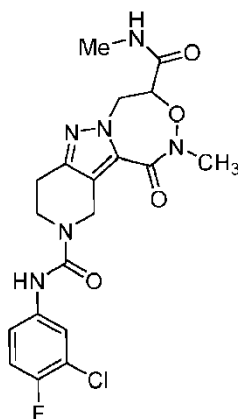
- 5 Compuesto 072: N10-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-metil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-4,10-dicarboxamida.



- 10 Etapa 1. Ácido 10-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)carbamoil]-2-metil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-4-carboxílico. A una mezcla de 10-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)carbamoil]-2-metil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-4-carboxilato de metilo (compuesto 071, 40,00 mg, 88,53 μ moles, 1,00 eq) en DCE (4,00 mL) se añadió hidroxil(trimetil)estannato (80,04 mg, 442,65 μ moles, 5,00 eq) en una porción en N_2 . La mezcla se agitó a 30°C durante 12 horas. LCMS mostró que la reacción se completó. El residuo se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (FA) para proporcionar el compuesto del título (30,00 mg, 65,13 μ moles, 73,57% de rendimiento, 95,05% de pureza) como un sólido amarillo. ^1H RMN (400 MHz, $\text{ClO}_2\text{FORM-d}$) δ 7,52 - 7,58 (m, 1 H), 7,16 - 7,23 (m, 1 H), 7,02 - 7,11 (m, 1 H), 6,47 - 6,56 (m, 1 H), 4,84 - 5,03 (m, 1 H), 4,59-4,78 (m, 1 H), 3,85 (s, 1 H), 3,40 (s, 3 H), 2,87 (a d, $J = 5,50$ Hz, 1 H). LCMS: 438[M+1].

- 20 Etapa 2. N10-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-metil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-4,10-dicarboxamida. A una mezcla de ácido 10-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)carbamoil]-2-metil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-4-carboxílico (20,00 mg, 45,68 μ moles, 1,00 eq) y NH_4Cl (24,44 mg, 456,82 μ moles, 15,97 μL , 10,00 eq) en DMF (3,00 mL) se añadió HOBt (9,26 mg, 68,52 μ moles, 1,50 eq), PyBOP (35,66 mg, 68,52 μ moles, 1,50 eq) y DIPEA (88,56 mg, 685,23 μ moles, 119,67 μL , 15,00 eq) en una porción en N_2 . La mezcla se agitó a 30°C durante 12 horas. LCMS mostró que la reacción se completó, y se detectó el producto deseado. El residuo se vertió en agua (10 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 mL*2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL*2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (FA) para proporcionar el compuesto del título (14,00 mg, 31,92 μ moles, 69,88% de rendimiento, 99,6% de pureza) como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, $\text{ClO}_2\text{FORM-d}$) 7,54 - 7,61 (m, 1 H), 7,15 - 7,23 (m, 1 H), 7,01 - 7,11 (m, 1 H), 6,44 - 6,55 (m, 1 H), 6,01 - 6,12 (m, 1 H), 5,55 - 5,67 (m, 1 H), 4,86 - 5,01 (m, 2 H), 4,64 - 4,79 (m, 3 H), 3,71 - 3,98 (m, 2 H), 3,37 (s, 3 H), 2,87 (s, 2 H). LCMS: 437 [M+1].

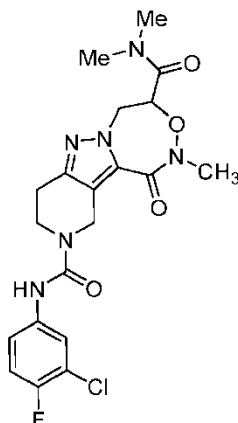
- 30 Compuesto 073: N10-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-N4,2-dimetil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-4,10-dicarboxamida.



Etapa 1. Ácido 10-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)carbamoil]-2-metil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-4-carboxílico. A una mezcla de 10-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)carbamoil]-2-metil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-4-carboxilato de metilo (compuesto 071, 40,00 mg, 88,53 μ moles, 1,00 eq) en DCE (4,00 mL) se añadió hidroxil(trimetil)estannato (80,04 mg, 442,65 μ moles, 5,00 eq) en una porción en N₂. La mezcla se agitó a 30°C durante 12 horas. LCMS mostró que la reacción se completó. El residuo se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (FA) para proporcionar el compuesto del título (30,00 mg, 65,13 μ moles, 73,57% de rendimiento, 95,05% de pureza) como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ = 7,52 - 7,58 (m, 1 H), 7,16 - 7,23 (m, 1 H), 7,02 - 7,11 (m, 1 H), 6,47 - 6,56 (m, 1 H), 4,84 - 5,03 (m, 1 H), 4,59-4,78 (m, 1 H), 3,85 (s, 1 H), 3,40 (s, 3 H), 2,87 (a d, *J* = 5,50 Hz, 1 H). LCMS: 438[M+1].

Etapa 2. N10-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-N4,2-dimetil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-4,10-dicarboxamida. A una mezcla de 10-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)carbamoil]-2-metil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-4-carboxílico (25,00 mg, 57,10 μ moles, 1,00 eq) y metanamina (MeNH₂) (38,55 mg, 571,00 μ moles, 10,00 eq, HCl) en DMF (2,00 mL) se añadió HATU (32,57 mg, 85,65 μ moles, 1,50 eq) y DIPEA (110,69 mg, 856,50 μ moles, 149,58 μ L, 15,00 eq) en una porción en N₂. La mezcla se agitó a 30°C durante 12 horas. LCMS mostró que la reacción no reaccionó. La mezcla se agitó a 30°C durante otras 12 horas, LCMS mostró que la reacción se completó. El residuo se vertió en agua (10 mL) y se agitó durante 2 min. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 mL*2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL*2), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (FA) para proporcionar el compuesto del título (20,00 mg, 44,01 μ moles, 77,07% de rendimiento, 99,2% de pureza) como sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) 7,56 - 7,64 (m, 1 H), 7,26 - 7,36 (m, 1 H), 7,08 - 7,21 (m, 1 H), 4,98 - 5,05 (m, 1 H), 4,74 (s, 4 H), 3,72 - 3,96 (m, 2 H), 3,34 (s a., 4 H), 2,80 - 2,90 (m, 2 H), 2,76 (s, 3 H). LCMS: 451 [M+1].

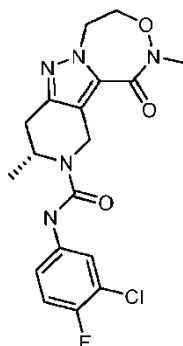
Compuesto 074: N10-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-N4,N4,2-trimetil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-4,10-dicarboxamida.



Etapa 1. Ácido 10-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)carbamoil]-2-metil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-4-carboxílico. A una mezcla de 10-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)carbamoil]-2-metil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-4-carboxilato de metilo (compuesto 071, 40,00 mg, 88,53 μ moles, 1,00 eq) en DCE (4,00 mL) se añadió hidroxil(trimetil)estannato (80,04 mg, 442,65 μ moles, 5,00 eq) en una porción en N₂. La mezcla se agitó a 30°C durante 12 horas. LCMS mostró que la reacción se completó. El residuo se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (FA) para proporcionar el compuesto del título (30,00 mg, 65,13 μ moles, 73,57% de rendimiento, 95,05% de pureza) como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ = 7,52 - 7,58 (m, 1 H), 7,16 - 7,23 (m, 1 H), 7,02 - 7,11 (m, 1 H), 6,47 - 6,56 (m, 1 H), 4,84 - 5,03 (m, 1 H), 4,59-4,78 (m, 1 H), 3,85 (s, 1 H), 3,40 (s, 3 H), 2,87 (a d, *J* = 5,50 Hz, 1 H). LCMS: 438[M+1].

Etapa 2. N10-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-N4,N4,2-trimetil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-4,10-dicarboxamida. A una mezcla de ácido 10-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)carbamoil]-2-metil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-4-carboxílico (20,00 mg, 45,68 μ moles, 1,00 eq) y N-metilmetanamina (18,62 mg, 228,40 μ moles, 20,92 μ L, 5,00 eq, HCl) en DMF (5,00 mL) se añadió HATU (26,05 mg, 68,52 μ moles, 1,50 eq) y DIPEA (88,56 mg, 685,20 μ moles, 119,68 μ L, 15,00 eq) en una porción en N₂. La mezcla se agitó a 30°C durante 12 horas. LCMS mostró que la reacción se completó, y se detectó el producto deseado. El residuo se vertió en agua (10 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 mL*2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL*2), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (FA) para proporcionar el compuesto del título (16,00 mg, 33,94 μ moles, 74,29% de rendimiento, 98,6% de pureza) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) 7,53 - 7,66 (m, 1 H), 7,22 - 7,39 (m, 1 H), 7,06 - 7,19 (m, 1 H), 5,28 - 5,40 (m, 1 H), 4,89 - 4,95 (m, 1 H), 4,72 (s, 2 H), 4,54 - 4,66 (m, 1 H), 3,70 - 3,97 (m, 2 H), 3,21 (d, *J* = 9,41 Hz, 6 H), 3,02 (s, 3 H), 2,77 - 2,89 (m, 2 H). LCMS: 465 [M+1].

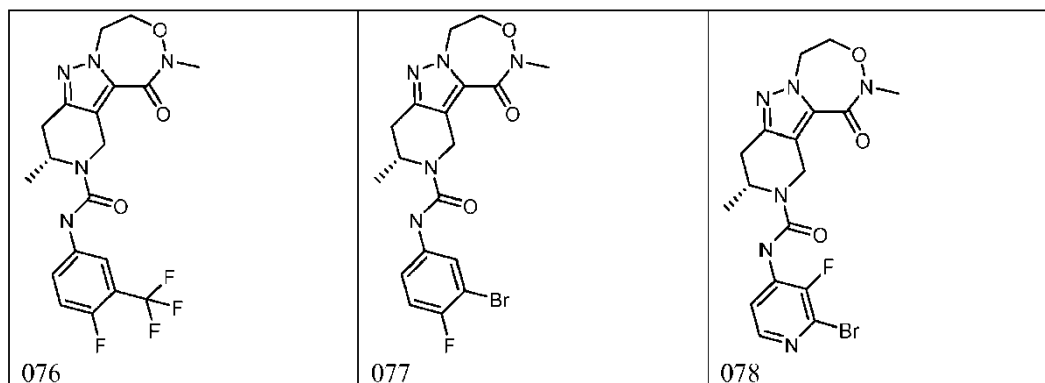
Compuesto 075: (9R)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2,9-dimetil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-c][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxamida.

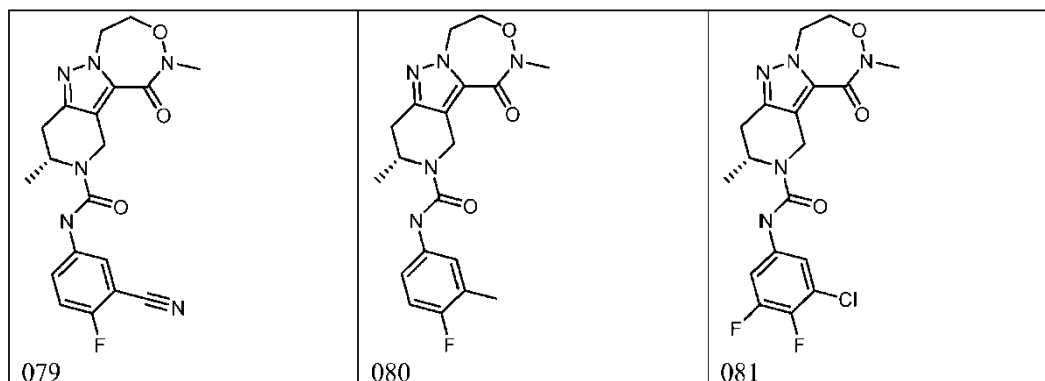


Etapa 1. (9R)-2,9-dimetil-4,5,8,9,10,11-hexahidropirido[2,3]pirazolo[2,4-c][1,2,5]oxadiazepin-1-ona. A una disolución de (9R)-2,9-dimetil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-c][1,2,5]oxadiazepina-10 carboxilato de terc-butilo (600,00 mg, 1,78 mmoles, 1,00 eq) en DCM (5,00 mL) se añadió TFA (67,53 mmoles, 5,00 mL, 37,94 eq). La mezcla se agitó a 10°C durante 1 hr. TLC (éter de petróleo:acetato de etilo = 0:1) mostró que el material de partida se consumió. La mezcla se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (640,00 mg, en bruto, TFA) como aceite amarillo.

Etapa 2. (9R)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2,9-dimetil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-c][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxamida. A una disolución de (9R)-2,9-dimetil-4,5,8,9,10,11-hexahidropirido[2,3]pirazolo[2,4-c][1,2,5]oxadiazepin-1-ona (90,00 mg, 256,93 µmoles, 1,00 eq, TFA) y N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)carbamato de fenilo (71,67 mg, 269,78 µmoles, 1,05 eq) en DCM (2,00 mL) se añadió TEA (78,00 mg, 770,79 µmoles, 106,85 µL, 3,00 eq). La mezcla se agitó a 30°C durante 1 h en atmósfera de N₂. TLC (DCM: MeOH = 10:1) mostró que (9R)-2,9-dimetil-4,5,8,9,10,11-hexahidropirido[2,3]pirazolo[2,4-c][1,2,5]oxadiazepin-1-ona se consumió completamente y se formó un punto principal. LCMS indicó que se detectó MS del producto deseado. La mezcla se diluyó con DCM (10 mL) y se lavó con HCl (1%, 10 mL*2) y salmuera (10 mL*1). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para obtener el residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (FA) para obtener el compuesto del título (53,00 mg, 129,44 µmoles, 50,38% de rendimiento, 99,6% de pureza) como un sólido blanco. LCMS: 408 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 7,52-7,62 (m, 1 H), 7,16 - 7,24 (m, 1 H), 6,98 - 7,10 (m, 1 H), 6,63 (s, 1 H), 5,14 (quin, J = 6,45 Hz, 1 H), 4,85 (d, J = 15,65 Hz, 1 H), 4,53 - 4,59 (m, 2 H), 4,35 - 4,50 (m, 3 H), 3,23 - 3,35 (m, 3 H), 3,03 (dd, J = 5,81, 15,83 Hz, 1 H), 2,67 (d, J = 15,77 Hz, 1 H), 1,17 (d, J = 6,97 Hz, 3 H).

Los compuestos 076, 077, 078, 079, 080 y 081 se prepararon de una manera análoga al compuesto 075.





Compuesto 076: (R)-N-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

- 5 LCMS: 442 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ = 7,68 (dd, J = 2,69, 6,11 Hz, 1 H), 7,53 - 7,62 (m, 1 H), 7,12 (t, J = 9,41 Hz, 1 H), 6,72 (s, 1 H), 5,15 (quin, J = 6,42 Hz, 1 H), 4,87 (d, J = 15,65 Hz, 1 H), 4,52 - 4,60 (m, 2 H), 4,45 - 4,52 (m, 1 H), 4,36 - 4,45 (m, 2 H), 3,25 - 3,37 (m, 3 H), 3,04 (dd, J = 5,87, 15,89 Hz, 1 H), 2,69 (d, J = 15,89 Hz, 1 H), 1,18 (d, J = 6,97 Hz, 3 H).

Compuesto 077: (R)-N-(3-bromo-4-fluorofenil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

- 10 LCMS: 452/454. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ = 7,64 - 7,77 (m, 1 H), 7,24 - 7,29 (m, 2 H), 7,04 (t, J = 8,50 Hz, 1 H), 6,52 - 6,62 (m, 1 H), 5,14 (quin, J = 6,45 Hz, 1 H), 4,79-4,92 (m, 1 H), 4,53 - 4,62 (m, 2 H), 4,37 - 4,51 (m, 3 H), 3,31 (s, 3 H), 3,04 (dd, J = 5,81, 15,83 Hz, 1 H), 2,68 (d, J = 15,77 Hz, 1 H), 1,17 (d, J = 6,97 Hz, 3 H).

Compuesto 078: (R)-N-(2-bromo-3-fluoropiridin-4-il)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

- 15 LCMS: 453/455. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ = 8,10 - 8,19 (m, 1 H), 7,97 - 8,08 (m, 1 H), 6,95 - 7,11 (m, 1 H), 5,00 - 5,15 (m, 1 H), 4,92 (d, J = 15,77 Hz, 1 H), 4,48 - 4,61 (m, 3 H), 4,31 - 4,47 (m, 2 H), 3,25 - 3,38 (m, 3 H), 2,94 - 3,13 (m, 1 H), 2,63 - 2,79 (m, 1 H), 1,12 - 1,30 (m, 3 H).

Compuesto 079: (R)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

- 20 LCMS: 399(M+1). ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ = 7,75 (dd, J = 2,75, 5,44 Hz, 1 H), 7,60 (ddd, J = 2,81, 4,58, 9,11 Hz, 1 H), 7,11 (t, J = 8,68 Hz, 1 H), 6,94 (s, 1 H), 5,11 (quin, J = 6,45 Hz, 1 H), 4,88 (d, J = 15,77 Hz, 1 H), 4,52 - 4,62 (m, 2 H), 4,32 - 4,50 (m, 3 H), 3,29 (s, 3 H), 2,94 - 3,08 (m, 1 H), 2,61 - 2,73 (m, 1 H), 1,17 (d, J = 6,85 Hz, 3 H).

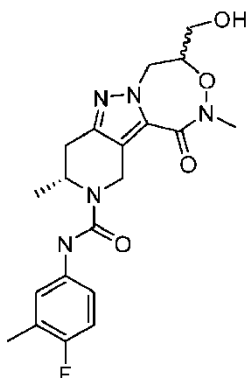
Compuesto 080: (R)-N-(4-fluoro-3-metilfenil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

- 25 LCMS: 388(M+1). ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ = 7,22 - 7,28 (m, 1 H), 7,05-7,16 (m, 1 H), 6,91 (t, J = 8,99 Hz, 1 H), 6,45 (s, 1 H), 5,15 (quin, J = 6,45 Hz, 1 H), 4,85 (d, J = 15,65 Hz, 1 H), 4,51 - 4,60 (m, 2 H), 4,29 - 4,50 (m, 3 H), 3,22 - 3,38 (m, 3 H), 2,96 - 3,10 (m, 1 H), 2,67 (d, J = 15,77 Hz, 1 H), 2,24 (d, J = 1,34 Hz, 3 H), 1,17 (d, J = 6,85 Hz, 3 H).

- 30 Compuesto 081: (R)-N-(3-cloro-4,5-difluorofenil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

LCMS: 426. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ = 7,35 (ddd, J = 63, 6,45, 11,95 Hz, 1 H), 7,22 (td, J = 2,43, 5,29 Hz, 1 H), 6,70 (s, 1 H), 5,12 (quin, J = 6,45 Hz, 1 H), 4,85 (d, J = 15,65 Hz, 1 H), 4,52 - 4,61 (m, 2 H), 4,34 - 4,49 (m, 3 H), 3,24 - 3,35 (m, 3 H), 2,95 - 3,10 (m, 1 H), 2,59 - 2,77 (m, 1 H), 1,09 - 1,22 (m, 3 H).

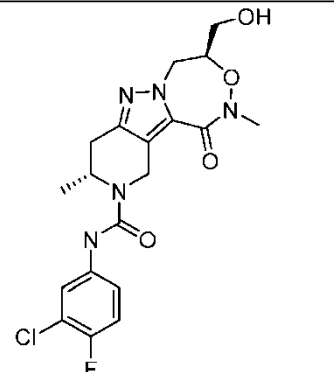
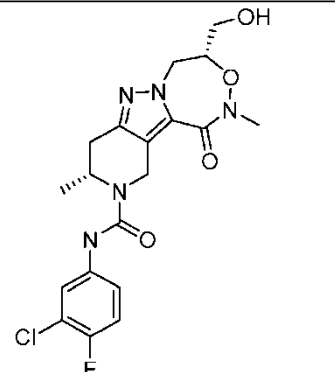
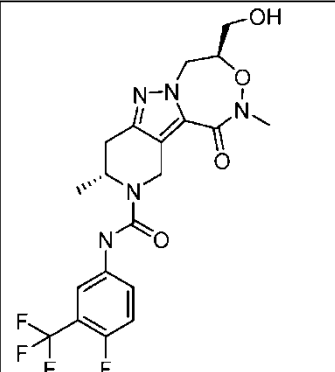
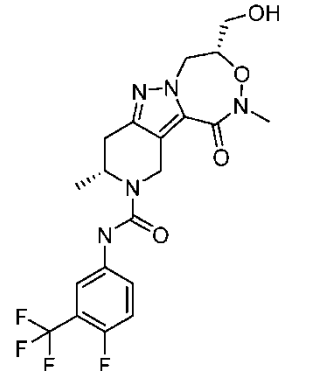
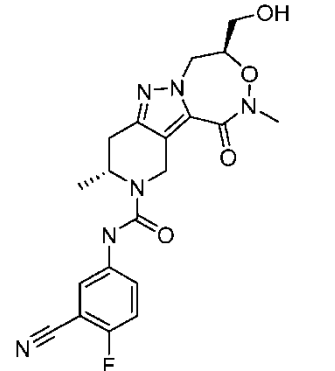
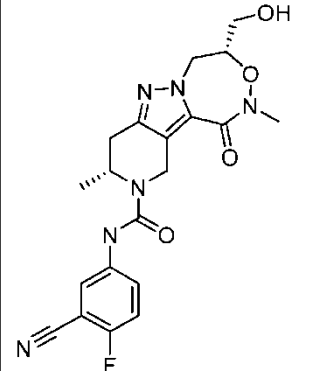
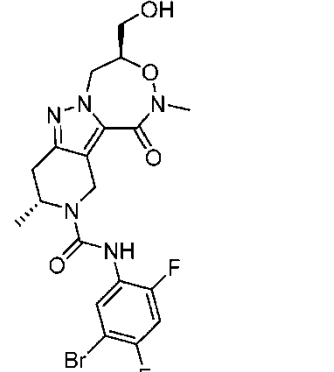
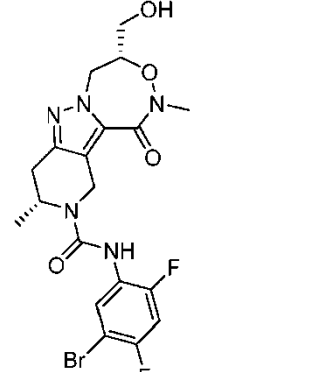
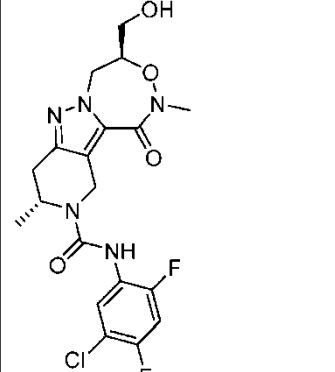
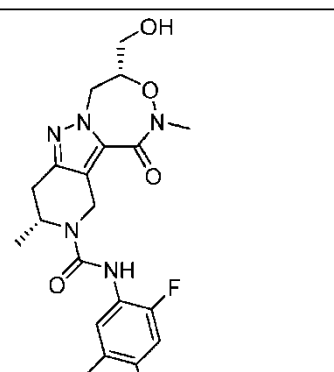
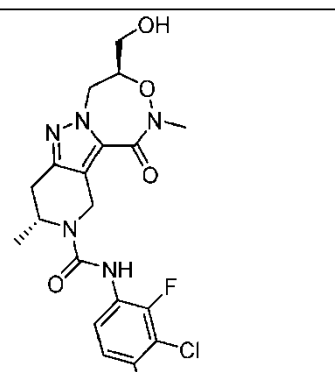
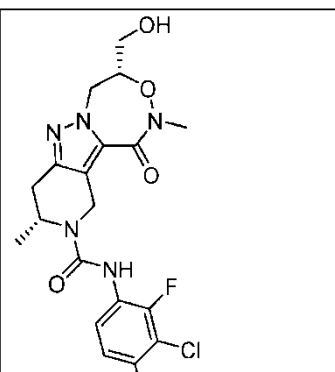
- 35 Compuesto 083: (9R)-N-(4-fluoro-3-metilfenil)-4-(hidroximetil)-2,9-dimetil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxamida.



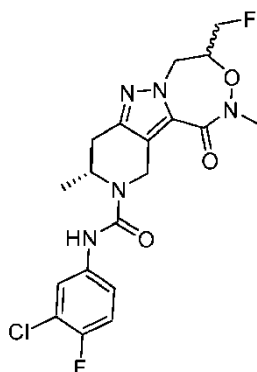
Etapa 1. (9R)-4-(hidroximetil)-2,9-dimetil-4,5,8,9,10,11-hexahidropirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepin-1-ona. A una disolución de (9R)-4-(hidroximetil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxilato de terc-butilo (intermedio 18, 300,00 mg, (470,00 mg, 1,28 mmoles, 1,00 eq) en DCM (5,00 mL) se añadió TFA (5,55 g, 48,67 mmoles, 3,60 mL, 37,94 eq). La mezcla se agitó a 10°C durante 1 hr. TLC (acetato de etilo: MeOH = 20:1) mostró que el material de partida se consumió. La mezcla se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (520,00 mg, en bruto, TFA) como aceite amarillo.

Etapa 2. (9R)-N-(4-fluoro-3-metil-fenil)-4-(hidroximetil)-2,9-dimetil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxamida. A una mezcla de (9R)-4-(hidroximetil)-2,9-dimetil-4,5,8,9,10,11-hexahidropirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepin-1-ona (138,00 mg, 362,85 µmoles, 1,00 eq, TFA) en DCM (2,00 mL) se añadió TEA (146,87 mg, 1,45 mmoles, 201,19 µL, 4,00 eq), seguido por N-(4-fluoro-3-metil-fenil)carbamato de fenilo (88,99 mg, 362,85 µmoles, 1,00 eq), la mezcla de reacción se agitó a 10°C durante 16 horas. LCMS mostró que el material de partida se consumió completamente y se detectó un pico principal con MS deseada. La mezcla se extrajo con DCM (50 mL*2) y agua (30 mL), la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. 1/3 del residuo se purificó por HPLC preparativa (FA) para proporcionar el compuesto del título (32,00 mg, 99,24% de pureza) como sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm = 7,25 (d, J = 2,45 Hz, 1 H) 7,11 (dt, J = 7,98, 3,90 Hz, 1 H) 6,93 (t, J = 8,99 Hz, 1 H) 6,37 (s, 1 H) 5,15 (quin, J = 6,30 Hz, 1 H) 4,86 (d, J = 15,53 Hz, 1 H) 4,52 - 4,62 (m, 2 H) 4,34 - 4,49 (m, 2 H) 3,75 - 3,93 (m, 2 H) 3,33 (s, 3 H) 3,04 (dd, J = 15,77, 5,87 Hz, 1 H) 2,68 (d, J = 15,65 Hz, 1 H) 2,26 (d, J = 1,59 Hz, 3 H) 1,82 - 2,04 (m, 1 H) 1,17 (d, J = 6,97 Hz, 3 H). LCMS: 418 [M+1].

Los compuestos 069, 082, 084, 089, 090 y 091 se prepararon de una manera análoga al compuesto 083.

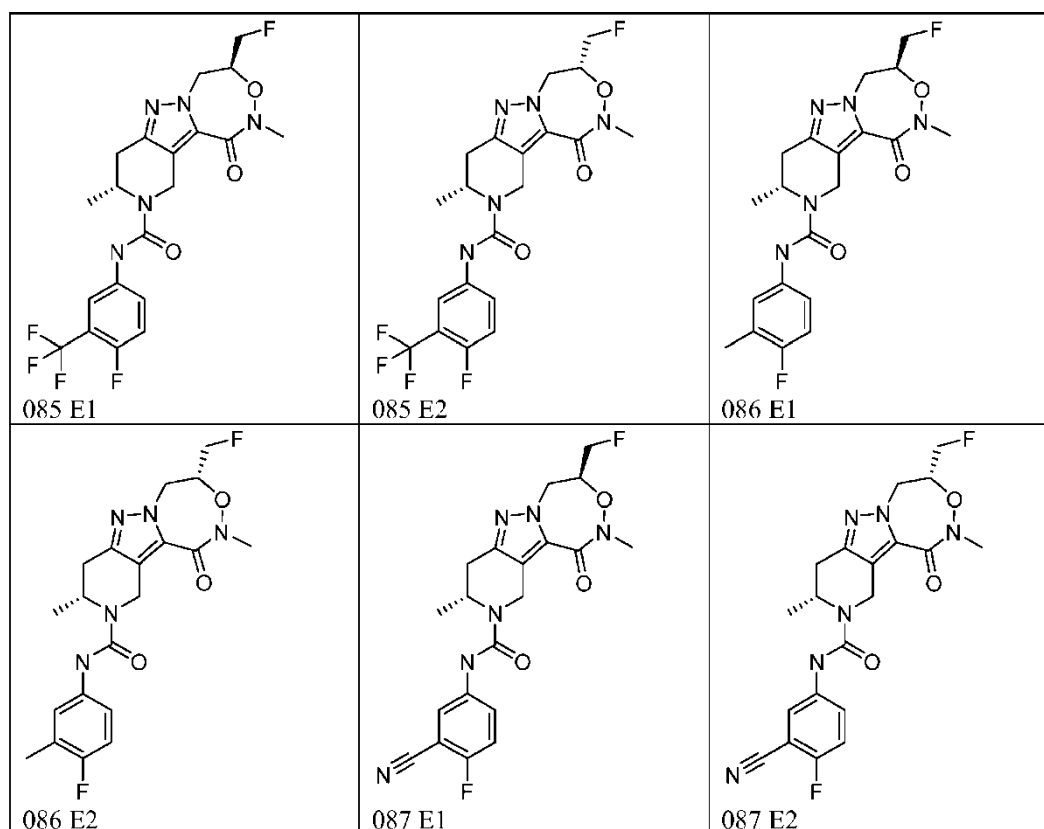
 069 E4	 069 E3	 082 E1
 082 E2	 084 E1	 084 E2
 089 E1	 089 E2	 090 E1
 090 E2	 091 E1	 091 E2

Compuesto 088: (9R)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-4-(fluorometil)-2,9-dimetil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxamida.



A una disolución de (9R)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-4-(hidroximetil)-2,9-dimetil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxamida, (compuesto 069, 75,00 mg, 171,29 μ moles, 1,00 eq) en DCM (5,00 mL) se añadió DAST (165,66 mg, 1,03 mmoles, 135,79 μ L, 6,00 eq) a -30°C en N_2 , la mezcla de reacción se agitó a 15°C durante 2 horas. LCMS indicó que el reactivo se consumió completamente y se detectó MS deseada. La mezcla se lavó con NaHCO_3 saturado (10 mL*1) y salmuera (10 mL*1). Después la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para obtener el residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (FA) para obtener el compuesto del título (39,70 mg, 87,28 μ moles, 50,96% de rendimiento, 96,7% de pureza) como un sólido blanco.

Los compuestos 085, 086 y 087 se prepararon de una manera análoga al compuesto 088.



Compuesto 082_E1: (4S*,9R)-N-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-4-(hidroximetil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

LCMS (M+1): 472.. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ = 7,68 (dd, J = 6,05, 2,75 Hz, 1 H) 7,55 - 7,62 (m, 1 H) 7,14 (t, J = 9,41 Hz, 1 H) 6,56 (s, 1 H) 5,15 (m, J = 6,45 Hz, 1 H) 4,88 (d, J = 15,53 Hz, 1 H) 4,54 - 4,62 (m, 2 H) 4,36 - 4,51 (m, 2 H) 3,77 - 3,93 (m, 2 H) 3,34 (s, 3 H) 3,05 (dd, J = 15,96, 5,81 Hz, 1 H) 2,70 (d, J = 15,65 Hz, 1 H) 1,89 (s a., 1 H) 1,19 (d, J = 6,97 Hz, 3 H).

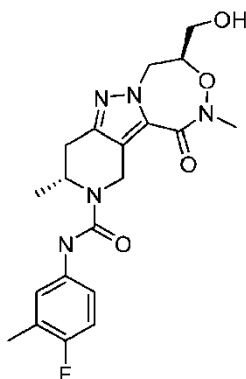
*Enantiómero puro pero desconocido.

Compuesto 082_E2: (4R*,9R)-N-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-4-(hidroximetil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

LCMS (M+1): 472. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ = 7,66-7,73 (m, 1 H), 7,56-7,65 (m, 1 H), 7,15 (s, 1 H), 6,59 (s, 1 H), 5,09-5,22 (m, 1 H), 4,76-4,92 (m, 1 H), 4,55 (s, 4 H), 3,87 (s, 2 H), 3,35 (s, 3 H), 3,00-3,12 (m, 1 H), 2,71 (d, J = 15,65 Hz, 1 H), 1,88-2,01 (m, 1 H), 1,21 (d, J = 6,97 Hz, 3 H).

*Enantiómero puro pero desconocido.

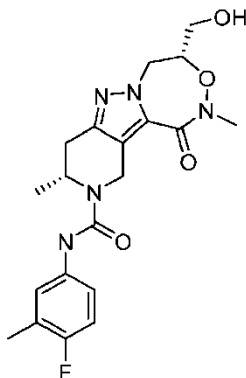
Compuesto 083_E1: (4S*,9R)-N-(4-fluoro-3-metilfenil)-4-(hidroximetil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.



LCMS (M+1): 418. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ = 7,25 (d, J = 2,45 Hz, 1 H) 7,11 (dt, J = 7,98, 3,90 Hz, 1 H) 6,93 (t, J = 8,99 Hz, 1 H) 6,37 (s, 1 H) 5,15 (m, J = 6,30 Hz, 1 H) 4,86 (d, J = 15,53 Hz, 1 H) 4,52 - 4,62 (m, 2 H) 4,34 - 4,49 (m, 2 H) 3,75 - 3,93 (m, 2 H) 3,33 (s, 3 H) 3,04 (dd, J = 15,77, 5,87 Hz, 1 H) 2,68 (d, J = 15,65 Hz, 1 H) 2,26 (d, J = 1,59 Hz, 3 H) 1,82 - 2,04 (m, 1 H) 1,17 (d, J = 6,97 Hz, 3 H).

*Enantiómero puro pero desconocido.

Compuesto 083_E2: (4R*,9R)-N-(4-fluoro-3-metilfenil)-4-(hidroximetil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.



LCMS (M+1): 472. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ = 7,24-7,27 (m, 1 H), 7,08-7,15 (m, 1 H), 6,89-6,97 (m, 1 H), 6,37 (s, 1 H), 5,04-5,25 (m, 1 H), 4,82 (d, J = 15,65 Hz, 1 H), 4,29-4,65 (m, 4 H), 3,68-3,93 (m, 2 H), 3,33 (s, 3 H), 2,94-3,13 (m, 1 H), 2,56-2,74 (m, 1 H), 2,26 (d, J = 1,71 Hz, 3 H), 1,89-2,01 (m, 1 H), 1,18 (d, J = 6,97 Hz, 3 H).

*Enantiómero puro pero desconocido.

Compuesto 084_E1: (4S*,9R)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-4-(hidroximetil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

LCMS (M+1): 429. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ = 7,79 (dd, J = 5,44, 2,75 Hz, 1 H) 7,54 - 7,61 (m, 1 H) 7,15 (t, J = 8,68 Hz, 1 H) 6,50 - 6,58 (m, 1 H) 5,08 - 5,19 (m, 1 H) 4,78-4,91 (m, 1 H) 4,53 - 4,61 (m, 2 H) 4,37 - 4,51 (m, 2 H) 3,78 - 3,93 (m, 2 H) 3,35 (s, 3 H) 3,04 (dd, J = 15,83, 5,93 Hz, 1 H) 2,70 (d, J = 15,53 Hz, 1 H) 1,78 (s a., 1 H) 1,17 - 1,22 (m, 3 H).

*Enantiómero puro pero desconocido.

Compuesto 084_E2: (4R*,9R)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-4-(hidroximetil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

5 LCMS [M+1]: 429. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ = 7,78 (a d, J = 2,57 Hz, 1 H), 7,59 (a d, J = 4,40 Hz, 1 H), 7,14 (a t, J = 8,80 Hz, 1 H), 6,62 (d a, J = 16,14 Hz, 1 H), 5,13 (a t, J = 6,54 Hz, 1 H), 4,82 (a d, J = 15,77 Hz, 1 H), 4,39 - 4,63 (m, 4 H), 3,70 - 3,96 (m, 2 H), 3,34 (s, 3 H), 3,04 (a dd, J = 5,99, 15,65 Hz, 1 H), 2,70 (a d, J = 16,02 Hz, 1 H), 1,88 (s a, 1 H), 1,20 (a d, J = 6,97 Hz, 3 H).

*Enantiómero puro pero desconocido.

Compuesto 085_E1: (4S*,9R)-N-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-4-(fluorometil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

10 LCMS (M+1): 474. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ = 7,68 (dd, J = 6,11, 2,69 Hz, 1 H) 7,56 - 7,62 (m, 1 H) 7,14 (t, J = 9,35 Hz, 1 H) 6,54 (s, 1 H) 5,15 (m, J = 6,45 Hz, 1 H) 4,85 (d, J = 15,65 Hz, 1 H) 4,57 - 4,73 (m, 4 H) 4,39 - 4,54 (m, 2 H) 3,33 (s, 3 H) 3,05 (dd, J = 15,83, 5,81 Hz, 1 H) 2,71 (d, J = 16,02 Hz, 1 H) 1,20 (d, J = 6,97 Hz, 3 H).

Compuesto 085_E2: (4R*,9R)-N-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-4-(fluorometil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

15 LCMS (M+1): 474. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ = 7,65-7,73 (m, 1 H), 7,56-7,63 (m, 1 H), 7,14 (s, 1 H), 6,54 (s, 1 H), 5,08-5,22 (m, 1 H), 4,82-4,92 (m, 1 H), 4,37-4,79 (m, 6 H), 3,34 (s, 3 H), 2,99-3,13 (m, 1 H), 2,62-2,79 (m, 1 H), 1,19 (d, J = 6,85 Hz, 3 H).

*Enantiómero puro pero desconocido.

20 Compuesto 086_E1: (4S*,9R)-N-(4-fluoro-3-metilfenil)-4-(fluorometil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

LCMS (M+1): 420. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ = 7,25 (d, J = 2,57 Hz, 1 H) 7,11 (dt, J = 7,89, 3,88 Hz, 1 H) 6,93 (t, J = 8,99 Hz, 1 H) 6,34 (s, 1 H) 5,09 - 5,19 (m, 1 H) 4,79-4,89 (m, 1 H) 4,56 - 4,73 (m, 4 H) 4,37 - 4,52 (m, 2 H) 3,33 (s, 3 H) 3,04 (dd, J = 15,71, 5,81 Hz, 1 H) 2,69 (d, J = 15,77 Hz, 1 H) 2,26 (d, J = 1,59 Hz, 3 H) 1,18 (d, J = 6,85 Hz, 3 H).

25 Compuesto 086_E2: (4R*,9R)-N-(4-fluoro-3-metilfenil)-4-(fluorometil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

LCMS (M+1): 420. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ = 7,24-7,27 (m, 1 H), 7,09-7,15 (m, 1 H), 6,87-6,98 (m, 1 H), 6,28-6,40 (m, 1 H), 5,07-5,23 (m, 1 H), 4,82-4,91 (m, 1 H), 4,37-4,79 (m, 6 H), 3,33 (s, 3 H), 2,99-3,11 (m, 1 H), 2,62-2,74 (m, 1 H), 2,26 (d, J = 1,71 Hz, 3 H), 1,18 (d, J = 6,85 Hz, 3 H).

30 *Enantiómero puro pero desconocido.

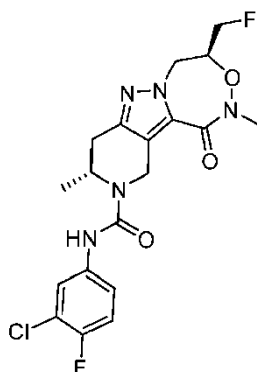
Compuesto 087_E1: (4S*,9R)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-4-(fluorometil)-2,9-dimetil-1,oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

35 LCMS (M+1): 431. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ = 7,78 (dd, J = 5,46, 2,82 Hz, 1 H) 7,58 (ddd, J = 9,13, 4,55, 2,89 Hz, 1 H) 7,09 - 7,18 (m, 1 H) 6,62 (s, 1 H) 5,08 - 5,19 (m, 1 H) 4,84 (d, J = 15,69 Hz, 1 H) 4,57 - 4,73 (m, 4 H) 4,38 - 4,54 (m, 2 H) 3,33 (s, 3 H) 3,04 (dd, J = 15,94, 5,90 Hz, 1 H) 2,71 (d, J = 16,19 Hz, 1 H) 1,19 (d, J = 6,90 Hz, 3 H).

Compuesto 087_E2: (4R*,9R)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-4-(fluorometil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

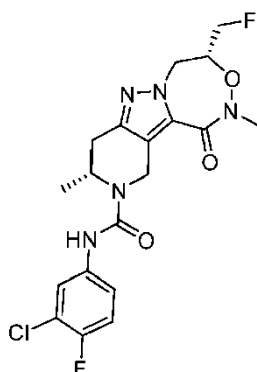
40 LCMS [M+1]: 431. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ = 7,74 - 7,81 (m, 1 H), 7,59 (ddd, J = 2,82, 4,49, 9,13 Hz, 1 H), 7,14 (t, J = 8,66 Hz, 1 H), 6,67 (s, 1 H), 5,13 (quin, J = 6,40 Hz, 1 H), 4,87 (d, J = 15,69 Hz, 1 H), 4,58 - 4,78 (m, 3 H), 4,39 - 4,57 (m, 3 H), 3,33 (s, 3 H), 3,04 (dd, J = 5,77, 15,94 Hz, 1 H), 2,69 (d, J = 15,94 Hz, 1 H), 1,19 (d, J = 7,03 Hz, 3 H).

Compuesto 088_E1: (4S*,9R)-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-(fluorometil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.



LCMS: 426. ^1H RMN (400MHz, CLOROFORM- d) δ = 7,37 (ddd, J = 2,8, 6,4, 12,0 Hz, 1 H), 7,24 (td, J = 2,4, 5,2 Hz, 1 H), 6,64 (s, 1 H), 5,14 (m, 1 H), 4,84 (d, J = 16,0 Hz, 1 H), 4,54 - 4,59 (m, 2 H), 4,39 - 4,50 (m, 3 H), 3,32 (s, 3 H), 3,04 (dd, J = 8,0, 16,0 Hz, 1 H), 2,69 (d, J = 16,0 Hz, 1 H), 1,18 (d, J = 8,0 Hz, 3 H).

- 5 Compuesto 088_E2: (4R*,9R)-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-(fluorometil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.



10 LCMS: 426. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORM- d) δ = 7,54 - 7,61 (m, 1 H), 7,17 - 7,24 (m, 1 H), 7,01 - 7,09 (m, 1 H), 6,60 (s, 1 H), 5,13 (quin, J = 6,40 Hz, 1 H), 4,86 (d, J = 15,69 Hz, 1 H), 4,57 - 4,75 (m, 3 H), 4,52 - 4,56 (m, 1 H), 4,37 - 4,48 (m, 2 H), 3,25 - 3,38 (m, 3 H), 2,96 - 3,10 (m, 1 H), 2,67 (d, J = 15,94 Hz, 1 H), 1,17 (d, J = 6,90 Hz, 3 H).

*Enantiómero puro pero desconocido.

Compuesto 089_E1: (4S*,9R)-N-(5-bromo-2,4-difluorofenil)-4-(hidroximetil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

15 LCMS: 502/500 [M+1]. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORM- d) δ = 8,29 (t, J = 7,89 Hz, 1 H), 6,90 (dd, J = 7,95, 10,64 Hz, 1 H), 6,52 (a d, J = 2,81 Hz, 1 H), 4,97 - 5,18 (m, 1 H), 4,82 (d, J = 15,77 Hz, 1 H), 4,35 - 4,65 (m, 4 H), 3,66 - 3,86 (m, 2 H), 3,30 (s, 3 H), 3,02 (dd, J = 5,75, 15,89 Hz, 1 H), 2,66 (d, J = 15,89 Hz, 1 H), 1,18 (d, J = 6,85 Hz, 3 H).

*Enantiómero puro pero desconocido.

Compuesto 089_E2: (4R*,9R)-N-(5-bromo-2,4-difluorofenil)-4-(hidroximetil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

20 LCMS: 502/500[M+1]. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORM- d) δ = 8,32 (t, J = 7,89 Hz, 1 H), 6,94 (dd, J = 7,95, 10,64 Hz, 1 H), 6,57 (a d, J = 2,69 Hz, 1 H), 5,10 (a t, J = 6,42 Hz, 1 H), 4,91 (d, J = 15,65 Hz, 1 H), 4,33 - 4,61 (m, 4 H), 3,70 - 3,97 (m, 2 H), 3,33 (s, 3 H), 3,05 (dd, J = 5,81, 15,83 Hz, 1 H), 2,70 (d, J = 15,77 Hz, 1 H), 1,20 (d, J = 6,97 Hz, 3 H).

Compuesto 090_E1: (4S*,9R)-N-(5-cloro-2,4-difluorofenil)-4-(hidroximetil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

25 LCMS: 456 [M+1]. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORM- d) δ = 8,19 (t, J = 8,07 Hz, 1 H), 6,95 (dd, J = 8,50, 10,58 Hz, 1 H), 6,54 (s a, 1 H), 5,08 (a t, J = 6,79 Hz, 1 H), 4,85 (d, J = 15,65 Hz, 1 H), 4,41 - 4,67 (m, 4 H), 3,68 - 3,94 (m, 2 H), 3,34 (s, 2 H), 2,97 - 3,12 (m, 1 H), 2,70 (d, J = 15,77 Hz, 1 H), 1,21 (d, J = 6,97 Hz, 3 H).

Compuesto 090_E2: (4R*,9R)-N-(5-cloro-2,4-difluorofenil)-4-(hidroximetil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

LCMS: 456[M+1]. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ = 8,09 - 8,35 (m, 1 H), 7,27 (s, 1 H), 6,88 - 7,07 (m, 1 H), 6,56 (s a, 1 H), 5,11 (a d, J = 6,27 Hz, 1 H), 4,90 (a d, J = 15,69 Hz, 1 H), 4,32 - 4,73 (m, 4 H), 3,69 - 4,00 (m, 2 H), 3,33 (s, 3 H), 3,05 (a dd, J = 5,14, 16,06 Hz, 1 H), 2,70 (a d, J = 16,06 Hz, 1 H), 1,20 (a d, J = 6,78 Hz, 3 H).

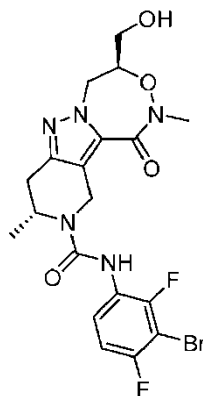
5 Compuesto 091_E1: (4S*,9R)-N-(3-cloro-2,4-difluorofenil)-4-(hidroximetil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

LCMS: 456[M+1]. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ = 7,89 (dt, J = 5,62, 8,93 Hz, 1 H), 6,90 - 7,02 (m, 1 H), 6,55 (s a, 1 H), 5,09 (a t, J = 6,60 Hz, 1 H), 4,89 (d, J = 15,89 Hz, 1 H), 4,42 - 4,64 (m, 4 H), 3,69 - 3,93 (m, 2 H), 3,35 (s, 3 H), 3,07 (dd, J = 6,05, 15,71 Hz, 1 H), 2,71 (d, J = 15,77 Hz, 1 H), 1,23 (d, J = 6,97 Hz, 3 H).

10 Compuesto 091_E2: (4R*,9R)-N-(3-cloro-2,4-difluorofenil)-4-(hidroximetil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

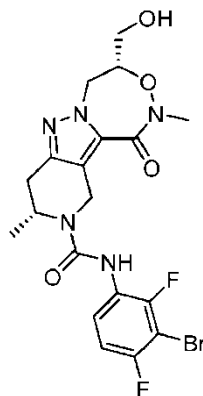
LCMS: 456[M+1]. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ = 7,89 (dt, J = 5,56, 8,89 Hz, 1 H), 6,90 - 7,03 (m, 1 H), 6,57 (s a, 1 H), 5,10 (quin, J = 6,27 Hz, 1 H), 4,94 (d, J = 15,77 Hz, 1 H), 4,37 - 4,63 (m, 4 H), 3,75 - 3,97 (m, 2 H), 3,35 (s, 3 H), 3,07 (dd, J = 5,87, 15,77 Hz, 1 H), 2,71 (d, J = 15,77 Hz, 1 H), 1,22 (d, J = 6,85 Hz, 3 H).

15 Compuesto 092_E1: (4S*,9R)-N-(3-bromo-2,4-difluorofenil)-4-(hidroximetil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.



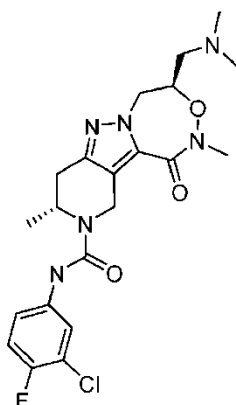
LCMS: 502/500[M+1] ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ = 7,95 (dt, J = 5,58, 8,94 Hz, 1 H), 6,88-7,05 (m, 1 H), 6,54 (a d, J = 2,64 Hz, 1 H), 5,09 (a t, J = 6,53 Hz, 1 H), 4,89 (d, J = 15,94 Hz, 1 H), 4,39 - 4,67 (m, 4 H), 3,72-3,94 (m, 2 H), 3,35 (s, 3 H), 3,06 (dd, J = 6,02, 15,81 Hz, 1 H), 2,71 (d, J = 15,81 Hz, 1 H), 1,23 (d, J = 6,90 Hz, 3 H).

20 Compuesto 092_E2: (4R*,9R)-N-(3-bromo-2,4-difluorofenil)-4-(hidroximetil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.



25 LCMS: 502/500[M+1]. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ = 7,95 (dt, J = 5,69, 8,96 Hz, 1 H), 6,88 - 7,03 (m, 1 H), 6,60 (s a, 1 H), 5,02 - 5,24 (m, 1 H), 4,95 (d, J = 15,65 Hz, 1 H), 4,34 - 4,63 (m, 4 H), 3,73 - 3,95 (m, 2 H), 3,07 (dd, J = 5,81, 15,96 Hz, 1 H), 2,71 (d, J = 16,02 Hz, 1 H), 1,21 (d, J = 6,85 Hz, 3 H).

Compuesto 093_D1: (4S*,9R)-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-((dimetilamino)metil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.



Etapa 1. (9R)-2,9-dimetil-4-((metilsulfoniloximetil)-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxilato de terc-butilo. A una disolución de (9R)-4-(hidroximetil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxilato de terc-butilo (intermedio 18, 1,50 g, 4,09 mmoles, 1,00 eq) en DCM (4,00 mL) se añadió TEA (2,07 g, 20,47 mmoles, 2,84 mL, 5,00 eq), y DMAP (50,01 mg, 409,38 μ moles, 0,10 eq), seguido por MsCl (1,41 g, 12,27 mmoles, 949,68 μ L, 3,00 eq) a 0°C. La mezcla se agitó a 20°C durante 1 hr. TLC (éter de petróleo: acetato de etilo = 0:1) mostró el material de partida consumido y se generó un punto principal. La mezcla combinada con otro lote (escala 1,3 g) se extrajo con DCM (30 mL*2) y H₂O (20 mL). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo: acetato de etilo: 30%~50%) para obtener el compuesto del título (1,50 g, 2,70 mmoles, 66,01% de rendimiento) como un sólido blanco.

Etapa 2. (9R)-4-[(dimetilamino)metil]-2,9-dimetil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxilato de terc-butilo. A una disolución de (9R)-2,9-dimetil-4-((metilsulfoniloximetil)-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxilato de terc-butilo (1,10 g, 2,47 mmoles, 1,00 eq) y Me₂NH (2,01 g, 24,70 mmoles, 2,26 mL, 10,00 eq, HCl) en MeCN (60,00 mL) se añadió K₂CO₃ (4,44 g, 32,11 mmoles, 13,00 eq). La mezcla se calentó a 80°C durante 16 hr. TLC (éter de petróleo:acetato de etilo = 0:1) mostró el material consumido y se detectó un punto principal. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 mL*2) y H₂O (50 mL). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo: acetato de etilo: 80%~100%) para obtener el compuesto del título (800,00 mg, 1,97 mmoles, 79,76% de rendimiento, 96,7% de pureza) como sólido amarillo y (200,00 mg, 72% de pureza) como aceite amarillo.

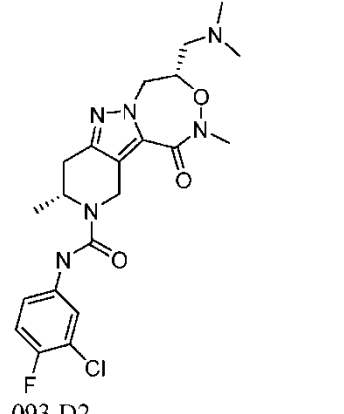
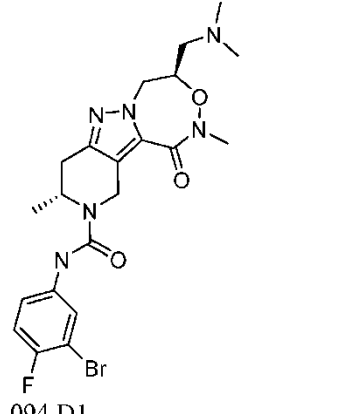
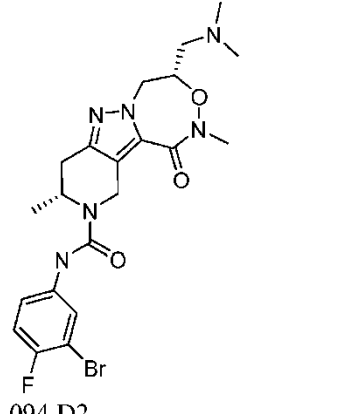
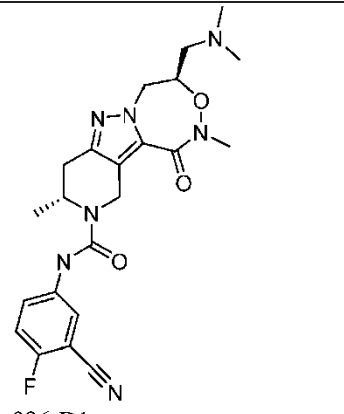
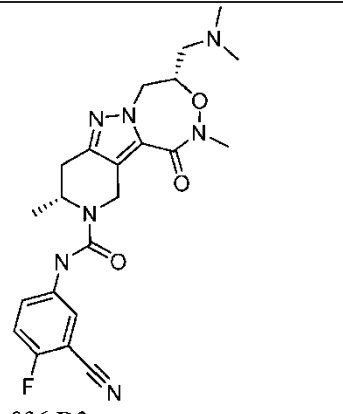
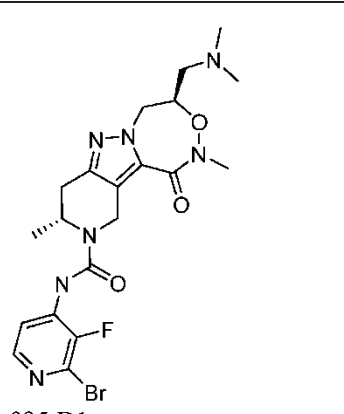
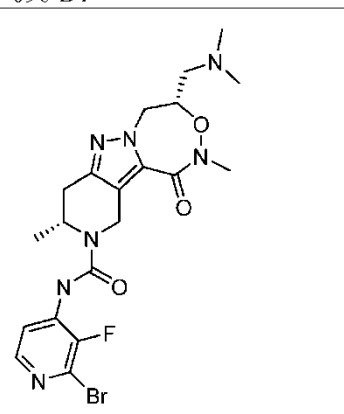
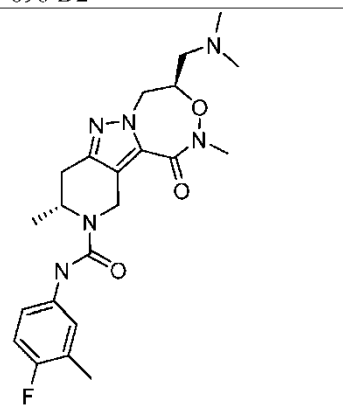
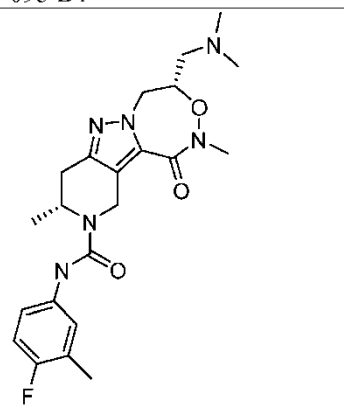
La mezcla diastereómera (1,0 g) se separó por medio de SFC para obtener ambos diastereómeros (360 mg) y (360 mg). Método de separación por SFC: Instrumento: SFC Thar_80; Columna: IC-10 μ m; fase móvil: A para CO₂ y B para MeOH (0,1% de amoníaco); isocrático: B 25%; caudal: 55 mL/min; contrapresión: 10.000 kPa (100 bar); temperatura de columna: 35°C; longitud de onda: 220 nm.

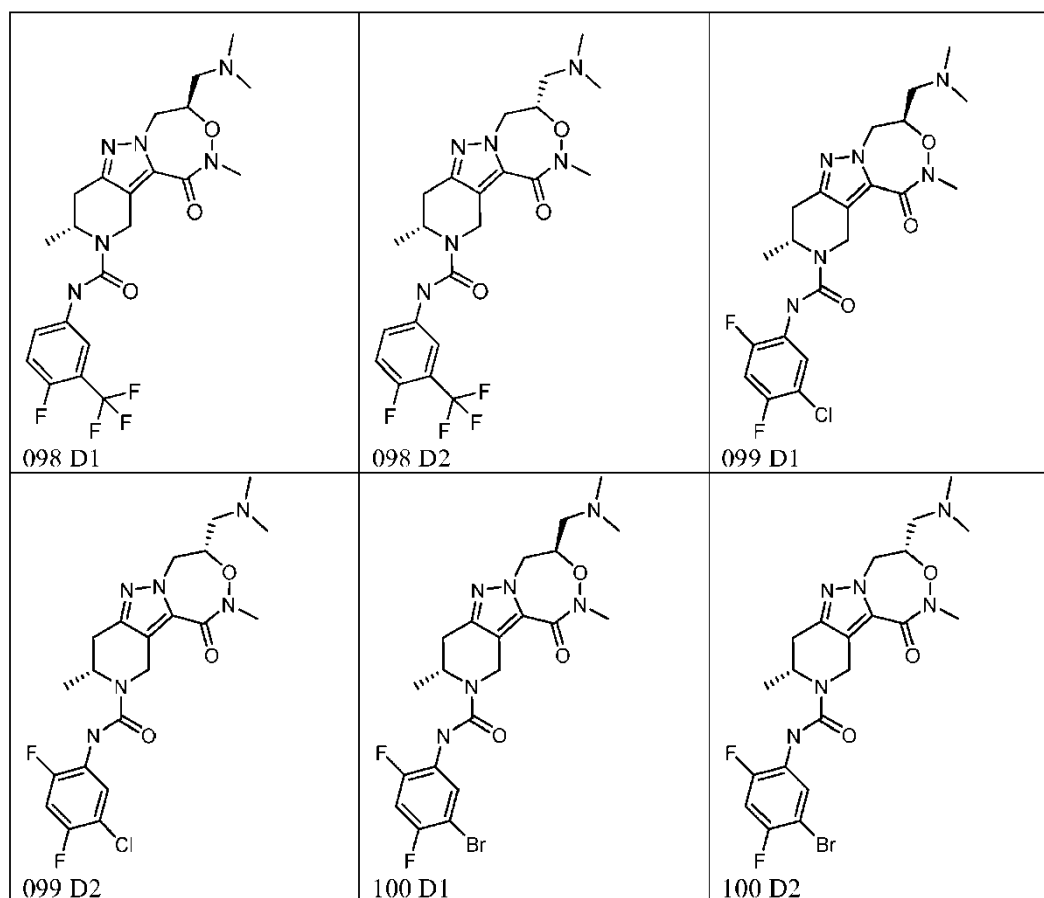
Etapa 3. (9R)-4-[(dimetilamino)metil]-2,9-dimetil-4,5,8,9,10,11-hexahidropirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]ona. A una disolución de (9R)-4-[(dimetilamino)metil]-2,9-dimetil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxilato de terc-butilo (360,00 mg, 914,91 μ moles, 1,00 eq) en DCM (4,00 mL) se añadió TFA (6,16 g, 54,03 mmoles, 4,00 mL, 59,05 eq). La mezcla se agitó a 20°C durante 1 hr. TLC (DCM:MeOH = 10:1) mostró que el material de partida se consumió. La mezcla se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (380,00 mg, en bruto, TFA) como aceite amarillo.

Etapa 4. (9R)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-4-[(dimetilamino)metil]-2,9-dimetil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxamida. A una disolución de (9R)-4-[(dimetilamino)metil]-2,9-dimetil-4,5,8,9,10,11-hexahidropirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-1-ona (44,00 mg, 108,00 μ moles, 1,00 eq, TFA) y N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)carbamato de fenilo (28,69 mg, 108,00 μ moles, 1,00 eq) en DCM (3,00 mL) se añadió TEA (54,64 mg, 540,00 μ moles, 74,85 μ L, 5,00 eq). La mezcla se calentó a 20°C durante 16 hr. LCMS mostró un pico principal con Ms deseada. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (FA) para obtener el compuesto del título (38,00 mg, 81,65 μ moles, 75,60% de rendimiento, 99,9% de pureza) como un sólido blanco. LCMS (M+1): 465. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 8,21 (s, 1 H), 7,61 (dd, J = 2,64, 6,53 Hz, 1 H), 7,19-7,26 (m, 1 H), 7,03 - 7,12 (m, 1 H), 6,61 (s, 1 H), 5,08 - 5,19 (m, 1 H), 4,75 - 4,89 (m, 2 H), 4,62 (dd, J = 5,90, 14,68 Hz, 1 H), 4,50 (d, J = 15,69 Hz, 1 H), 4,37 (dd, J = 4,77, 14,56 Hz, 1 H), 3,34 (s, 3 H), 3,05 (a dd, J = 5,96, 15,87 Hz, 2 H), 2,66 - 2,77 (m, 3 H), 2,48 (s, 6 H).

*Estereoquímica pura pero desconocida.

Los compuestos 094, 095, 096, 097, 098, 099 y 100 se prepararon en un método análogo al compuesto 093_D1.

 093 D2	 094 D1	 094 D2
 096 D1	 096 D2	 095 D1
 095 D2	 097 D1	 097 D2



Compuesto 093_D2: (4R*,9R)-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-((dimetilamino)metil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

5 LCMS (M+1): 465. ¹H (400 MHz, CLOROFORM-d) δ = 8,13 (s, 1 H), 7,61 (dd, J = 2,64, 6,53 Hz, 1 H), 7,17 - 7,25 (m, 1 H), 7,03 - 7,12 (m, 1 H), 6,56 (s, 1 H), 5,16 (quin, J = 6,68 Hz, 1 H), 4,87 (d, J = 15,56 Hz, 1 H), 4,56 - 4,75 (m, 2 H), 4,47 (d, J = 15,56 Hz, 1 H), 4,33 (dd, J = 5,90, 14,43 Hz, 1 H), 3,34 (s, 3 H), 3,05 (dd, J = 5,90, 15,81 Hz, 1 H), 2,58 - 2,81 (m, 4 H), 2,43 (s, 6 H), 1,20 (d, J = 6,90 Hz, 3 H).

*Estereoquímica pura pero desconocida.

10 Compuesto 094_D1: (4S*,9R)-N-(3-bromo-4-fluorofenil)-4-((dimetilamino)metil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

LCMS (M+1): 509/511. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ = 8,22 (s a, 1 H), 7,73 (dd, J = 2,64, 6,02 Hz, 1 H), 7,30 (dd, J = 2,70, 4,20 Hz, 1 H), 7,27 (d, J = 2,64 Hz, 1 H), 7,06 (t, J = 8,53 Hz, 1 H), 6,59 (s a, 1 H), 5,14 (quin, J = 6,49 Hz, 1 H), 4,71 - 4,90 (m, 2 H), 4,61 (dd, J = 5,90, 14,56 Hz, 1 H), 4,50 (d, J = 15,56 Hz, 1 H), 4,37 (dd, J = 4,83, 14,62 Hz, 1 H), 3,34 (s, 3 H), 3,05 (dd, J = 5,77, 15,81 Hz, 1 H), 2,65 - 2,77 (m, 3 H), 2,47 (s, 6 H), 1,20 (d, J = 6,90 Hz, 3 H).

15 *Estereoquímica pura pero desconocida.

Compuesto 094_D2: (4R*,9R)-N-(3-bromo-4-fluorofenil)-4-((dimetilamino)metil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

20 LCMS (M+1): 509/511. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ = 8,12 (s, 1 H), 7,75 (dd, J = 2,64, 6,02 Hz, 1 H), 7,30 (dd, J = 2,76, 4,14 Hz, 1 H), 7,02 - 7,10 (m, 1 H), 6,60 (s, 1 H), 5,16 (quin, J = 6,27 Hz, 1 H), 4,75 - 4,93 (m, 2 H), 4,62 (dd, J = 5,90, 14,56 Hz, 1 H), 4,45 (d, J = 15,56 Hz, 1 H), 4,35 (dd, J = 5,33, 14,62 Hz, 1 H), 3,35 (s, 3 H), 3,05 (dd, J = 5,71, 15,87 Hz, 1 H), 2,67 - 2,83 (m, 3 H), 2,53 (s, 5 H), 1,20 (d, J = 6,90 Hz, 3 H).

*Estereoquímica pura pero desconocida.

Compuesto 096_D1: (4S*,9R)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-4-((dimetilamino)metil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

LCMS (M+1): 456. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ = 8,18 (s, 1 H), 7,80 (dd, J = 2,76, 5,40 Hz, 1 H), 7,62 (ddd, J = 2,76, 4,58, 9,10 Hz, 1 H), 7,09 - 7,20 (m, 1 H), 6,76 (s, 1 H), 5,14 (quin, J = 6,40 Hz, 1 H), 4,79 - 4,90 (m, 2 H), 4,63 (dd, J = 5,90, 14,68 Hz, 1 H), 4,51 (d, J = 15,69 Hz, 1 H), 4,38 (dd, J = 4,71, 14,62 Hz, 1 H), 3,35 (s, 3 H), 3,05 (dd, J = 5,90, 15,94 Hz, 1 H), 2,66 - 2,82 (m, 3 H), 2,52 (s, 6 H), 1,21 (d, J = 6,90 Hz, 3 H).

5 *Estereoquímica pura pero desconocida.

Compuesto 096_D2: (4R*,9R)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-4-((dimetilamino)metil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

10 LCMS (M+1): 456. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ = 8,10 (s, 1 H), 7,81 (dd, J = 2,82, 5,46 Hz, 1 H), 7,62 (ddd, J = 2,76, 4,58, 9,10 Hz, 1 H), 7,15 (t, J = 8,72 Hz, 1 H), 6,81 (s, 1 H), 5,16 (quin, J = 6,40 Hz, 1 H), 4,78 - 4,96 (m, 2 H), 4,62 (dd, J = 6,02, 14,68 Hz, 1 H), 4,31-4,48 (m, 2 H), 3,35 (s, 3 H), 3,05 (dd, J = 5,77, 16,06 Hz, 1 H), 2,87 (a d, J = 6,15 Hz, 2 H), 2,70 (d, J = 16,06 Hz, 1 H), 2,58 (s, 6 H), 1,21 (d, J = 6,90 Hz, 3 H).

*Estereoquímica pura pero desconocida.

Compuesto 095_D1: (4S*,9R)-N-(2-bromo-3-fluoropiridin-4-il)-4-((dimetilamino)metil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

15 LCMS (M+1): 510/512. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ = 8,14 - 8,18 (m, 1 H) 8,07 (d, J = 5,62 Hz, 1 H) 6,97 (s a, 1 H) 5,05 (a t, J = 6,54 Hz, 1 H) 4,89 (a d, J = 16,02 Hz, 1 H) 4,81 (a d, J = 6,36 Hz, 1 H) 4,51 - 4,64 (m, 2 H) 4,38 (dd, J = 14,61, 4,34 Hz, 1 H) 3,33 (s, 3 H) 3,06 (dd, J = 15,89, 5,75 Hz, 1 H) 2,69 - 2,78 (m, 3 H) 2,49 (s, 6 H) 1,24 (d, J = 6,97 Hz, 3 H).

*Estereoquímica pura pero desconocida.

20 Compuesto 095_D2: (4R*,9R)-N-(2-bromo-3-fluoropiridin-4-il)-4-((dimetilamino)metil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

25 LCMS (M+1): 510/512. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ = 8,13 - 8,17 (m, 1 H) 8,06 (d, J = 5,52 Hz, 1 H) 7,02 (a d, J = 3,89 Hz, 1 H) 5,07 (a t, J = 6,40 Hz, 1 H) 4,93 (d, J = 15,81 Hz, 1 H) 4,48 - 4,68 (m, 3 H) 4,29 (dd, J = 14,24, 6,09 Hz, 1 H) 3,32 (s, 3 H) 3,05 (dd, J = 15,94, 5,90 Hz, 1 H) 2,68 - 2,76 (m, 2 H) 2,60 (dd, J = 13,24, 5,08 Hz, 1 H) 2,40 (s, 6 H) 1,23 (d, J = 6,90 Hz, 3 H).

*Estereoquímica pura pero desconocida.

Compuesto 097_D1: (4S*,9R)-4-((dimetilamino)metil)-N-(4-fluoro-3-metilfenil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

30 LCMS (M+1): 445. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ = 7,23 - 7,27 (m, 1 H) 7,08-7,14 (m, 1 H) 6,92 (t, J = 8,97 Hz, 1 H) 6,48 (s, 1 H) 5,12 (m, J = 6,49 Hz, 1 H) 4,79 - 4,92 (m, 2 H) 4,61 (dd, J = 14,68, 6,02 Hz, 1 H) 4,48 (d, J = 15,69 Hz, 1 H) 4,37 (dd, J = 14,68, 4,27 Hz, 1 H) 3,33 (s, 3 H) 3,03 (dd, J = 15,87, 5,96 Hz, 1 H) 2,83 - 2,91 (m, 1 H) 2,73 - 2,81 (m, 1 H) 2,67 (d, J = 15,81 Hz, 1 H) 2,51 - 2,56 (m, 6 H) 2,25 (d, J = 1,76 Hz, 3 H) 1,18 (d, J = 6,90 Hz, 3 H).

*Estereoquímica pura pero desconocida.

35 Compuesto 097_D2: (4R*,9R)-4-((dimetilamino)metil)-N-(4-fluoro-3-metilfenil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

LCMS (M+1): 445. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ = 7,23 - 7,27 (m, 1 H) 7,11 (dt, J = 7,87, 3,91 Hz, 1 H) 6,92 (t, J = 8,97 Hz, 1 H) 6,56 (s, 1 H) 5,13 (m, J = 6,37 Hz, 1 H) 4,86-4,98 (m, 2 H) 4,62 (dd, J = 14,81, 6,02 Hz, 1 H) 4,32 - 4,43 (m, 2 H) 3,33 (s, 3 H) 2,98 - 3,09 (m, 2 H) 2,92 (dd, J = 13,55, 8,41 Hz, 1 H) 2,62 - 2,70 (m, 7 H) 2,24 (d, J = 1,76 Hz, 3 H) 1,17 (d, J = 6,78 Hz, 3 H).

40 *Estereoquímica pura pero desconocida.

Compuesto 098_D1: (4S*,9R)-4-((dimetilamino)metil)-N-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

45 LCMS (M+1): 499. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ = 7,69 (dd, J = 6,15, 2,76 Hz, 1 H) 7,60 (dt, J = 8,56, 3,62 Hz, 1 H) 7,12 (t, J = 9,41 Hz, 1 H) 6,82 (s, 1 H) 5,14 (m, J = 6,46 Hz, 1 H) 4,86 (d, J = 15,69 Hz, 1 H) 4,76 (m, J = 5,65 Hz, 1 H) 4,60 (dd, J = 14,68, 5,90 Hz, 1 H) 4,49 (d, J = 15,56 Hz, 1 H) 4,34 (dd, J = 14,62, 5,08 Hz, 1 H) 3,32 (s, 3 H) 3,04 (dd, J = 15,94, 5,77 Hz, 1 H) 2,65 - 2,71 (m, 3 H) 2,44 (s, 6 H) 1,18 (d, J = 6,90 Hz, 3 H).

*Estereoquímica pura pero desconocida.

Compuesto 098_D2: (4R*,9R)-4-((dimetilamino)metil)-N-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

LCMS (M+1): 499. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ = 7,69 (dd, J = 6,05, 2,63 Hz, 1 H) 7,57 - 7,64 (m, 1 H) 7,12 (t, J = 9,41 Hz, 1 H) 6,85 (s, 1 H) 5,15 (m, J = 6,39 Hz, 1 H) 4,85 - 4,96 (m, 2 H) 4,61 (dd, J = 14,67, 5,99 Hz, 1 H) 4,32 - 4,46 (m, 2 H) 3,33 (s, 3 H) 3,03 (dd, J = 15,96, 5,81 Hz, 1 H) 2,83 - 2,96 (m, 2 H) 2,67 (d, J = 15,89 Hz, 1 H) 2,60 (s, 6 H) 1,18 (d, J = 6,85 Hz, 3 H).

5 *Estereoquímica pura pero desconocida.

Compuesto 099_D1: (4S*,9R)-N-(5-cloro-2,4-difluorofenil)-4-((dimetilamino)metil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

10 LCMS (M+1): 483/485. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ = 8,16-8,22 (m, 1 H), 8,19 (t, J = 7,72 Hz, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 8,15-8,16 (m, 1 H), 6,95 (dd, J = 8,41, 10,54 Hz, 1 H), 6,54 (d, J = 3,26 Hz, 1 H), 5,08 (s, 1 H), 4,85 (d, J = 15,69 Hz, 1 H), 4,77 (dd, J = 4,96, 5,96 Hz, 1 H), 4,49-4,62 (m, 2 H), 4,36 (dd, J = 4,64, 14,56 Hz, 1 H), 3,33 (s, 3 H), 3,05 (dd, J = 5,90, 15,81 Hz, 1 H), 2,65-2,75 (m, 3 H), 2,45 (s, 6 H), 1,21 (d, J = 6,90 Hz, 3 H).

*Estereoquímica pura pero desconocida.

Compuesto 099_D2: (4R*,9R)-N-(5-cloro-2,4-difluorofenil)-4-((dimetilamino)metil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

15 LCMS (M+1): 483/485. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ = 8,20 (t, J = 7,98 Hz, 1 H), 8,17-8,23 (m, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 8,15-8,17 (m, 1 H), 6,97 (dd, J = 8,41, 10,54 Hz, 1 H), 6,57 (a d, J = 3,14 Hz, 1 H), 5,11 (s, 1 H), 4,91 (d, J = 15,69 Hz, 1 H), 4,78 (s, 1 H), 4,62 (dd, J = 5,96, 14,62 Hz, 1 H), 4,49 (d, J = 15,56 Hz, 1 H), 4,33 (dd, J = 5,71, 14,62 Hz, 1 H), 3,34 (s, 3 H), 3,05 (d, J = 5,77 Hz, 1 H), 2,63-2,86 (m, 3 H), 2,51 (s, 6 H), 1,22 (d, J = 6,90 Hz, 3 H).

*Estereoquímica pura pero desconocida.

20 Compuesto 100_D1: (4S*,9R)-N-(5-bromo-2,4-difluorofenil)-4-((dimetilamino)metil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

25 LCMS (M+1): 527/529. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ = 8,33 (dd, J = 7,59, 8,22 Hz, 1 H), 8,22 (s, 1 H), 7,29 (s, 1 H), 6,95 (dd, J = 7,91, 10,67 Hz, 1 H), 6,57 (a d, J = 3,01 Hz, 1 H), 5,09 (a t, J = 6,46 Hz, 1 H), 4,79-4,91 (m, 2 H), 4,49-4,65 (m, 2 H), 4,38 (dd, J = 4,45, 14,62 Hz, 1 H), 3,34 (s, 3 H), 3,02-3,10 (m, 1 H), 2,68-2,83 (m, 3 H), 2,50 (s, 6 H), 1,22 (d, J = 6,90 Hz, 3 H).

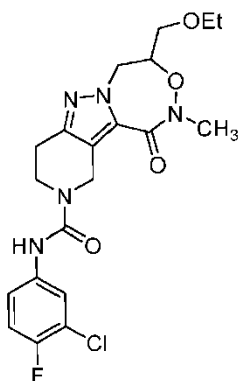
*Estereoquímica pura pero desconocida.

Compuesto 100_D2: (4R*,9R)-N-(5-bromo-2,4-difluorofenil)-4-((dimetilamino)metil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

30 LCMS (M+1): 527/529. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 8,34 (dd, J = 7,53, 8,28 Hz, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 6,95 (dd, J = 7,91, 10,67 Hz, 1 H), 6,57 (d, J = 3,01 Hz, 1 H), 5,11 (s, 1 H), 4,91 (d, J = 15,69 Hz, 1 H), 4,74 (s, 1 H), 4,62 (dd, J = 5,90, 14,56 Hz, 1 H), 4,49 (d, J = 15,69 Hz, 1 H), 4,33 (dd, J = 5,96, 14,49 Hz, 1 H), 3,34 (s, 3 H), 3,02-3,10 (m, 1 H), 2,62-2,83 (m, 3 H), 2,55 (s a, 7 H), 2,47 (s, 6 H), 1,22 (d, J = 6,90 Hz, 3 H).

*Estereoquímica pura pero desconocida.

35 Compuesto 101: N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-4-(etoximetil)-2-metil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxamida.



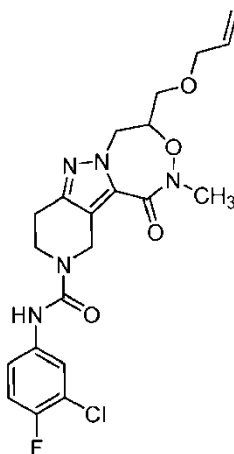
Etapa 1. 4-(etoximetil)-2-metil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxilato de terc-butilo. A una disolución de 4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxilato de terc-butilo (intermedio 1, 100,00 mg,

283,78 μ moles, 1,00 eq) en DMF (2,00 mL) se añadió NaH (22,70 mg, 567,56 μ moles, 22,70 μ L, 60% de pureza, 2,00 eq) con agitación a -10°C durante 0,5 h en N_2 . Y después una disolución de yodoetano (66,39 mg, 425,67 μ moles, 34,04 μ L, 1,50 eq) en DMF (1,00 mL) se añadió en la mezcla. La mezcla se agitó a 15°C durante 1 h. TLC (éter de petróleo:acetato de etilo = 1:5) mostró que el material de partida se consumió completamente y se formó un punto nuevo principal. LCMS indicó que se detectó la MS del producto deseado. La mezcla se desactivó con 1 mL de agua y se extrajo con EtOAc (10 mL*3). Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron para dar el residuo. El residuo se purificó por TLC preparativa (éter de petróleo: acetato de etilo = 1:5) para obtener el compuesto del título (105,00 mg, en bruto) como aceite de color crudo. LCMS $[\text{M}+1]$: 381.

Etapa 2. Preparación de 4-(etoximetil)-2-metil-4,5,8,9,10,11-hexahidropirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepin-1-ona. A una disolución de 4-(etoximetil)-2-metil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahydro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxilato de terc-butilo (50,00 mg, 131,43 μ moles, 1,00 eq) en DCM (1,00 mL) se añadió TFA (1,54 g, 13,51 mmoles, 1,00 mL, 102,76 eq) con agitación a 15°C durante 1h. TLC (éter de petróleo:acetato de etilo = 1:5) mostró que el reactivo 2 se consumió completamente y se formó un punto nuevo principal. La mezcla se evaporó directamente para dar el residuo. El residuo no se purificó y se usó directamente en la siguiente etapa. El compuesto del título (60,00 mg, en bruto, TFA) se obtuvo como un aceite amarillo.

Etapa 3. N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-4-(etoximetil)-2-metil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahydro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxamida. A una disolución de 4-(etoximetil)-2-metil-4,5,8,9,10,11-hexahidropirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepin-1-ona (60,00 mg, 152,15 μ moles, 1,00 eq, TFA) en DCM (2,00 mL) fue TEA (46,19 mg, 456,45 μ moles, 63,27 μ L, 3,00 eq) con agitación a 15°C , y después la mezcla resultante se agitó a 30°C durante 1 h. TLC mostró que el material de partida se consumió completamente y LCMS indicó que se detectó la MS del producto deseado. La mezcla se evaporó para obtener el residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (FA) para obtener el compuesto del título (28,00 mg, 61,78 μ moles, 40,60% de rendimiento, 99,7% de pureza) como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, $\text{ClO}_2\text{FORM-d}$) δ = 7,58 (dd, J = 2,8, 6,4 Hz, 1 H), 7,20 (m, 1 H), 7,03 - 7,10 (m, 1 H), 6,55 (s, 1 H), 4,70 (s, 2 H), 4,51 - 4,64 (m, 2 H), 4,35 - 4,46 (m, 1 H), 3,79 - 3,94 (m, 2 H), 3,51 - 3,67 (m, 4 H), 3,31 (s, 3 H), 2,86 (t, J = 5,6 Hz, 2 H), 1,24 (t, J = 6,8 Hz, 3 H). LCMS $[\text{M}+1]$: 452.

Compuesto 102: 4-(aliloximetil)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-metil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahydro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxamida.



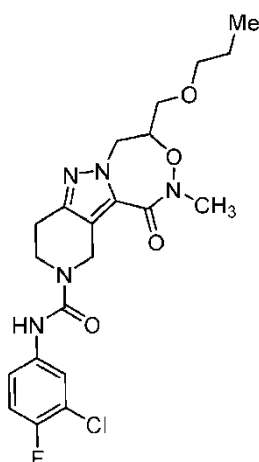
Etapa 1. 4-(aliloximetil)-2-metil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahydro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxilato de terc-butilo. A una disolución de 4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxilato de terc-butilo (intermedio 1, 200,00 mg, 567,57 μ moles, 1,00 eq) en DMF (2,00 mL) fue NaH (45,41 mg, 1,14 mmoles, 22,70 μ L, 60% de pureza, 2,00 eq) con agitación a -10°C durante 0,5 h en N_2 . Y después 3-bromoprop-1-eno (103,00 mg, 851,35 μ moles, 1,50 eq) se añadió en la mezcla. La mezcla se agitó a 15°C durante 1 h. TLC (éter de petróleo:acetato de etilo = 1:5) mostró que el material de partida se consumió completamente y se formó un punto nuevo principal. LCMS indicó que se detectó la MS del producto deseado. La mezcla se desactivó con 1 mL de agua y se extrajo con acetato de etilo (10 mL*3). Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener el compuesto del título (160,00 mg, 407,70 μ moles, 71,83% de rendimiento) como aceite de color crudo. ^1H RMN (400MHz, $\text{ClO}_2\text{FORM-d}$) δ = 5,96 - 5,84 (m, 1 H), 5,33 - 5,20 (m, 2 H), 4,63 (s a, 2 H), 4,60 - 4,48 (m, 2 H), 4,40 - 4,31 (m, 1 H), 4,04 (d, J = 5,6 Hz, 2 H), 3,70 (d, J = 5,2 Hz, 2 H), 3,64 (dd, J = 6,0, 12,0 Hz, 1 H), 3,57 - 3,50 (m, 1 H), 3,27 (s, 3 H), 2,81 - 2,72 (m, 2 H), 1,47 (s, 9 H). LCMS $[\text{M}+1]$: 393.

Etapa 2. Preparación de 4-(aliloximetil)-2-metil-4,5,8,9,10,11-hexahidropirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepin-1-ona. A una disolución de 4-(aliloximetil)-2-metil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahydro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxilato de terc-butilo (30,00 mg, 76,44 μ moles, 1,00 eq) en DCM (1,00 mL) se añadió TFA (770,00 mg, 6,75 mmoles, 500,00 μ L, 88,35 eq) con agitación a 15°C durante 1 h. TLC indicó que el material de

partida se consumió completamente y se formó un punto principal. La mezcla se evaporó directamente para obtener el compuesto del título (50,00 mg, en bruto, TFA) como un aceite amarillo y se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 3. 4-(aliloximetil)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-metil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxamida. A una disolución de 4-(aliloximetil)-2-metil-4,5,8,9,10,11-hexahidropirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepin-1-ona (31,00 mg, 76,29 μ moles, 1,00 eq, TFA) y N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)carbamato de fenilo (22,29 mg, 83,92 μ moles, 1,10 eq) en DCM (2,00 mL) se añadió TEA (73,00 mg, 721,70 μ moles, 100,00 μ L, 9,46 eq) con agitación a 30°C durante 1 h. LCMS indicó que el material de partida se consumió completamente y se detectó la MS del producto deseado. La mezcla se evaporó para obtener el residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (FA) para obtener el compuesto del título (25,70 mg, 55,01 μ moles, 72,11% de rendimiento, 99,3% de pureza) como un sólido amarillo. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORM- d) δ = 7,51 - 7,63 (m, 1 H), 7,16 - 7,25 (m, 1 H), 6,98 - 7,08 (m, 1 H), 6,61 - 6,79 (m, 1 H), 5,83 - 5,98 (m, 1 H), 5,19 - 5,34 (m, 2 H), 4,69 (s, 2 H), 4,48 - 4,64 (m, 2 H), 4,31 - 4,44 (m, 1 H), 4,00 - 4,11 (m, 2 H), 3,76 - 3,94 (m, 2 H), 3,52 - 3,69 (m, 2 H), 3,29 (s, 3 H), 2,85 (t, J = 5,60 Hz, 2 H). LCMS[M+1]: 464.

Compuesto 103: N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-metil-1-oxo-4-(propoximetil)-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxamida.



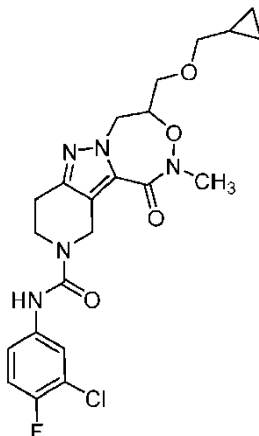
Etapa 1. 2-metil-1-oxo-4-(propoximetil)-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxilato de terc-butilo. A una disolución de 4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxilato de terc-butilo (intermedio 1, 100,00 mg, 283,78 μ moles, 1,00 eq) en DMF (2,00 mL) se añadió NaH (45,41 mg, 1,14 mmoles, 22,70 μ L, 60% de pureza, 2,00 eq) con agitación a -10°C durante 0,5 h en N_2 . Y después 1-bromopropano (52,35 mg, 425,68 μ moles, 38,78 μ L, 1,50 eq) se añadió en la mezcla. La mezcla se agitó a 15°C durante 1 h. TLC (éter de petróleo: acetato de etilo = 1:5) mostró que el material de partida se consumió completamente y se formó un nuevo punto principal. LCMS indicó que se detectó MS del producto deseado. La mezcla se desactivó con 1 mL de agua y se extrajo con acetato de etilo (10 mL*3). Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener el compuesto del título (60,00 mg, 152,11 μ moles, 53,60% de rendimiento) como aceite de color crudo. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORM- d) δ = 4,62 (s a, 2 H), 4,46 - 4,58 (m, 2 H), 4,29 - 4,39 (m, 1 H), 3,69 (d, J = 4,77 Hz, 2 H), 3,58 - 3,64 (m, 1 H), 3,47 - 3,55 (m, 1 H), 3,39 - 3,47 (m, 2 H), 3,26 (s, 3 H), 2,74 (t, J = 5,14 Hz, 2 H), 1,55 - 1,64 (m, 2 H), 1,46 (s, 9 H), 0,86 - 0,97 (m, 3 H). LCMS[M+1]: 395.

Etapa 2. 2-metil-4-(propoximetil)-4,5,8,9,10,11-hexahidropirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepin-1-ona. A una disolución de 2-metil-1-oxo-4-(propoximetil)-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxilato de terc-butilo (60,00 mg, 152,11 μ moles, 1,00 eq) en DCM (1,00 mL) se añadió TFA (1,54 g, 13,51 mmoles, 1,00 mL, 88,79 eq) con agitación a 15°C durante 1 h. TLC indicó que el material de partida se consumió completamente y se formó un punto principal. La mezcla se evaporó directamente para obtener el compuesto del título (70,00 mg, en bruto, TFA) como aceite amarillo y se usó directamente en la siguiente etapa. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORM- d) δ = 4,47 - 4,71 (m, 5 H), 3,57 - 3,73 (m, 4 H), 3,42 - 3,54 (m, 2 H), 3,33 (s, 3 H), 3,17 (t, J = 6,0 Hz, 2 H), 1,59 - 1,69 (m, 2 H), 0,89 - 0,98 (m, 3 H).

Etapa 3. N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-metil-1-oxo-4-(propoximetil)-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepin-10-carboxamida. A una disolución de 2-metil-4-(propoximetil)-4,5,8,9,10,11-hexahidropirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepin-1-ona (70,00 mg, 171,41 μ moles, 1,00 eq, TFA) y N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)carbamato de fenilo (45,54 mg, 171,41 μ moles, 1,00 eq) en DCM (2,00 mL) se añadió TEA (164,09 mg, 1,62 mmoles, 224,78 μ L, 9,46 eq) con agitación a 30°C durante 1 h. LCMS indicó que el material de partida se consumió completamente y se detectó la MS del producto deseado. La mezcla se evaporó para obtener el residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (FA) para obtener el compuesto del título (19,00 mg, 40,46 μ moles, 23,60%

de rendimiento, 99,2% de pureza) como un sólido amarillo. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORM- d) δ = 7,58 (dd, J = 2,63, 6,54 Hz, 1 H), 7,16 - 7,22 (m, 1 H), 7,03 - 7,09 (m, 1 H), 6,48 (s, 1 H), 4,70 (s, 2 H), 4,51 - 4,63 (m, 2 H), 4,37 - 4,43 (m, 1 H), 3,80 - 3,93 (m, 2 H), 3,62 - 3,68 (m, 1 H), 3,52 - 3,59 (m, 1 H), 3,44 - 3,51 (m, 2 H), 3,31 (s, 3 H), 2,86 (t, J = 5,81 Hz, 2 H), 1,61 - 1,68 (m, 2 H), 0,95 (t, J = 7,40 Hz, 3 H). LCMS[M+1]: 466.

- 5 Compuesto 104: N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-4-(ciclopropilmetoximetil)-2-metil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxamida.

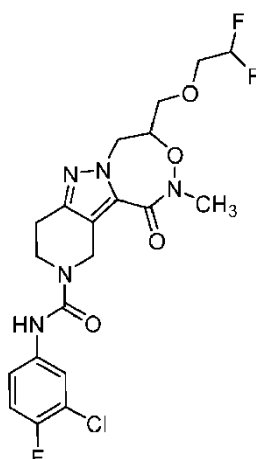


- 10 Etapa 1. Preparación de 4-(ciclopropilmetoximetil)-2-metil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxilato de terc-butilo. A una disolución de 4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxilato de terc-butilo (intermedio 1, 500,00 mg, 1,42 mmoles, 1,00 eq) en DMF (5,00 mL) se añadió NaH (113,51 mg, 2,84 mmoles, 22,70 μL , 60% de pureza, 2,00 eq) con agitación a -10°C durante 0,5 h en N_2 . Después se añadió bromometilciclopropano (287,33 mg, 2,13 mmoles, 203,78 μL , 1,50 eq) en la mezcla. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 h. TLC mostró que el material de partida se consumió completamente y se formó un punto nuevo principal. La mezcla se desactivó con 1 mL de agua y se extrajo con EtOAc (10 mL*3). Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó por TLC preparativa para obtener el compuesto del título (290,00 mg, 713,46 μmoles , 50,24% de rendimiento) como aceite amarillo. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORM- d) δ = 4,62 (s a, 2 H), 4,46 - 4,59 (m, 2 H), 4,28 - 4,38 (m, 1 H), 3,66 (dt, J = 5,50, 11,07 Hz, 3 H), 3,53 (dd, J = 5,26, 10,15 Hz, 1 H), 3,33 (dd, J = 2,32, 6,85 Hz, 2 H), 3,27 (s, 3 H), 2,74 (s a, 2 H), 1,39 - 1,53 (m, 9 H), 0,99 - 1,10 (m, 1 H), 0,49 - 0,59 (m, 2 H), 0,15 - 0,24 (m, 2 H).

- 25 Etapa 2. Preparación de 4-(ciclopropilmetoximetil)-2-metil-4,5,8,9,10,11-hexahidropirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepin-1-ona. A una disolución de 4-(ciclopropilmetoximetil)-2-metil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxilato de terc-butilo (80,00 mg, 196,82 μmoles , 1,00 eq) en DCM (2,00 mL) se añadió TFA (3,99 g, 34,95 mmoles, 2,59 mL, 177,60 eq) con agitación a 15°C durante 1 h. TLC mostró que el material de partida se consumió completamente. La mezcla se evaporó directamente para obtener el compuesto del título (85,00 mg, en bruto, TFA) como un aceite amarillo y se usó directamente en la siguiente etapa.

- 30 Etapa 3. N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-4-(ciclopropilmetoximetil)-2-metil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxamida. A una disolución de 4-(ciclopropilmetoximetil)-2-metil-4,5,8,9,10,11-hexahidropirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepin-1-ona (83,00 mg, 197,44 μmoles , 1,00 eq, TFA) y N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)carbamato de fenilo (57,70 mg, 217,18 μmoles , 1,10 eq) en DCM (2,00 mL) se añadió TEA (201,99 mg, 2,00 mmoles, 276,70 μL , 10,11 eq) con agitación a 30°C durante 1 h. LCMS indicó que el reactivo se consumió completamente y se detectó la MS del producto deseado. La mezcla se evaporó para obtener el residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (FA) para obtener el compuesto del título (48,60 mg, 100,67 μmoles , 50,99% de rendimiento, 99% de pureza) como sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORM- d) δ = 7,54 (dd, J = 2,63, 6,54 Hz, 1 H), 7,14 - 7,23 (m, 1 H), 7,03 (t, J = 8,80 Hz, 1 H), 6,71 (s, 1 H), 4,69 (s, 2 H), 4,51 - 4,63 (m, 2 H), 4,34 - 4,44 (m, 1 H), 3,75 - 3,91 (m, 2 H), 3,52 - 3,72 (m, 2 H), 3,33 - 3,39 (m, 2 H), 3,29 (s, 3 H), 2,84 (t, J = 5,75 Hz, 2 H), 1,01 - 1,12 (m, 1 H), 0,52 - 0,61 (m, 2 H), 0,19 - 0,26 (m, 2 H). LCMS(M+1): 478.

Compuesto 105: N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-4-(2,2-difluorometoximetil)-2-metil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxamida.

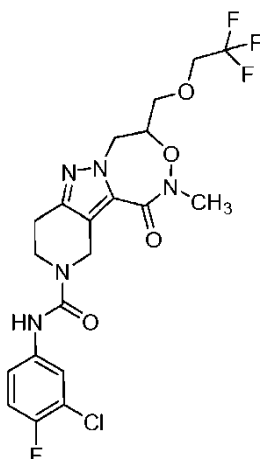


Etapa 1. 4-(2,2-difluoroetoximetil)-2-metil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxilato de terc-butilo. A una disolución de 4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxilato de terc-butilo (intermedio 1, 200,00 mg, 567,57 μ moles, 1,00 eq) en DMF (2,00 mL) se añadió NaH (68,11 mg, 1,70 mmoles, 22,70 μ L, 60% de pureza, 3,00 eq) con agitación a -10°C durante 0,5 h en N_2 . Después la disolución de DMF resultante de trifluorometanosulfonato de 2,2-difluoroetilo (intermedio 19, 5,68 mmoles, 1,00 mL, 10,00 eq) se añadió en la mezcla. La mezcla se agitó a 0°C durante 2 h. TLC (PE:EtOAc = 1:5) mostró que el primer reactivo se consumió completamente y se formó algunos puntos nuevos. LCMS indicó que se detectó el producto deseado. La mezcla se vertió en 10 mL de hielo agua y se extrajo con acetato de etilo (10 mL*3). Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para dar el residuo. El residuo se purificó por TLC preparativa para obtener el compuesto del título (100,00 mg, 240,14 μ moles, 42,31% de rendimiento) como aceite amarillo. ^1H RMN (400 MHz, $\text{ClO}_2\text{FORM-d}$) δ = 5,69 - 6,04 (m, 1 H), 4,45 - 4,63 (m, 4 H), 4,27 - 4,40 (m, 1 H), 3,59 - 3,79 (m, 6 H), 3,24 (s, 3 H), 2,64 - 2,78 (m, 2 H), 1,45 (s, 9 H).

Etapa 3. Preparación de 4-(2,2-difluoroetoximetil)-2-metil-4,5,8,9,10,11-hexahidropirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepin-1-ona. A una disolución de 4-(2,2-difluoroetoximetil)-2-metil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxilato de terc-butilo (100,00 mg, 240,14 μ moles, 1,00 eq) en DCM (2,00 mL) se añadió TFA (1,54 g, 13,51 mmoles, 1,00 mL, 56,24 eq) con agitación a 15°C durante 1 h. TLC mostró que el reactivo se consumió completamente y se formó un nuevo punto. La mezcla se evaporó directamente para obtener el compuesto del título (110,00 mg, en bruto, TFA) como aceite amarillo y se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 4. N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-4-(2,2-difluoroetoximetil)-2-metil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxamida. A una disolución de 4-(2,2-difluoroetoximetil)-2-metil-4,5,8,9,10,11-hexahidropirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepin-1-ona (103,00 mg, 239,35 μ moles, 1,00 eq, TFA) en DCM (2,00 mL) se añadió TEA (193,76 mg, 1,91 mmoles, 265,42 μ L, 8,00 eq) con agitación a 30°C durante 1 h. LCMS indicó que el reactivo se consumió completamente y se detectó el producto deseado. La mezcla se evaporó para obtener el residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (FA) para obtener el compuesto del título (61,00 mg, 124,29 μ moles, 51,93% de rendimiento, 99,4% de pureza) como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, $\text{ClO}_2\text{FORM-d}$) δ = 7,54 (dd, J = 2,70, 6,59 Hz, 1 H), 7,19 (ddd, J = 2,70, 4,05, 8,94 Hz, 1 H), 6,99 - 7,08 (m, 1 H), 6,73 (s, 1 H), 5,72 - 6,06 (m, 1 H), 4,69 (s, 2 H), 4,51 - 4,64 (m, 2 H), 4,33 - 4,43 (m, 1 H), 3,81 - 3,90 (m, 2 H), 3,66 - 3,80 (m, 4 H), 3,24 - 3,35 (m, 3 H), 2,77 - 2,91 (m, 2 H). LCMS(M+1): 488.

Compuesto 106: N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-metil-1-oxo-4-(2,2,2-trifluoroetoximetil)-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxamida.

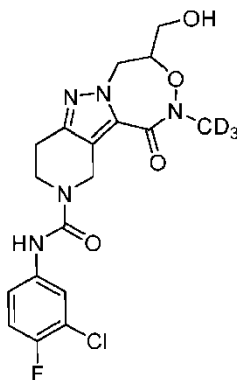


Etapa 1. 2-metil-1-oxo-4-(2,2,2-trifluoroetoximetil)-5,8,9,11-tetrahydro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxilato de terc-butilo. A una disolución de 4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxilato de terc-butilo (intermedio 1, 500,00 mg, 1,42 mmoles, 1,00 eq) en DMF (2,00 mL) se añadió NaH (170,27 mg, 4,26 mmoles, 22,70 μ L, 60% de pureza, 3,00 eq) a -10°C . La mezcla se agitó durante 0,5 h en N_2 . Después se añadió una disolución de DMF de trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (intermedio 20, 14,19 mmoles, 1 mL, 10,00 eq) a la mezcla. La mezcla se agitó a 0°C durante 5 h. LCMS indicó que se detectó la MS del producto deseado. La mezcla se vertió en 10 mL de hielo agua y se extrajo con acetato de etilo (10 mL*3). Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron para dar el residuo. El residuo se purificó por TLC preparativa para obtener el compuesto del título (160,00 mg, en bruto) como aceite amarillo. LCMS: 435 (M+1).

Etapa 3. Preparación de 2-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoximetil)-4,5,8,9,10,11-hexahidropirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-1-ona. A una disolución de 2-metil-1-oxo-4-(2,2,2-trifluoroetoximetil)-5,8,9,11-tetrahidropirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxilato de terc-butilo (80,00 mg, 184,16 μ moles, 1,00 eq) en DCM (2,00 mL) se añadió TFA (1,54 g, 13,51 mmoles, 1,00 mL, 73,34 eq) con agitación a 15°C durante 1 h. TLC mostró que el reactivo se consumió completamente y se formó un nuevo punto. La mezcla se evaporó directamente para obtener el compuesto del título (85,00 mg, en bruto, TFA) como aceite amarillo.

Etapa 4. Preparación de compuesto 106: N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-metil-1-oxo-4-(2,2,2-trifluoroetoximetil)-5,8,9,11-tetrahidropirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxamida. A una disolución de 2-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoximetil)-4,5,8,9,10,11-hexahidropirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-1-ona (30,00 mg, 66,92 μ moles, 1,00 eq, TFA) y N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)carbamato de fenilo (17,78 mg, 66,92 μ moles, 1,00 eq) en DCM (2,00 mL) se añadió TEA (54,17 mg, 535,33 μ moles, 74,21 μ L, 8,00 eq) con agitación a 30°C durante 1 h. LCMS indicó que el reactivo se consumió completamente y se detectó el producto deseado. La mezcla se evaporó al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (FA) para obtener el compuesto del título (23,00 mg, 44,33 μ moles, 33,12% de rendimiento, 97,5% de pureza) como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ = 7,58 (dd, J = 2,51, 6,65 Hz, 1 H), 7,23 - 7,36 (m, 1 H), 7,06 - 7,19 (m, 1 H), 4,65 - 4,75 (m, 1 H), 4,59 (a dd, J = 5,71, 14,49 Hz, 1 H), 4,37 (dd, J = 6,90, 14,56 Hz, 1 H), 4,02 (c, J = 8,87 Hz, 1 H), 3,75 - 3,91 (m, 1 H), 3,28 (s, 1 H), 2,82 (a t, J = 5,58 Hz, 1 H). LCMS: 506(M+1).

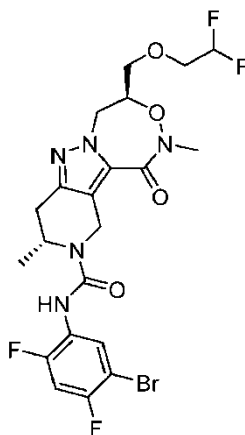
Compuesto 107: N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-4-(hidroximetil)-1-oxo-2-(trideuteriometil)-5,8,9,11-tetrahidropirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxamida.



Etapa 1. Preparación de 4-(hidroximetil)-2-(trideuteriometil)-4,5,8,9,10,11-hexahidropirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepin-1-ona. Una mezcla de 4-(hidroximetil)-2-(metil-d₃)-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxilato de terc-butilo (intermedio 21, 40,00 mg, 112,55 μ moles, 1,00 eq) en DCM (2,00 mL) se añadió TFA (1,54 g, 13,51 mmoles, 1,00 mL, 120,00 eq), y después la mezcla se agitó a 10°C durante 1 hora. TLC mostró que el material de partida se consumió completamente y apareció un nuevo punto. La mezcla se concentró al vacío para dar el compuesto del título (41,57 mg, 112,56 μ moles, 100,00% de rendimiento, TFA) como un aceite amarillo.

Etapa 2. N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-4-(hidroximetil)-1-oxo-2-(trideuteriometil)-5,8,9,11-tetrahydro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepin-10-carboxamida. Una mezcla de 4-(hidroximetil)-2-(trideuteriometil)-4,5,8,9,10,11-hexahidropirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepin-1-ona (41,57 mg, 112,56 μ moles, 1,00 eq, TFA), N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)carbamato de fenilo (32,89 mg, 123,82 μ moles, 1,10 eq), TEA (22,78 mg, 225,12 μ moles, 31,21 μ L, 2,00 eq) en DCM (3,00 mL) se desgasificó y se purgó con N₂ por 3 veces, y después la mezcla se agitó a 10°C durante 16 horas en atmósfera de N₂. LCMS mostró que el material de partida se consumió completamente y el producto deseado fue principal. La mezcla se vertió en agua (5 mL) y se agitó a 5 min. La fase acuosa se extrajo con DCM (3 mL*3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (5 mL), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (FA) para dar el compuesto del título (21,00 mg, 48,21 μ moles, 42,83% de rendimiento, 98% de pureza) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-*d*) δ 7,54 - 7,59 (m, 1H) 7,16 - 7,22 (m, 1H) 7,06 (t, *J* = 8,78 Hz, 1H) 6,51 (s, 1H) 4,70 (s, 2H) 4,51 - 4,62 (m, 2H) 4,34 - 4,47 (m, 1H) 3,74 - 3,93 (m, 4H) 2,86 (s, 2H) 1,87 - 2,07 (m, 1H). LCMS: 427 [M+1].

Compuesto 108_D1: (4S*,9R)-N-(5-bromo-2,4-difluorofenil)-4-((2,2-difluoroetoxi)metil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

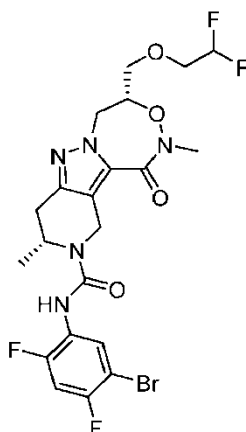


El compuesto 108_D1 se preparó de una manera análoga al compuesto 121.

LC-MS: 564/566 [M+1]. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-*d*) δ = 8,34 (t, *J* = 7,89 Hz, 1 H), 6,94 (dd, *J* = 7,95, 10,64 Hz, 1 H), 6,53 (s a, 1 H), 5,68 - 6,13 (m, 1 H), 5,09 (a t, *J* = 6,17 Hz, 1 H), 4,86 (d, *J* = 15,77 Hz, 1 H), 4,35 - 4,71 (m, 4 H), 3,61 - 3,84 (m, 4 H), 3,31 (s, 3 H), 3,05 (dd, *J* = 5,69, 15,71 Hz, 1 H), 2,70 (d, *J* = 15,89 Hz, 1 H), 1,21 (d, *J* = 6,85 Hz, 3 H).

*Estereoquímica pura pero desconocida.

Compuesto 108_D2: (4R*,9R)-N-(5-bromo-2,4-difluorofenil)-4-((2,2-difluoroetoxi)metil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

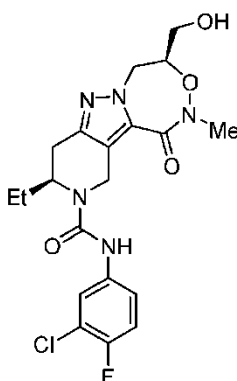


El compuesto 108_D1 se preparó de una manera análoga al compuesto 121.

LCMS (M+1): 564/566. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ = 8,31 - 8,37 (m, 1 H), 6,94 (dd, J = 7,91, 10,67 Hz, 1 H), 6,53 (s a, 1 H), 5,75 - 6,06 (m, 1 H), 5,10 (a t, J = 6,09 Hz, 1 H), 4,88 (d, J = 15,69 Hz, 1 H), 4,37 - 4,64 (m, 4 H), 3,71 - 3,85 (m, 4 H), 3,31 (s, 3 H), 3,05 (dd, J = 5,46, 16,00 Hz, 1 H), 2,71 (d, J = 15,81 Hz, 1 H), 1,20 (d, J = 6,90 Hz, 3 H).

* Estereoquímica pura pero desconocida.

Compuesto 109: (4S*,9S*)-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-9-etil-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.



Etapa 11. 9-etil-4-(hidroximetil)-2-metil-4,5,8,9,10,11-hexahidropirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepin-1-ona. A una disolución de 9-etil-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxilato de terc-butilo (intermedio 23, 50,00 mg, 131,43 µmoles, 1,00 eq) en DCM (2,00 mL) se añadió TFA (1,54 g, 13,51 mmoles, 1,00 mL, 102,76 eq). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 30 minutos. TLC indicó que el material de partida se consumió completamente, y se detectó un nuevo punto principal con mayor polaridad. La mezcla de reacción se concentró en un evaporador rotatorio para dar el compuesto del título (50,00 mg, en bruto, TFA) como aceite amarillo, usado en la siguiente etapa directamente.

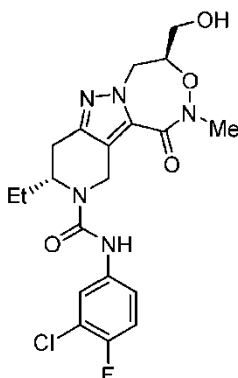
Etapa 2. (4S*,9S*)-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-9-etil-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida. A una mezcla de 9-etil-4-(hidroximetil)-2-metil-4,5,8,9,10,11-hexahidropirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepin-1-ona (50,00 mg, 126,79 µmoles, 1,00 eq, TFA) en DCM (3,00 mL) se añadió TEA (51,32 mg, 507,16 µmoles, 70,30 µL, 4,00 eq), seguido por N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)carbamato de fenilo (33,68 mg, 126,79 µmoles, 1,00 eq) y la mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 16 horas. LCMS mostró que se detectó un pico principal con MS deseada. La mezcla se extrajo con DCM (50 mL) y agua (30 mL*2), la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (FA) para dar el compuesto del título (46,00 mg, 99,76 µmoles, 78,68% de rendimiento, 98% de pureza) como sólido blanco, que se separó por SFC, seguido por HPLC preparativa para obtener ambos diastereómeros (109_D1: 20 mg, y 109_D2: 20 mg).

Condición de separación por SFC: instrumento: SFC 80; Columna: AD-5 µm; fase móvil: A para CO₂ y B para IPA (0,1% de NH₃H₂O); Gradiente: B 30%; caudal: 60 mL/min; contrapresión: 10.000 kPa (100 bar); temperatura de la columna: 35°C; longitud de onda: 220 nm. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ = 7,59 (dd, J = 2,70, 6,46 Hz, 1 H), 7,16 - 7,23 (m, 1 H), 7,03 - 7,10 (m, 1 H), 6,50 (s, 1 H), 4,81 - 4,89 (m, 2 H), 4,51 - 4,63 (m, 2 H), 4,40 - 4,48 (m, 2 H),

3,72 - 3,89 (m, 2 H), 3,33 (s, 3 H), 3,00 (dd, $J = 5,77, 15,94$ Hz, 1 H), 2,77 (d, $J = 16,19$ Hz, 1 H), 1,95 (s a, 1 H), 1,40 - 1,54 (m, 2 H), 0,94 (t, $J = 7,40$ Hz, 3 H). LCMS: 452/454 [M+1]

*Estereoquímica pura pero desconocida.

5 Compuesto 109_D2: (4S*,9R*)-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-9-etil-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.



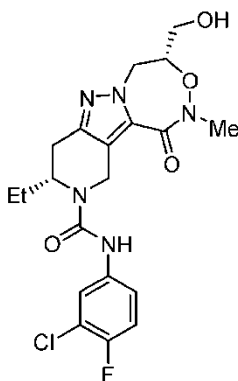
10 1H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) $\delta = 7,60$ (dd, $J = 2,64, 6,53$ Hz, 1 H), 7,18 - 7,23 (m, 1 H), 7,03 - 7,09 (m, 1 H), 6,58 (s, 1 H), 4,84 - 4,93 (m, 2 H), 4,52 - 4,60 (m, 2 H), 4,35 - 4,43 (m, 2 H), 3,75 - 3,92 (m, 2 H), 3,33 (s, 3 H), 3,00 (dd, $J = 6,02, 16,06$ Hz, 1 H), 2,77 (d, $J = 15,81$ Hz, 1 H), 1,92 - 2,08 (m, 1 H), 1,42 - 1,55 (m, 2 H), 0,94 (t, $J = 7,34$ Hz, 3 H).

LCMS: 452/454 [M+1]

*Estereoquímica pura pero desconocida.

15 Los compuestos 109_D3/D4 se prepararon a través del procedimiento similar de 109_D1/D2. Condición de separación por SFC: Instrumento: SFC 80; columna: OJ-5 μ m; fase móvil: A para CO₂ y B para EtOH (0,1% de NH₃H₂O), gradiente: B 20%; caudal: 50 mL/min; contrapresión: 10.000 kPa (100 bar); temperatura de la columna: 35°C; longitud de onda: 220 nm.

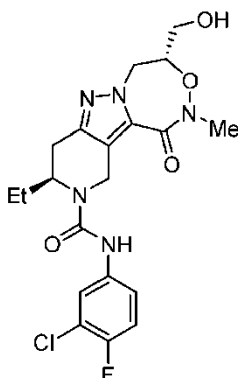
109_D3: (4R*,9R*)-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-9-etil-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.



20 1H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) $\delta = 7,60$ (dd, $J = 2,64, 6,53$ Hz, 1 H), 7,18 - 7,23 (m, 1 H), 7,03 - 7,09 (m, 1 H), 6,52 (s, 1 H), 4,84 - 4,92 (m, 2 H), 4,52 - 4,59 (m, 2 H), 4,36 - 4,43 (m, 2 H), 3,86 - 3,92 (m, 1 H), 3,76 - 3,82 (m, 1 H), 3,33 (s, 3 H), 3,00 (dd, $J = 5,83, 16,00$ Hz, 1 H), 2,77 (d, $J = 15,94$ Hz, 1 H), 1,83 - 2,04 (m, 1 H), 1,41 - 1,55 (m, 2 H), 0,94 (t, $J = 7,40$ Hz, 3 H) LCMS: 452 [M+1].

*Estereoquímica pura pero desconocida.

25 109_D4: (4R*,9S*)-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-9-etil-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

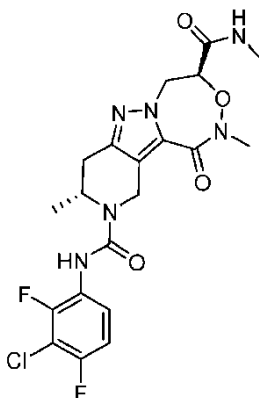


1H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ = 7,59 (dd, J = 2,64, 6,53 Hz, 1 H), 7,20 (ddd, J = 2,70, 4,05, 8,94 Hz, 1 H), 7,03 - 7,09 (m, 1 H), 6,55 (s a, 1 H), 4,84 (a d, J = 15,69 Hz, 2 H), 4,51 - 4,62 (m, 2 H), 4,39 - 4,46 (m, 2 H), 3,81 - 3,88 (m, 1 H), 3,72 - 3,78 (m, 1 H), 3,33 (s, 3 H), 2,99 (dd, J = 5,83, 16,00 Hz, 1 H), 2,77 (d, J = 15,94 Hz, 1 H), 1,87 - 2,19 (m, 1 H), 1,42 - 1,56 (m, 2 H), 0,94 (t, J = 7,40 Hz, 3 H)

LCMS: 452 [M+1].

*Estereoquímica pura pero desconocida.

Compuesto 110_D1: (4S*,9R)-N10-(3-cloro-2,4-difluorofenil)-N4,2,9-trimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-4,10(2H)-dicarboxamida.

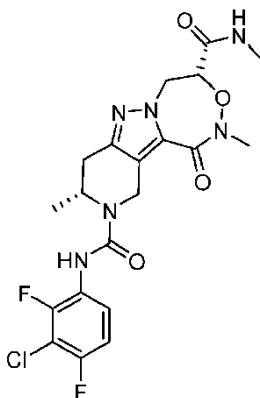


Etapa 1. (9R)-N-2,9-trimetil-1-oxo-4,5,8,9,10,11-hexahidropirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-4-carboxamida. A una disolución de (9R)-2,9-dimetil-4-(metilcarbamoyl)-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxilato de terc-butilo (intermedio 25, 165,00 mg, 419,38 μ moles, 1,00 eq) en DCM (2,00 mL) se añadió TFA (1,54 g, 13,51 mmoles, 1,00 mL, 32,21 eq), y después la mezcla se agitó a 30°C durante 0,5 horas. TLC mostró que el material de partida se consumió completamente, el producto deseado fue principal. La mezcla se concentró al vacío para dar el compuesto del título (170,00 mg, 417,34 μ moles, 99,51% de rendimiento, TFA) como un aceite amarillo, que se usó directamente para la siguiente etapa.

Etapa 2. (9R)-N10-(3-cloro-2,4-difluoro-fenil)-N4,2,9-trimetil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahydro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-4,10-dicarboxamida. Una mezcla de (9R)-N-2,9-trimetil-1-oxo-4,5,8,9,10,11-hexahidropirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-4-carboxamida (56,00 mg, 137,48 μ moles, 1,00 eq, TFA), N-(3-cloro-2,4-difluoro-fenil)carbamato de fenilo (46,80 mg, 164,97 μ moles, 1,20 eq), TEA (27,82 mg, 274,95 μ moles, 38,11 μ L, 2,00 eq) en DCM (3,00 mL) se desgasificó y se purgó con N₂ por 3 veces, y después la mezcla se agitó a 30°C durante 16 horas en atmósfera de N₂. LCMS mostró que el material de partida se consumió completamente y el producto deseado fue principal. La mezcla se vertió en agua (10 mL) y se extrajo con DCM (5 mL*3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (FA) para dar el compuesto del título (40,00 mg, 80,35 μ moles, 58,45% de rendimiento, 97% de pureza) como un sólido blanco. LCMS: 483/484[M+1]. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ 7,84 - 7,93 (m, 1 H), 6,92 - 7,00 (m, 1 H), 6,49 - 6,57 (m, 1 H), 6,01 - 6,10 (m, 1 H), 4,95 - 5,05 (m, 2 H), 4,87 - 4,94 (m, 2 H), 4,64 - 4,71 (m, 1 H), 4,55 (s, 1 H), 3,35 (s, 3 H), 3,00 - 3,07 (m, 1 H), 2,85 (d, J = 4,89 Hz, 3 H), 2,68 - 2,75 (m, 1 H), 1,22 (d, J = 6,90 Hz, 2 H), 1,18 - 1,26 (m, 1 H).

*Estereoquímica pura pero desconocida.

Compuesto 110_D2: (4R*,9R)-N10-(3-cloro-2,4-difluorofenil)-N4,2,9-trimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-4,10(2H)-dicarboxamida.

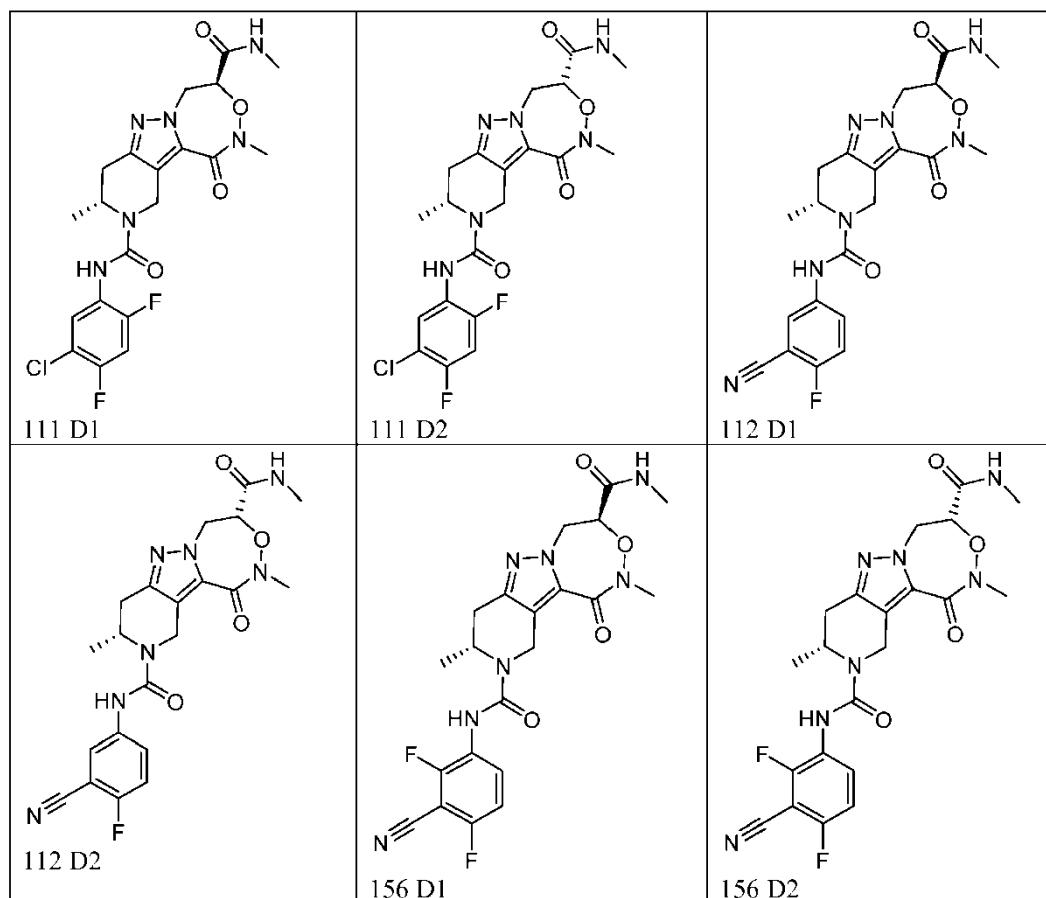


5 El compuesto 110_D2 se preparó de una manera análoga a 110_D1 usando el enantiómero contrario del intermedio 25.

LCMS: 483/484[M+1]. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ = 7,81 - 7,96 (m, 1 H), 6,96 (a d, J = 1,10 Hz, 1 H), 6,49 - 6,61 (m, 1 H), 6,07 - 6,22 (m, 1 H), 5,02 - 5,11 (m, 1 H), 4,84 - 5,00 (m, 3 H), 4,75 (s, 1 H), 4,48 (s, 1 H), 3,35 (s, 3 H), 3,00 - 3,10 (m, 1 H), 2,89 (d, J = 4,89 Hz, 3 H), 2,72 (d, J = 15,89 Hz, 1 H), 1,19 (d, J = 6,85 Hz, 3 H).

*Estereoquímica pura y desconocida.

10 Los compuestos 156, 111 y 112 se prepararon de una manera análoga al compuesto 110.



Compuesto 111_D1: (4S*,9R)-N10-(5-cloro-2,4-difluorofenil)-N4,2,9-trimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-4,10(2H)-dicarboxamida.

LCMS: 483/484[M+1]. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ 8,15 - 8,24 (m, 1 H), 6,91 - 7,01 (m, 1 H), 6,51 - 6,57 (m, 1 H), 6,00 - 6,08 (m, 1 H), 4,95 - 5,05 (m, 2 H), 4,85 - 4,94 (m, 2 H), 4,64 - 4,71 (m, 1 H), 4,48 - 4,55 (m, 1 H), 3,35 (s, 3 H), 2,99 - 3,08 (m, 1 H), 2,85 (d, J = 4,89 Hz, 3 H), 2,68 - 2,76 (m, 1 H), 1,19 - 1,25 (m, 3 H).

*Estereoquímica pura pero desconocida.

- 5 Compuesto 111_D2: (4R*,9R)-N10-(5-cloro-2,4-difluorofenil)-N4,2,9-trimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-4,10(2H)-dicarboxamida.

LCMS: 483/484[M+1]. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ = 8,16 - 8,22 (m, 1 H), 6,91 - 7,00 (m, 1 H), 6,53 - 6,59 (m, 1 H), 6,11 - 6,20 (m, 1 H), 5,02 - 5,12 (m, 1 H), 4,85 - 4,98 (m, 3 H), 4,69 - 4,76 (m, 1 H), 4,47 (s, 1 H), 3,35 (s, 3 H), 3,00 - 3,08 (m, 1 H), 2,89 (d, J = 4,89 Hz, 3 H), 2,69 - 2,76 (m, 1 H), 1,19 (d, J = 6,90 Hz, 3 H).

- 10 *Estereoquímica pura pero desconocida.

Compuesto 112_D1: (4S*,9R)-N10-(3-ciano-4-fluorofenil)-N4,2,9-trimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-4,10(2H)-dicarboxamida.

- 15 LCMS: 456[M+1]. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ = 7,73 - 7,79 (m, 1 H), 7,57 - 7,64 (m, 1 H), 7,10 - 7,19 (m, 1 H), 6,67 (s, 1 H), 6,01 - 6,10 (m, 1 H), 4,81 - 5,12 (m, 4 H), 4,64 - 4,74 (m, 1 H), 4,51 (d, J = 15,77 Hz, 1 H), 3,35 (s, 3 H), 2,98 - 3,08 (m, 1 H), 2,86 (d, J = 4,89 Hz, 3 H), 2,66 - 2,75 (m, 1 H), 1,20 (d, J = 6,97 Hz, 3 H).

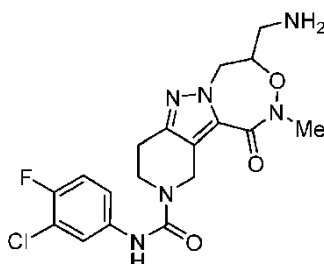
*Estereoquímica pura pero desconocida.

Compuesto 112_D2: (4R*,9R)-N10-(3-ciano-4-fluorofenil)-N4,2,9-trimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-4,10(2H)-dicarboxamida.

- 20 LCMS: 456[M+1]. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ = 7,75 - 7,80 (m, 1 H), 7,59 - 7,66 (m, 1 H), 7,11 - 7,18 (m, 1 H), 6,80 (s, 1 H), 6,12 - 6,19 (m, 1 H), 5,08 - 5,16 (m, 1 H), 4,87 - 4,99 (m, 3 H), 4,68 - 4,75 (m, 1 H), 4,42 (d, J = 15,69 Hz, 1 H), 3,35 (s, 3 H), 2,98 - 3,06 (m, 1 H), 2,89 (d, J = 4,89 Hz, 3 H), 2,68 - 2,76 (m, 1 H), 1,15 - 1,20 (m, 3 H).

*Estereoquímica pura pero desconocida.

Compuesto 113: 4-(aminometil)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-metil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxamida.

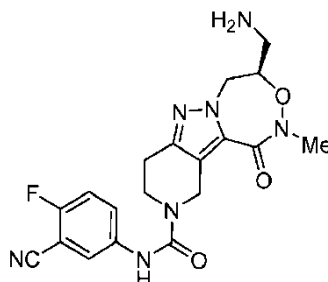


- 25 Etapa 1. Preparación de metanosulfonato de [10-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)carbamoyl]-2-metil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepin-4-il]metilo. Una mezcla de N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxamida (compuesto 031, 1,00 g, 2,36 mmoles, 1,00 eq) y TEA (1,19 g, 11,80 mmoles, 1,64 mL, 5,00 eq) en DCM (10,00 mL) se añadió MsCl (1,08 g, 9,44 mmoles, 730,64 µL, 4,00 eq) a 0°C en N₂, y después la mezcla se agitó a 30°C durante 2 horas en atmósfera de N₂. TLC mostró que el material de partida se consumió completamente y se formó un nuevo punto. La mezcla se vertió en hielo-agua (20 mL) y se agitó a 5 min. La fase acuosa se extrajo con DCM (10 mL*2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (1,40 g, en bruto) como un sólido amarillo. LCMS: 502/504 [M+1].

- 35 Etapa 2. 4-(azidometil)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-metil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxamida. Una disolución de [10-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)carbamoyl]-2-metil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepin-4-il]metilmetanosulfonato (1,18 g, 2,35 mmoles, 1,00 eq) en DMF (15,00 mL) se añadió NaN₃ (458,51 mg, 7,05 mmoles, 247,84 µL, 3,00 eq) a 0°C en N₂, y después la mezcla se agitó a 50°C durante 16 hr en atmósfera de N₂. LCMS mostró el material de partida/producto deseado = 1/1. Después se añadió NaN₃ (458,32 mg, 7,05 mmoles, 3,00 eq) a la mezcla a 0°C en N₂, y la mezcla se agitó a 70°C durante otras 16 hr. LCMS mostró que el material de partida se consumió completamente, el producto deseado fue principal. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (20 mL) y se lavó con salmuera (20 mL, *3). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (1,40 g, en bruto) como un aceite amarillo. LCMS: 449/451 [M+1]

Etapa 3. 4-(aminometil)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-metil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxamida. Una disolución de 4-(azidometil)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-metil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxamida (1,06 g, 2,36 mmoles, 1,00 eq) en THF (12,00 mL) y H₂O (2,00 mL) se añadió PPh₃ (1,24 g, 4,72 mmoles, 2,00 eq), y después la mezcla se agitó a 30°C durante 16 horas en atmósfera de N₂. LCMS mostró que el material de partida se consumió completamente, el producto deseado fue principal. La mezcla se vertió en agua (30 mL) y se agitó a 5 min. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (15 mL*2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 mL), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM/MeOH = 100/1 a 20:1) para dar el compuesto del título (702,00 mg, 1,49 mmoles, 63,31% de rendimiento, 90% de pureza) como un sólido amarillo, 75 mg del cual se purificaron adicionalmente por HPLC preparativa para dar 25 mg de producto deseado puro. LCMS: 423/425 [M+1]; ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 7,55 - 7,63 (m, 1 H), 7,26 - 7,34 (m, 1 H), 7,14 (s, 1 H), 4,72 (a d, J = 2,13 Hz, 4 H), 4,38 - 4,47 (m, 1 H), 3,73 - 3,92 (m, 2 H), 3,33 (s, 3 H), 2,96 - 3,18 (m, 2 H), 2,80 - 2,87 (m, 2 H).

Compuesto 114_E1: (S*)-4-(aminometil)-N-(3-ciano-4-fluoro-fenil)-2-metil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxamida.



Etapa 1. 4-(azidometil)-2-metil-4,5,8,9,10,11-hexahidropirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepin-1-ona. Una mezcla de 4-(azidometil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxilato de terc-butilo (intermedio 28, 120,00 mg, 317,97 μmoles, 1,00 eq) en DCM (2,00 mL) se añadió TFA (1,54 g, 13,51 mmoles, 1,00 mL, 42,48 eq), y después la mezcla se agitó a 25°C durante 1 hora. TLC mostró que el material de partida se consumió completamente, un nuevo punto apareció. La mezcla se concentró al vacío para dar el compuesto del título (124,00 mg, 316,89 μmoles, 99,66% de rendimiento, TFA) como un aceite amarillo, que se usó directamente para la nueva etapa.

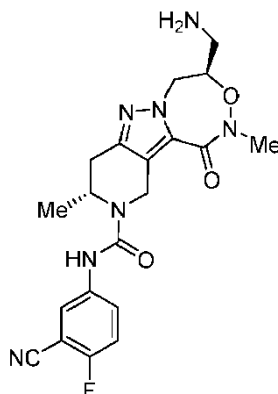
Etapa 2. Preparación de 4-(azidometil)-N-(3-ciano-4-fluoro-fenil)-2-metil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxamida. Una mezcla de 4-(azidometil)-2-metil-4,5,8,9,10,11-hexahidropirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepin-1-ona (124,00 mg, 316,89 μmoles, 1,00 eq, TFA), N-(3-ciano-4-fluoro-fenil)carbamato de fenilo (81,20 mg, 316,89 μmoles, 1,00 eq), TEA (96,20 mg, 950,67 μmoles, 131,78 μL, 3,00 eq) en DCM (5,00 mL) se desgasificó y se purgó con N₂ por 3 veces, y después la mezcla se agitó a 25°C durante 16 horas en atmósfera de N₂. TLC mostró que el material de partida se consumió completamente, el producto deseado fue principal. La mezcla se vertió en agua (10 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (5 mL*3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo = 100/1 a 1:2) para dar el compuesto del título (115,00 mg, 235,55 μmoles, 74,33% de rendimiento, 90% de pureza) como un sólido amarillo. LCMS: 440[M+1].

Etapa 3. (S*)-4-(aminometil)-N-(3-ciano-4-fluoro-fenil)-2-metil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxamida. Una disolución de 4-(azidometil)-N-(3-ciano-4-fluoro-fenil)-2-metil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxamida (120,00 mg, 273,10 μmoles, 1,00 eq) en THF (6,00 mL) y H₂O (1,00 mL) se añadió PPh₃ (143,26 mg, 546,20 μmoles, 2,00 eq), y después la mezcla se agitó a 30°C durante 16 horas en atmósfera de N₂. LCMS mostró que el material de partida se consumió completamente y el producto deseado fue principal. La mezcla se vertió en agua (30 mL) y se agitó a 5 min. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (15 mL*2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 mL), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM/MeOH = 100/1 a 20:1), seguido por HPLC preparativa (HCl) para dar el compuesto del título (42,70 mg, 101,53 μmoles, 37,18% de rendimiento, 98,3% de pureza) como un sólido amarillo.

LCMS: 414[M+1]. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 7,76 - 7,83 (m, 1 H), 7,66 - 7,72 (m, 1 H), 7,27 (s, 1 H), 4,67 - 4,82 (m, 4 H), 4,38 - 4,47 (m, 1 H), 3,75 - 3,93 (m, 2 H), 3,40 - 3,67 (m, 1 H), 3,33 (s, 3 H), 3,05 - 3,19 (m, 1 H), 2,79 - 2,89 (m, 2 H)

*Estereoquímica pura pero desconocida.

Compuesto 115_D1: (4S*,9R)-4-(aminometil)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.



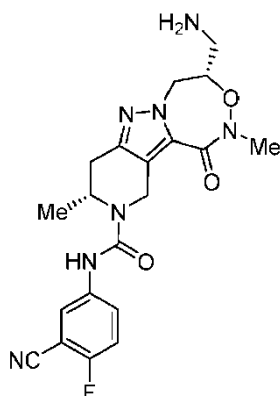
Etapa 1. (9R)-4-(azidometil)-2,9-dimetil-4,5,8,9,10,11-hexahidropirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-1-ona. Una mezcla de (9R)-4-(azidometil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxilato de terc-butilo (intermedio 29, 120,00 mg, 306,57 μ moles, 1,00 eq) en DCM (2,00 mL) se añadió TFA (1,54 g, 13,51 mmoles, 1,00 mL, 44,06 eq), y después la mezcla se agitó a 16°C durante 1 hora. TLC mostró que el material de partida se consumió completamente, apareció un nuevo punto. La mezcla se concentró al vacío para dar el compuesto del título (124,00 mg, 305,92 μ moles, 99,79% de rendimiento, TFA) como un aceite amarillo, que se usó directamente para la siguiente etapa.

Etapa 2. (9R)-4-(azidometil)-N-(3-ciano-4-fluoro-fenil)-2,9-dimetil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahydro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxamida. Una mezcla de (9R)-4-(azidometil)-2,9-dimetil-4,5,8,9,10,11-hexahidropirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-1-ona (124,00 mg, 305,92 μ moles, 1,00 eq, TFA), N-(3-ciano-4-fluoro-fenil)carbamato de fenilo (78,39 mg, 305,92 μ moles, 1,00 eq), TEA (92,87 mg, 917,77 μ moles, 127,22 μ L, 3,00 eq) en DCM (5,00 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 por 3 veces, y después la mezcla se agitó a 25°C durante 16 horas en atmósfera de N_2 . TLC mostró que el material de partida se consumió completamente, el producto deseado fue principal. La mezcla se vertió en agua (10 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (5 mL*3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , éter de petróleo/acetato de etilo = 100/1 a 1:2) para dar el compuesto del título (114,00 mg, 236,33 μ moles, 77,25% de rendimiento, 94% de pureza) como un sólido blanco. LCMS: 454[M+1]

Etapa 3. (4S*,9R)-4-(aminometil)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida. Una disolución de (9R)-4-(azidometil)-N-(3-ciano-4-fluoro-fenil)-2,9-dimetil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahydro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxamida (114,00 mg, 251,42 μ moles, 1,00 eq) en THF (6,00 mL) y H_2O (1,00 mL) se añadió PPh_3 (131,89 mg, 502,83 μ moles, 2,00 eq), y después la mezcla se agitó a 15°C durante 16 horas en atmósfera de N_2 . TLC mostró que el material de partida se consumió completamente, el producto deseado fue principal. La mezcla se vertió en agua (30 mL) y se agitó a 5 min. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (15 mL*2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM/MeOH = 100/1 a 20:1), seguido de HPLC preparativa (HCl) para dar el compuesto del título (13,00 mg, 27,52 μ moles, 10,94% de rendimiento, 90,47% de pureza) como un sólido amarillo. LCMS: 428[M+1]. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,06 (s a, 1 H), 8,23 (s a, 2 H), 7,91 - 7,98 (m, 1 H), 7,75 - 7,84 (m, 1 H), 7,42 (t, J = 9,10 Hz, 1 H), 4,98 - 5,11 (m, 1 H), 4,72 (s a, 3 H), 4,31 - 4,43 (m, 1 H), 4,11 - 4,21 (m, 1 H), 3,28 (s, 3 H), 3,03 - 3,19 (m, 2 H), 2,88 - 2,95 (m, 1 H), 2,61 (a d, J = 15,81 Hz, 1 H), 1,10 (d, J = 6,78 Hz, 3 H).

*Estereoquímica pura pero desconocida.

Compuesto 115_D2: (4R*,9R)-4-(aminometil)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

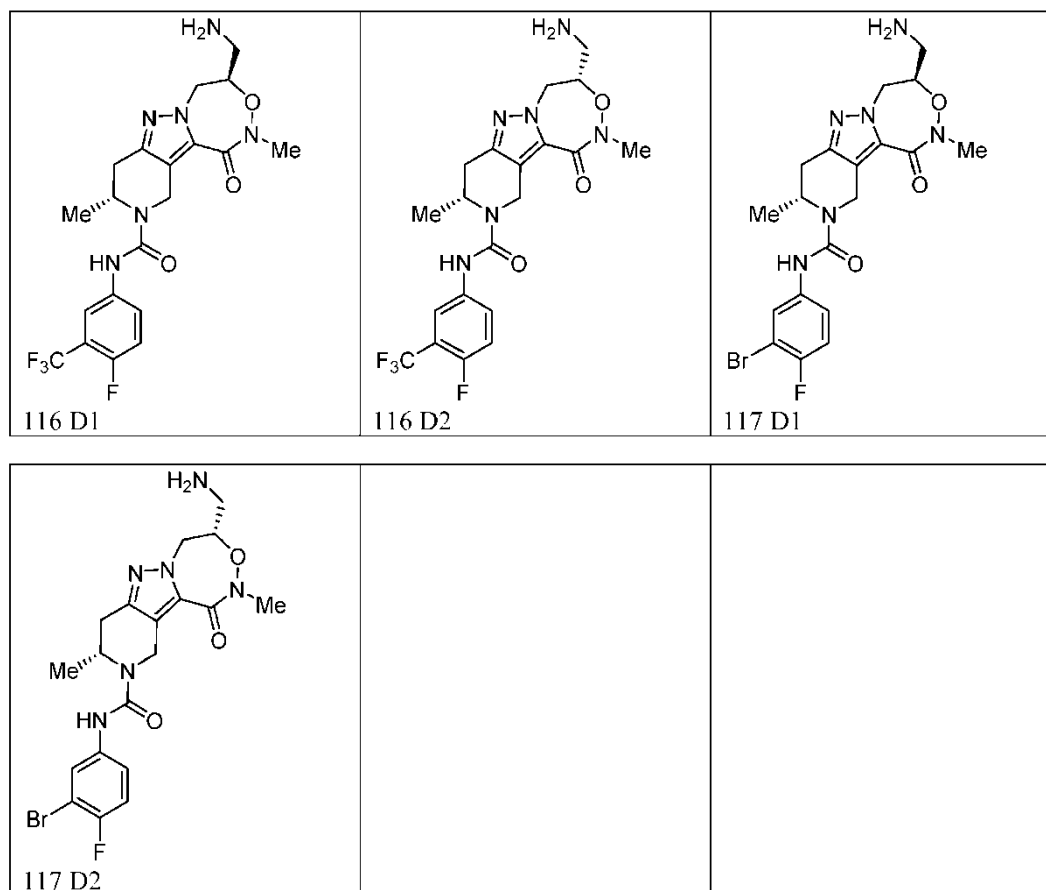


Compuesto 115_D2 se preparó usando el otro enantiómero de intermedio 29.

LCMS: 428[M+1]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,06 (s a, 1 H), 8,23 (s a, 2 H), 7,91 - 7,98 (m, 1 H), 7,75 - 7,84 (m, 1 H), 7,42 (t, *J* = 9,10 Hz, 1 H), 4,98 - 5,11 (m, 1 H), 4,72 (s a, 3 H), 4,31 - 4,43 (m, 1 H), 4,11 - 4,21 (m, 1 H), 3,28 (s, 3 H), 3,03 - 3,19 (m, 2 H), 2,88 - 2,95 (m, 1 H), 2,61 (a d, *J* = 15,81 Hz, 1 H), 1,10 (d, *J* = 6,78 Hz, 3 H).

*Estereoquímica pura pero desconocida.

Los compuestos 116 y 117 se prepararon de una manera análoga al compuesto 115.



10 Compuesto 116_D1: (4*S**,9*R*)-4-(aminometil)-*N*-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-*d*][1,2,5]oxadiazepina-10(2*H*)-carboxamida.

15 LCMS: 471[M+1]. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ 7,77 (dd, *J* = 2,45, 6,21 Hz, 1 H), 7,54 - 7,67 (m, 1 H), 7,54 - 7,69 (m, 1 H), 7,24 (t, *J* = 9,66 Hz, 1 H), 5,03 (d, *J* = 17,07 Hz, 1 H), 4,93 (a d, *J* = 5,77 Hz, 1 H), 4,77 - 4,81 (m, 1 H), 4,72 (a dd, *J* = 6,09, 14,87 Hz, 1 H), 4,31 - 4,50 (m, 2 H), 3,32 - 3,37 (m, 4 H), 2,97 - 3,16 (m, 2 H), 2,69 (a d, *J* = 15,69 Hz, 1 H), 1,23 (d, *J* = 6,90 Hz, 3 H).

*Estereoquímica pura pero desconocida.

Compuesto 116_D2: (4R*,9R)-4-(aminometil)-N-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

5 LCMS: 471[M+1]. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 7,78 (dd, J = 2,75, 6,17 Hz, 1 H), 7,61 - 7,68 (m, 1 H), 7,20 - 7,28 (m, 1 H), 5,09 (s, 1 H), 4,92 - 4,96 (m, 1 H), 4,75 - 4,81 (m, 1 H), 4,66 - 4,74 (m, 1 H), 4,39 - 4,47 (m, 1 H), 4,29 - 4,37 (m, 1 H), 3,34 (s, 4 H), 3,13 - 3,21 (m, 1 H), 2,99 - 3,08 (m, 1 H), 2,63 - 2,72 (m, 1 H), 1,20 (d, J = 6,85 Hz, 3 H).

*Estereoquímica pura pero desconocida.

Compuesto 117_D1: (4S*,9R)-4-(aminometil)-N-(3-bromo-4-fluorofenil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

10 LCMS: 481/483[M+1]. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 7,72 (dd, J = 2,64, 6,27 Hz, 1 H), 7,33 (td, J = 3,40, 8,88 Hz, 1 H), 7,12 (t, J = 8,72 Hz, 1 H), 5,01 (a d, J = 16,81 Hz, 1 H), 4,90 - 4,92 (m, 1 H), 4,63 - 4,77 (m, 1 H), 4,29 - 4,50 (m, 2 H), 3,32 - 3,39 (m, 1 H), 3,32 - 3,38 (m, 3 H), 2,95 - 3,13 (m, 2 H), 2,68 (d, J = 16,06 Hz, 1 H), 1,22 (d, J = 6,90 Hz, 3 H).

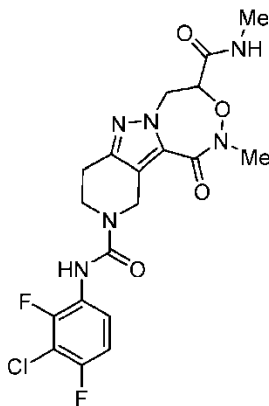
*Estereoquímica pura pero desconocida.

15 Compuesto 117_D2: (4R*,9R)-4-(aminometil)-N-(3-bromo-4-fluorofenil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

20 LCMS: 481/483[M+1]. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 7,68 - 7,76 (m, 1 H), 7,30 - 7,38 (m, 1 H), 7,12 (t, J = 8,68 Hz, 1 H), 5,09 (d, J = 16,87 Hz, 1 H), 4,90 - 4,95 (m, 1 H), 4,75 - 4,82 (m, 1 H), 4,66 - 4,75 (m, 1 H), 4,43 (dd, J = 4,89, 14,79 Hz, 1 H), 4,31 (d, J = 16,87 Hz, 1 H), 3,34 (s, 4 H), 3,12 - 3,23 (m, 1 H), 2,98 - 3,08 (m, 1 H), 2,67 (a d, J = 15,89 Hz, 1 H), 1,19 (d, J = 6,85 Hz, 3 H).

*Estereoquímica pura pero desconocida.

Compuesto 118: N10-(3-cloro-2,4-difluorofenil)-N4,2-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-4,10(2H)-dicarboxamida.

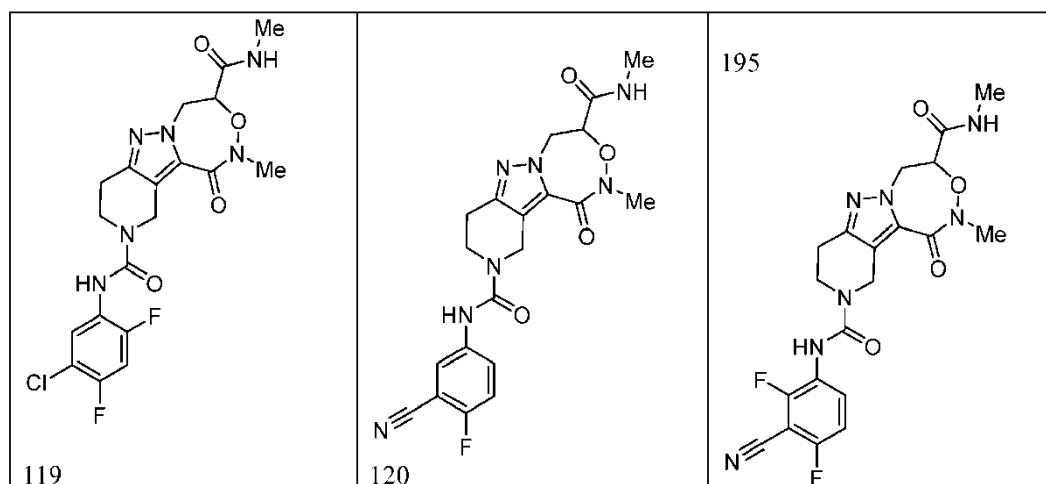


25 Etapa 1. Preparación de 2-metil-4-(metilcarbamoil)-1-oxo-5,7,7a,8,9,11,11a,11b-octahidro-4H-pirido[1,2]pirazolo[3,5-c][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxilato de terc-butilo. Una mezcla de ácido 10-(terc-butoxicarbonil)-2-metil-1-oxo-1,2,4,5,8,9,10,11-octahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-4-carboxílico (intermedio 26, 500,00 mg, 1,35 mmoles, 1,00 eq), T₃P (1,72 g, 2,70 mmoles, 1,61 mL, 50% de pureza, 2,00 eq) y Et₃N (1,37 g, 13,50 mmoles, 1,87 mL, 10,00 eq) en THF (8,00 mL) se añadió a hidrocloreuro de metanamina (455,72 mg, 6,75 mmoles, 5,00 eq). La mezcla se agitó a 70°C durante 16 h en N₂ en un tubo sellado. La mezcla se ajustó con HCl (1 M) a pH=6, después se diluyó con H₂O (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (20 mL*2). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo: acetato de etilo = 1:3) para proporcionar el compuesto del título (235,00 mg, 612,87 μmoles, 45,40% de rendimiento) como sólido amarillo. LCMS : 380 [M+1]

35 Etapa 2. Preparación de N,2-dimetil-1-oxo-4,5,8,9,10,11-hexahidropirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-4-carboxamida. A una disolución de 2-metil-4-(metilcarbamoil)-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxilato de terc-butilo (259,00 mg, 682,64 μmoles, 1,00 eq) en DCM (3,00 mL) se añadió TFA (4,43 g, 38,87 mmoles, 2,88 mL, 56,94 eq) a 0°C. La mezcla se agitó a 25°C durante 1 h. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (268,00 mg, 681,38 μmoles, 99,82% de rendimiento, TFA) como aceite amarillo, el producto en bruto se usó directamente para la siguiente etapa. LCMS : 280 [M+1].

Etapa 3. N10-(3-cloro-2,4-difluoro-fenil)-N4,2-dimetil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahydro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-4,10-dicarboxamida. A una disolución de N,2-dimetil-1-oxo-4,5,8,9,10,11-hexahidropirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-4-carboxamida (60,00 mg, 152,55 μ moles, 1,00 eq, TFA) en DCM (3,00 mL) se añadió N-(3-cloro-2,4-difluoro-fenil)carbamato de fenilo (64,91 mg, 228,82 μ moles, 1,50 eq) y Et₃N (77,18 mg, 762,74 μ moles, 105,73 μ L, 5,00 eq). La mezcla se agitó a 25°C durante 16 h. La mezcla se ajustó a pH=6 con FA, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (FA), seguido por TLC preparativa (DCM/MeOH = 10/1) y HPLC preparativa (FA) para proporcionar (20,00 mg, 42,23 μ moles, 27,68% de rendimiento, 99% de pureza) como sólido blanco. LCMS [M+1]: 469/471. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ 7,88 (dt, J = 5,52, 8,97 Hz, 1 H), 6,96 (ddd, J = 2,13, 8,41, 9,29 Hz, 1 H), 6,57 (a d, J = 2,76 Hz, 1 H), 6,08 (a d, J = 5,02 Hz, 1 H), 4,86 - 5,00 (m, 2 H), 4,61 - 4,82 (m, 3 H), 3,93 (td, J = 5,49, 13,74 Hz, 1 H), 3,72 - 3,82 (m, 1 H), 3,34 (s, 3 H), 2,80 - 2,94 (m, 5 H).

Los compuestos 195, 119 y 120 se prepararon de una manera análoga al compuesto 118.



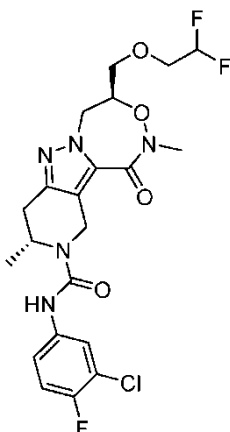
Compuesto 119: N10-(5-cloro-2,4-difluorofenil)-N4,2-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-4,10(2H)-dicarboxamida.

LCMS [M+1] : 469/471. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ 8,18 (t, J = 8,03 Hz, 1 H), 6,95 (dd, J = 8,41, 10,54 Hz, 1 H), 6,57 (a d, J = 3,14 Hz, 1 H), 6,07 (a d, J = 4,39 Hz, 1 H), 4,87 - 4,99 (m, 2H), 4,64 - 4,77 (m, 3 H), 3,92 (td, J = 5,52, 13,68 Hz, 1 H), 3,70 - 3,81 (m, 1 H), 3,34 (s, 3 H), 2,81 - 2,93 (m, 5 H).

Compuesto 120: N10-(3-ciano-4-fluorofenil)-N4,2-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-4,10(2H)-dicarboxamida.

LCMS [M+1] : 442. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ 7,75 (dd, J = 2,76, 5,40 Hz, 1 H), 7,61 (ddd, J = 2,82, 4,58, 9,16 Hz, 1 H), 7,14 (t, J = 8,72 Hz, 1 H), 6,77 (s, 1 H), 6,10 (a d, J = 4,89 Hz, 1 H), 4,85 - 5,00 (m, 2 H), 4,62 - 4,76 (m, 3 H), 3,77 - 3,93 (m, 2 H), 3,34 (s, 3 H), 2,81 - 2,93 (m, 5 H).

Compuesto 121_D1: (4S*,9R)-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-((2,2-difluoroetoxi)metil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.



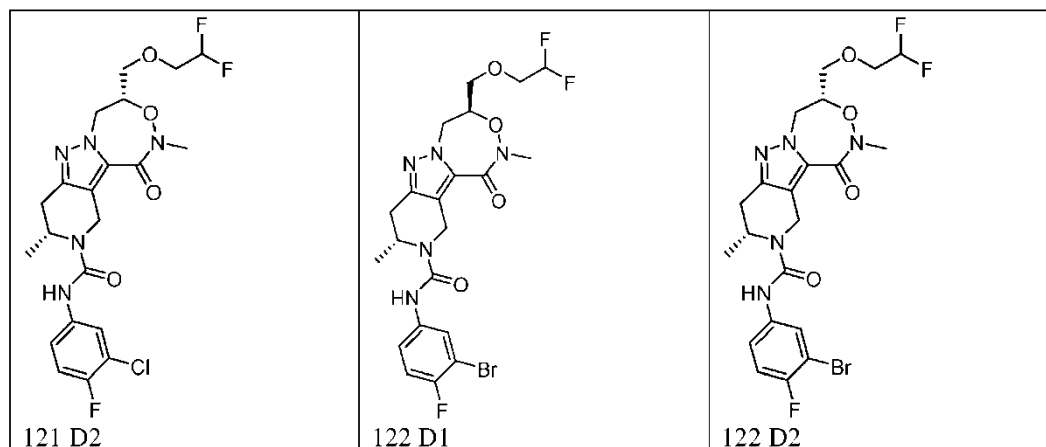
Etapa 1. (9R)-4-((2,2-difluoroetoxi)metil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxilato de terc-butilo. A una disolución de (9R)-4-(hidroximetil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxilato de terc-butilo (intermedio 18, 700 mg, 1,91 mmoles, 1,00 eq, diastereómero único separado por SFC) en DMF (5,00 mL) se añadió NaH (152,80 mg, 3,82 mmoles, 60% de pureza, 2,00 eq) a -40°C. La mezcla se agitó a -40°C durante 30 min. Una disolución de trifluorometanosulfonato de 2,2-difluoroetil (1,23 g, 5,73 mmoles, 3,00 eq) se añadió en gotas a -40°C. La mezcla se agitó a -20°C durante 0,5 hr. TLC (PE:acetato de etilo = 1:1) mostró al material de partida casi consumido y un nuevo punto formado. La mezcla se añadió en hielo-agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (50 mL*3). La fase orgánica combinada se lavó con H₂O (50 mL*3), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna (PE:acetato de etilo: 30%~50%) para obtener el compuesto del título (580,00 mg, 1,35 mmoles, 70,55% de rendimiento) como aceite incoloro.

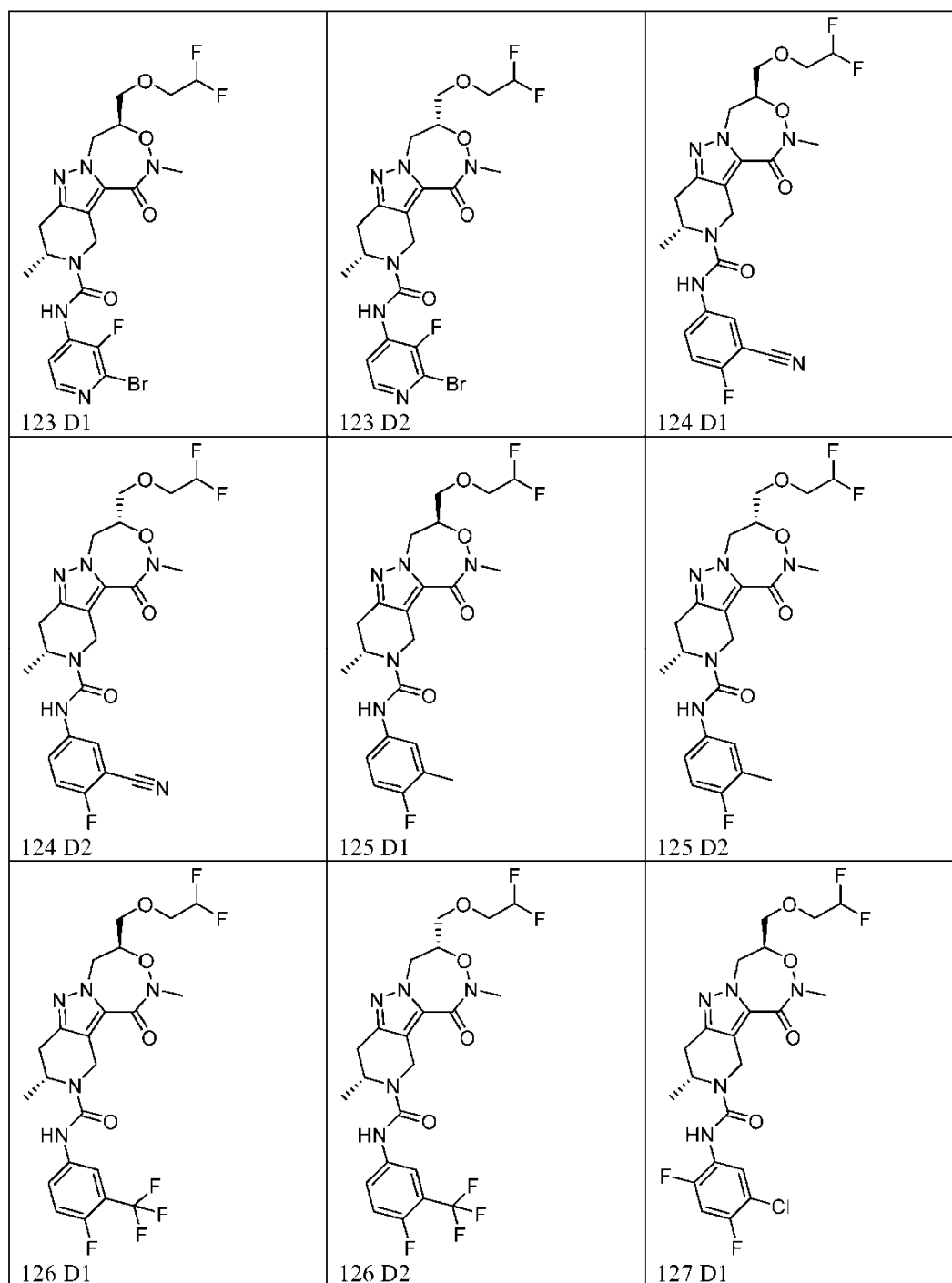
Etapa 2. Preparación de (9R)-2-(2,2-difluoroetil)-4-(hidroximetil)-9-metil-4,5,8,9,10,11-hexahidropirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepin-1-ona. A una disolución de (9R)-2-(2,2-difluoroetil)-4-(hidroximetil)-9-metil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahydro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxilato de terc-butilo (440,00 mg, 1,06 mmoles, 1,00 eq) en DCM (5,00 mL) se añadió TFA (8,06 g, 70,65 mmoles, 5,23 mL, 66,86 eq). La mezcla se agitó a 20°C durante 1 hr. TLC (PE:acetato de etilo = 1:1) mostró el material de partida consumido. La mezcla se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (460,00 mg, en bruto, TFA) como aceite marrón.

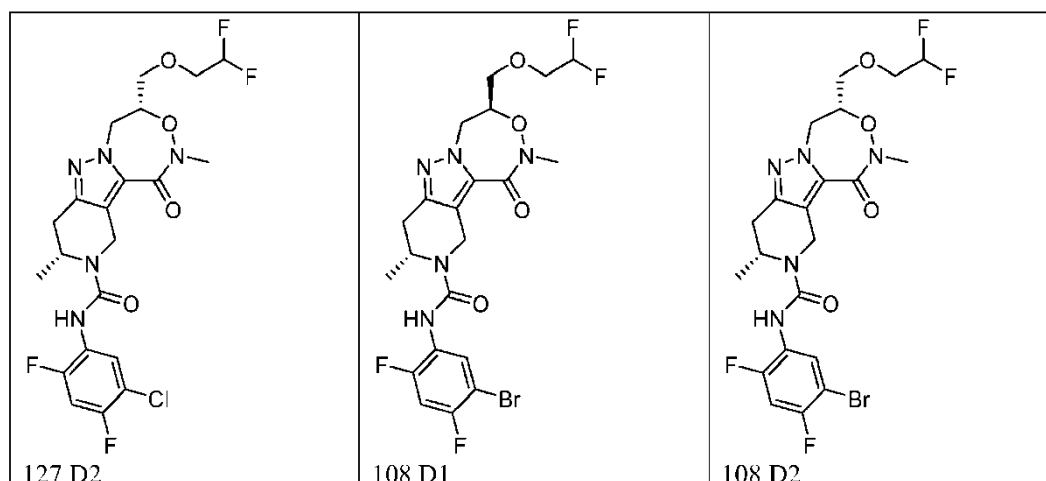
Etapa 3. (4S*,9R)-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-((2,2-difluoroetoxi)metil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida. A una disolución de (9R)-4-(2,2-difluoroetoximetil)-2,9-dimetil-4,5,8,9,10,11-hexahidropirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepin-1-ona (55,00 mg, 123,78 µmoles, 1,00 eq, TFA) y N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)carbamato de fenilo (34,53 mg, 129,97 µmoles, 1,05 eq) en DCM (3,00 mL) se añadió TEA (75,15 mg, 742,68 µmoles, 102,95 µL, 6,00 eq) a 20°C. La mezcla se agitó a 20°C durante 16 h. LCMS indicó que se detectó el producto deseado. La mezcla se concentró directamente al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (FA) para proporcionar el compuesto del título (42,30 mg, 82,17 µmoles, 66,39% de rendimiento, 97,5% de pureza) como sólido blanco. LCMS: 502 [M+1]. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ = 7,59 (dd, J = 2,64, 6,53 Hz, 1 H), 7,16 - 7,23 (m, 1 H), 7,02 - 7,10 (m, 1 H), 6,49 (s, 1 H), 6,45 - 6,46 (m, 1 H), 5,73 - 6,07 (m, 1 H), 5,08 - 5,18 (m, 1 H), 5,08 - 5,18 (m, 1 H), 4,82-4,83 (m, 1 H), 4,35 - 4,70 (m, 4 H), 3,65 - 3,81 (m, 4 H), 3,31 (s, 3 H), 3,01-3,04 (m, 1 H), 2,66-2,70 (m, 1 H), 1,18 (d, J = 6,90 Hz, 3 H).

*Estereoquímica pura pero desconocida.

Los compuestos 108, 122, 123, 124, 125, 126 y 127 se prepararon en un método análogo al compuesto 121.







Compuesto 121_D2: (4R*,9R)-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-((2,2-difluoroetoxi)metil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

5 LCMS (M+1): 502. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ = 7,60 (dd, J = 2,70, 6,59 Hz, 1 H), 7,20 (ddd, J = 2,76, 4,05, 8,88 Hz, 1 H), 7,03 - 7,09 (m, 1 H), 6,47 (s, 1 H), 5,75 - 6,06 (m, 1 H), 5,10 - 5,19 (m, 1 H), 4,84 (d, J = 15,43 Hz, 1 H), 4,54 - 4,66 (m, 2 H), 4,37 - 4,50 (m, 2 H), 3,71 - 3,85 (m, 4 H), 3,31 (s, 3 H), 3,04 (dd, J = 5,96, 15,87 Hz, 1 H), 2,69 (d, J = 15,94 Hz, 1 H), 1,18 (d, J = 6,90 Hz, 3 H).

*Estereoquímica pura pero desconocida.

10 Compuesto 122_D1: (4S*,9R)-N-(3-bromo-4-fluorofenil)-4-((2,2-difluoroetoxi)metil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

LC-MS: 546/548 [M+1]. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ = 7,72 (dd, J = 2,57, 6,09 Hz, 1 H), 7,24 - 7,29 (m, 2 H), 7,04 (t, J = 8,47 Hz, 1 H), 6,51 (s a, 1 H), 5,73 - 6,06 (m, 1 H), 5,13 (m, 1 H), 4,83 (m, 1 H), 4,35 - 4,68 (m, 4 H), 3,64 - 3,81 (m, 4 H), 3,50 (s, 1 H), 3,31 (s, 3 H), 3,04 (m, 1 H), 2,68 (m, 1 H), 1,18 (d, J = 6,90 Hz, 3 H).

*Estereoquímica pura pero desconocida.

15 Compuesto 122_D2: (4R*,9R)-N-(3-bromo-4-fluorofenil)-4-((2,2-difluoroetoxi)metil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

20 LCMS (M+1): 546/548. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ = 7,73 (dd, J = 2,64, 6,02 Hz, 1 H), 7,23 - 7,27 (m, 1 H), 7,05 (t, J = 8,47 Hz, 1 H), 6,45 (s, 1 H), 5,74 - 6,06 (m, 1 H), 5,14 (a t, J = 6,59 Hz, 1 H), 4,84 (d, J = 15,56 Hz, 1 H), 4,54 - 4,65 (m, 2 H), 4,37 - 4,50 (m, 2 H), 3,71 - 3,85 (m, 4 H), 3,31 (s, 3 H), 3,04 (dd, J = 6,09, 16,12 Hz, 1 H), 2,69 (d, J = 16,31 Hz, 1 H), 1,18 (d, J = 6,90 Hz, 3 H).

*Estereoquímica pura pero desconocida.

Compuesto 123_D1: (4S*,9R)-N-(2-bromo-3-fluoropiridin-4-il)-4-((2,2-difluoroetoxi)metil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

25 LC-MS: 547/549 [M+1]. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ = 8,02 - 8,21 (m, 2 H), 6,99 (s a, 1 H), 5,73 - 6,07 (m, 1 H), 4,85 - 5,10 (m, 2 H), 4,39 - 4,66 (m, 4 H), 3,64 - 3,81 (m, 4 H), 3,31 (s, 3 H), 3,00 - 3,13 (m, 1 H), 2,72 (a d, J = 15,94 Hz, 1 H), 1,23 (d, J = 6,78 Hz, 3 H).

*Estereoquímica pura pero desconocida.

Compuesto 123_D2: (4R*,9R)-N-(2-bromo-3-fluoropiridin-4-il)-4-((2,2-difluoroetoxi)metil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

30 LCMS (M+1): 547/549. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 8,14 - 8,18 (m, 1 H), 8,07 (d, J = 5,52 Hz, 1 H), 6,95 (a d, J = 3,89 Hz, 1 H), 5,74 - 6,07 (m, 1 H), 5,07 (m, 1 H), 4,92 (m, 1 H), 4,35 - 4,66 (m, 4 H), 3,69 - 3,87 (m, 4 H), 3,31 (s, 3 H), 3,06 (m, 1 H), 2,73 (d, J = 15,94 Hz, 1 H), 1,23 (d, J = 6,90 Hz, 3 H).

*Estereoquímica pura pero desconocida.

35 Compuesto 124_D1: (4S*,9R)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-4-((2,2-difluoroetoxi)metil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

LC-MS: 493 [M+1]. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ = 7,77 (dd, *J* = 2,76, 5,52 Hz, 1 H), 7,59 (ddd, *J* = 2,82, 4,55, 9,07 Hz, 1 H), 7,14 (t, *J* = 8,72 Hz, 1 H), 6,71 (s, 1 H), 5,71 - 6,08 (m, 1 H), 5,06 - 5,19 (m, 1 H), 4,85 (d, *J* = 15,69 Hz, 1 H), 4,36 - 4,69 (m, 4 H), 3,62 - 3,85 (m, 4 H), 3,31 (s, 3 H), 3,04 (dd, *J* = 5,77, 15,94 Hz, 1 H), 2,69 (d, *J* = 15,81 Hz, 1 H), 1,19 (d, *J* = 6,90 Hz, 3 H).

5 *Estereoquímica pura pero desconocida.

Compuesto 124_D2: (4R*,9R)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-4-((2,2-difluoroetoxi)metil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

10 LCMS (M+1): 493. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ = 7,79 (dd, *J* = 2,76, 5,40 Hz, 1 H), 7,59 (m, 1 H), 7,11 - 7,18 (m, 1 H), 6,64 (s, 1 H), 5,74 - 6,06 (m, 1 H), 5,15 (a t, *J* = 6,21 Hz, 1 H), 4,86 (d, *J* = 15,43 Hz, 1 H), 4,37 - 4,66 (m, 4 H), 3,70 - 3,86 (m, 4 H), 3,31 (s, 3 H), 3,04 (dd, *J* = 5,83, 15,75 Hz, 1 H), 2,70 (d, *J* = 16,31 Hz, 1 H), 1,19 (d, *J* = 6,90 Hz, 3 H).

*Estereoquímica pura pero desconocida.

Compuesto 125_D1: (4S*,9R)-4-((2,2-difluoroetoxi)metil)-N-(4-fluoro-3-metilfenil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

15 LC-MS: 482 [M+1]. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ = 7,25 (a d, *J* = 2,51 Hz, 1 H), 7,08 - 7,14 (m, 1 H), 6,93 (t, *J* = 8,97 Hz, 1 H), 6,38 (s, 1 H), 5,74 - 6,07 (m, 1 H), 5,14 (quin, *J* = 6,40 Hz, 1 H), 4,83 (d, *J* = 15,69 Hz, 1 H), 4,38 - 4,68 (m, 4 H), 3,63 - 3,84 (m, 4 H), 3,50 (s, 1 H), 3,31 (s, 3 H), 3,04 (dd, *J* = 5,83, 15,87 Hz, 1 H), 2,67 (d, *J* = 15,81 Hz, 1 H), 2,26 (d, *J* = 1,63 Hz, 3 H), 1,18 (d, *J* = 6,90 Hz, 3 H).

*Estereoquímica pura pero desconocida.

20 Compuesto 125_D2: (4R*,9R)-4-((2,2-difluoroetoxi)metil)-N-(4-fluoro-3-metilfenil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

25 LCMS (M+1): 482. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ = 7,26 (d, *J* = 2,89 Hz, 1 H), 7,11 (td, *J* = 3,87, 8,19 Hz, 1 H), 6,89 - 6,96 (m, 1 H), 6,37 (s, 1 H), 5,74 - 6,06 (m, 1 H), 5,15 (m, *J* = 6,34 Hz, 1 H), 4,85 (d, *J* = 15,56 Hz, 1 H), 4,54 - 4,66 (m, 2 H), 4,36 - 4,50 (m, 2 H), 3,71 - 3,85 (m, 4 H), 3,31 (s, 3 H), 3,04 (dd, *J* = 5,84, 16,00 Hz, 1 H), 2,68 (d, *J* = 16,06 Hz, 1 H), 2,26 (d, *J* = 1,76 Hz, 3 H), 1,17 (d, *J* = 6,90 Hz, 3H).

*Estereoquímica pura pero desconocida.

Compuesto 126_D1: (4S*,9R)-4-((2,2-difluoroetoxi)metil)-N-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

30 LC-MS: 536 [M+1]. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ = 7,68 (dd, *J* = 2,70, 6,09 Hz, 1 H), 7,56 - 7,62 (m, 1 H), 7,13 (t, *J* = 9,41 Hz, 1 H), 6,61 (s, 1 H), 5,72 - 6,11 (m, 1 H), 5,15 (quin, *J* = 6,43 Hz, 1 H), 4,85 (d, *J* = 15,56 Hz, 1 H), 4,36 - 4,70 (m, 4 H), 3,65 - 3,83 (m, 4 H), 3,31 (s, 3 H), 3,05 (dd, *J* = 5,84, 15,87 Hz, 1 H), 2,69 (d, *J* = 15,81 Hz, 1 H), 1,19 (d, *J* = 6,90 Hz, 3 H).

*Estereoquímica pura pero desconocida.

35 Compuesto 126_D2: (4R*,9R)-4-((2,2-difluoroetoxi)metil)-N-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

LCMS (M+1): 536. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ = 7,69 (dd, *J* = 2,82, 6,21 Hz, 1 H), 7,56 - 7,62 (m, 1 H), 7,14 (t, *J* = 9,29 Hz, 1 H), 6,59 (s, 1 H), 5,75 - 6,06 (m, 1 H), 5,16 (m, *J* = 6,78 Hz, 1 H), 4,87 (d, *J* = 15,56 Hz, 1 H), 4,54 - 4,66 (m, 2 H), 4,38 - 4,52 (m, 2 H), 3,71 - 3,85 (m, 4 H), 3,31 (s, 3 H), 3,04 (dd, *J* = 5,65, 15,81 Hz, 1 H), 2,70 (d, *J* = 16,19 Hz, 1 H), 1,19 (d, *J* = 6,90 Hz, 3 H).

40 *Estereoquímica pura pero desconocida.

Compuesto 127_D1: (4S*,9R)-N-(5-cloro-2,4-difluorofenil)-4-((2,2-difluoroetoxi)metil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

45 LC-MS: 520 [M+1]. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ = 8,19 (t, *J* = 8,09 Hz, 1 H), 6,95 (dd, *J* = 8,47, 10,60 Hz, 1 H), 6,55 (a d, *J* = 2,76 Hz, 1 H), 5,64 - 6,18 (m, 1 H), 4,79 - 5,25 (m, 2 H), 4,34 - 4,67 (m, 4 H), 3,59 - 3,86 (m, 4 H), 3,26 - 3,41 (m, 3 H), 3,05 (dd, *J* = 5,77, 15,81 Hz, 1 H), 2,70 (d, *J* = 15,81 Hz, 1 H), 1,21 (d, *J* = 6,90 Hz, 3 H).

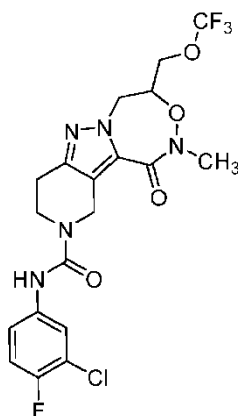
*Estereoquímica pura pero desconocida.

Compuesta 127_D2: (4R*,9R)-N-(5-cloro-2,4-difluorofenil)-4-((2,2-difluoroetoxi)metil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

LCMS (M+1): 520/522. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ = 8,20 (t, J = 8,09 Hz, 1 H), 6,95 (dd, J = 8,41, 10,54 Hz, 1 H), 6,53 (a d, J = 2,76 Hz, 1 H), 5,74 - 6,06 (m, 1 H), 5,06 - 5,14 (m, 1 H), 4,88 (d, J = 15,69 Hz, 1 H), 4,37 - 4,63 (m, 4 H), 3,71 - 3,85 (m, 4 H), 3,31 (s, 3 H), 3,05 (dd, J = 5,83, 16,12 Hz, 1 H), 2,71 (d, J = 15,94 Hz, 1 H), 1,20 (d, J = 6,90 Hz, 3 H).

5 *Estereoquímica pura pero desconocida.

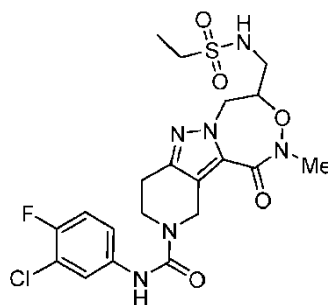
Compuesto 128: N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-metil-1-oxo-4-((trifluorometoxi)metil)-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.



- 10 Etapa 1. 2-metil-1-oxo-4-(trifluorometoximetil)tetrahydro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxilato de terc-butilo. A un bote de reacción, se añadieron sucesivamente AgOTf (192,50 mg, 749,19 μ moles, 3,00 eq), Select Fluor® (301,60 mg, 851,36 μ moles, 1,50 eq), KF (131,90 mg, 2,27 mmoles, 53,19 μ L, 4,00 eq), 4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxilato de terc-butilo (intermedio 1, 200,00 mg, 567,57 μ moles, 1,00 eq) en una caja de guantes llena de nitrógeno. Después se añadieron sucesivamente EtOAc (6,00 mL), 2-fluoropiridina (165,32 mg, 1,70 mmoles, 146,30 μ L, 3,00 eq) y TMSCF₃ (242,12 mg, 1,70 mmoles, 3,00 eq) en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se agitó a 20°C durante 16 h. Se mostraron varios picos en LCMS y el 23% de material de partida permaneció y se detectó el 13% de producto deseado. La mezcla se extrajo con EtOAc (20 mL*2) y H₂O (20 mL). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (FA) para obtener el compuesto del título (30,00 mg, 71,36 μ moles, 12,57% de rendimiento) como sólido blanco.
- 20 Etapa 2. N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-metil-1-oxo-4-(trifluorometoximetil)-5,8,9,11-tetrahydro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxamida. A una disolución de 2-metil-1-oxo-4-(trifluorometoximetil)-5,8,9,11-tetrahydro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxilato de terc-butilo (45,00 mg, 107,05 μ moles, 1,00 eq) en DCM (5,00 mL) se añadió TFA (5,00 mL). La mezcla se agitó a 20°C durante 5 hr. TLC (PE:EtOAc = 0:1) mostró el material de partida consumido. La mezcla se concentró al vacío para obtener 2-metil-4-(trifluorometoximetil)-4,5,8,9,10,11-hexahidropirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepin-1-ona (48,00 mg, en bruto, TFA) como aceite marrón. A una disolución de 2-metil-4-(trifluorometoximetil)-4,5,8,9,10,11-hexahidropirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepin-1-ona (48,00 mg, 110,53 μ moles, 1,00 eq, TFA) en DCM (3,00 mL) se añadió TEA (55,92 mg, 552,63 μ moles, 76,60 μ L, 5,00 eq) seguido por N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)carbamato de fenilo (35,24 mg, 132,64 μ moles, 1,20 eq). La mezcla se agitó a 20°C durante 16 hr. LCMS mostró un pico principal con MS deseada detectada. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (FA), se purificó de nuevo por TLC preparativa (PE:EtOAc = 1:1), purificación adicional por HPLC preparativa (base) para obtener el compuesto del título (28,00 mg, 56,31 μ moles, 50,94% de rendimiento, 98,9% de pureza) como sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ = 7,59 (dd, J = 2,69, 6,48 Hz, 1 H), 7,18 - 7,25 (m, 1 H), 7,03 - 7,11 (m, 1 H), 6,61 (s, 1 H), 4,68 - 4,78 (m, 3 H), 4,59 - 4,67 (m, 1 H), 4,39 (dd, J = 6,60, 14,43 Hz, 1 H), 4,14 - 4,22 (m, 1 H), 4,05 - 4,13 (m, 1 H), 3,80 - 3,94 (m, 2 H), 3,32 (s, 3 H), 2,88 (t, J = 5,75 Hz, 2 H)
- 35

LCMS: 492 [M+1].

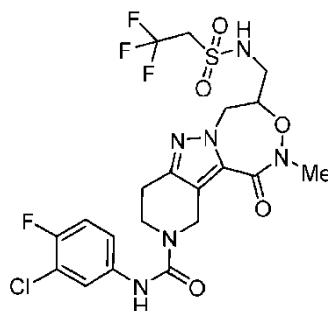
Compuesto 129: N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-(etilsulfonamidometil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.



El compuesto 129 se preparó de una manera análoga al compuesto 208.

LCMS: 527 [M+1]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8,90 (s, 1 H), 7,72 (dd, J = 2,57, 6,85 Hz, 1 H), 7,48 (s a, 1 H), 7,41 (ddd, J = 2,69, 4,28, 9,05 Hz, 1 H), 7,24 - 7,33 (m, 1 H), 4,58 - 4,68 (m, 3 H), 4,51 (quin, J = 6,39 Hz, 1 H), 4,29 (dd, J = 7,40, 14,37 Hz, 1 H), 3,66 - 3,82 (m, 2 H), 3,24 (s, 5 H), 2,72 (a t, J = 5,38 Hz, 2 H), 2,60 - 2,66 (m, 1 H), 0,88 - 1,00 (m, 4 H).

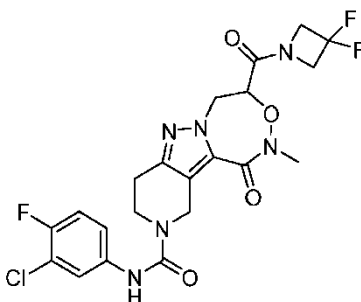
Compuesto 130: N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-metil-1-oxo-4-(((2,2,2-trifluoroetil)sulfonamido)metil)-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.



El compuesto 130 se preparó de una manera análoga al compuesto 208.

LCMS: 569 [M+1]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8,90 (s, 1 H), 7,72 (dd, J = 2,51, 6,78 Hz, 1 H), 7,41 (td, J = 4,36, 7,22 Hz, 1 H), 7,25 - 7,31 (m, 1 H), 4,58 - 4,65 (m, 3 H), 4,44 - 4,57 (m, 3 H), 4,29 (dd, J = 6,96, 14,24 Hz, 1 H), 3,70 - 3,79 (m, 2 H), 3,28 - 3,30 (m, 2 H), 3,24 (s, 3 H), 2,72 (a t, J = 5,58 Hz, 2 H), 2,70 - 2,76 (m, 1 H)

Compuesto 131: N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-(3,3-difluoroazetidina-1-carbonil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.



Etapa 1. 2-metil-1-oxo-4,5,8,9,10,11-hexahidropirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-4-carboxilato de metilo. A una disolución de 10-(terc-butil) 4-metil 2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-4,10(2H)-dicarboxilato (intermedio 22, 1,00 g, 2,63 mmoles, 1,00 eq) en DCM (40,00 mL) se añadió TFA (135,08 mmoles, 10,00 mL, 51,36 eq). La mezcla se agitó a 10°C durante 1 hr. TLC (PE:acetato de etilo = 0:1) mostró el material de partida consumido. La mezcla se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (1,10 g, en bruto, TFA) como aceite marrón.

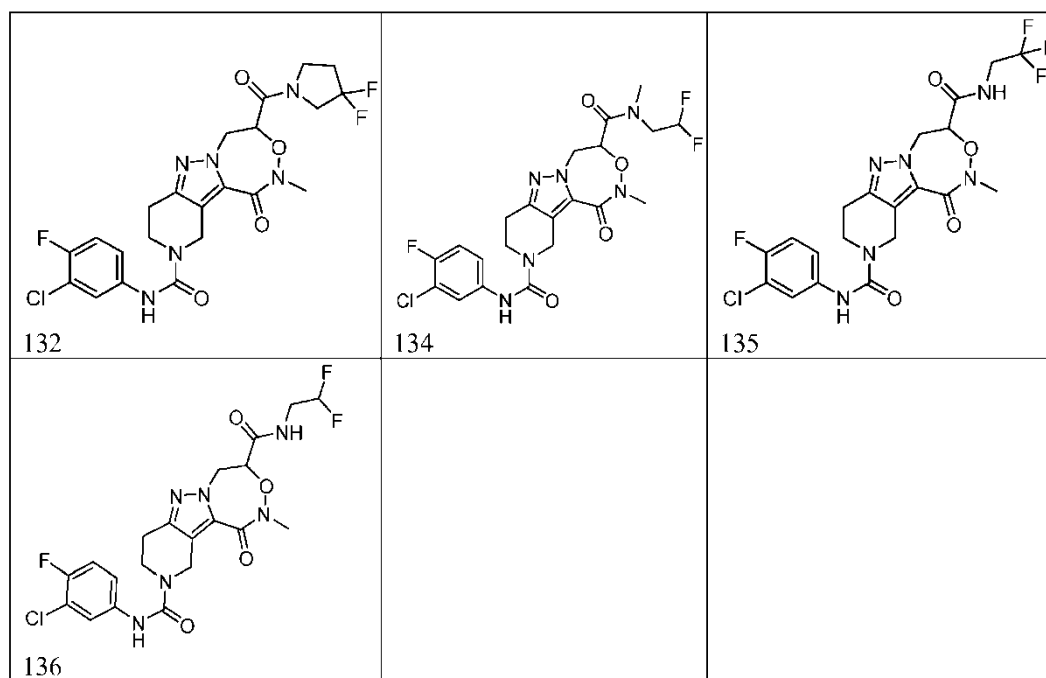
Etapa 2. 10-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)carbamoil]-2-metil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahydro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-4-carboxilato de metilo. A una mezcla de 2-metil-1-oxo-4,5,8,9,10,11-hexahidropirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-4-carboxilato de metilo (1,10 g, 2,79 mmoles, 1,00 eq, TFA) y N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)carbamoato de fenilo (741,15 mg, 2,79 mmoles, 1,00 eq) en DCM (20,00 mL) se añadió TEA (1,41 g, 13,95 mmoles, 1,93 mL, 5,00 eq). La mezcla se calentó a 20°C durante 16 hr. LCMS mostró que se detectó

un pico principal con MS deseada y TLC (PE: acetato de etilo = 0:1) mostró dos puntos formados. La mezcla se diluyó con H₂O (30 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía rápida (PE: acetato de etilo: 50%~80%) para obtener el compuesto del título (1,00 g, 2,21 mmoles, 79,33% de rendimiento) como sólido blanco.

- 5 Etapa 3. Ácido 10-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)carbamoil]-2-metil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-4-carboxílico. A una disolución de 10-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)carbamoil]-2-metil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-4-carboxilato de metilo (900,00 mg, 1,99 mmoles, 1,00 eq) en DCE (10,00 mL) se añadió hidroxitrimetilestannato (1,44 g, 7,96 mmoles, 4,00 eq). La mezcla se agitó a 50°C durante 16 hr. TLC (PE: acetato de etilo = 0:1) mostró el material de partida consumido. La mezcla se diluyó con DCM (100 mL) y se desactivó mediante una disolución acuosa de KF (500 mg, 5 mL). La mezcla se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (700,00 mg, 1,60 mmoles, 80,35% de rendimiento) como sólido blanco.

- 15 Etapa 4. N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-4-(3,3-difluoroazetidina-1-carbonil)-2-metil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxamida. A una disolución de ácido 10-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)carbamoil]-2-metil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-4-carboxílico (80,00 mg, 182,73 µmoles, 1,00 eq) en DMF (3,00 mL) se añadió hidrocloreuro de 3,3-difluoroazetidina (94,68 mg, 730,92 µmoles, 4,00 eq), seguido por DIEA (296,00 mg, 2,29 mmoles, 400,00 µL, 12,53 eq), PyBOP (142,64 mg, 274,09 µmoles, 1,50 eq) y HOBt (24,69 mg, 182,73 µmoles, 1,00 eq). La mezcla se agitó a 20°C durante 16 h. La mezcla se diluyó con HCl 0,5 M (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (20 mL*2), después se lavó con NaHCO₃ (30 mL). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (DCM: MeOH = 15:1), seguido por HPLC preparativa (FA) para obtener el compuesto del título (15,50 mg, 30,04 µmoles, 16,44% de rendimiento, 99,4% de pureza) como sólido blanco. LCMS [M+1]⁺: 513. ¹H RMN (400MHz, CLOROFORM-d) δ = 7,54 - 7,59 (m, 1 H), 7,17 - 7,23 (m, 1 H), 7,06 (s, 1 H), 6,50 - 6,54 (m, 1 H), 4,86 - 5,02 (m, 2 H), 4,62 - 4,77 (m, 3 H), 4,33 - 4,61 (m, 4 H), 3,85 (s, 2 H), 3,31 (s, 3 H), 2,88 (s, 2 H).

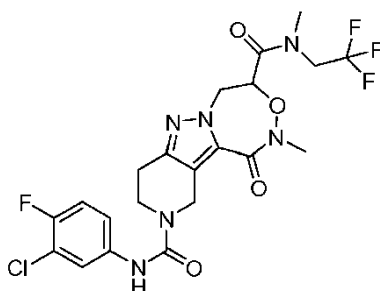
- 25 Los compuestos 132, 134, 135 y 136 se prepararon de una manera análoga al compuesto 131.



Compuesto 132: N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-(3,3-difluoropirrolidina-1-carbonil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

- 30 LCMS [M+1]⁺: 527. ¹H RMN (400MHz, CLOROFORM-d) δ = 7,55 - 7,59 (m, 1 H), 7,19 (s, 1 H), 7,03 - 7,09 (m, 1 H), 6,55 (s, 1 H), 4,96 - 5,06 (m, 1 H), 4,88 - 4,95 (m, 1 H), 4,72 - 4,84 (m, 2 H), 4,60 - 4,69 (m, 2 H), 3,97 - 4,17 (m, 1 H), 3,74 - 3,96 (m, 5 H), 3,24 (s, 3 H), 2,87 (a d, J = 5,6 Hz, 2 H), 2,36 - 2,61 (m, 2 H).

Compuesto 133: N10-(3-cloro-4-fluorofenil)-N4,2-dimetil-1-oxo-N4-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-4,10(2H)-dicarboxamida



A una mezcla de ácido 10-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)carbamoil]-2-metil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-4-carboxílico (80,00 mg, 182,73 μ moles, 1,00 eq), 2,2,2-trifluoro-N-metil-etanamina (27,33 mg, 182,73 μ moles, 1,00 eq, HCl) y 3-picolina (51,05 mg, 548,18 μ moles, 53,18 μ L, 3,00 eq) en MeCN (5,00 mL) se añadió MsCl (29,30 mg, 255,82 μ moles, 19,80 μ L, 1,40 eq) en gotas a 0°C en N₂, y después la mezcla se agitó a 20°C durante 0,5 horas en atmósfera de N₂. LCMS mostró que el material de partida se consumió completamente y se formó el producto deseado principal. La mezcla se vertió en agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (5 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (10 mL), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (42,00 mg, 78,03 μ moles, 42,70% de rendimiento, 99% de pureza) como un sólido blanco. LCMS [M+1] : 533. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ = 7,55 - 7,60 (m, 1 H), 7,16 - 7,22 (m, 1 H), 7,03 - 7,09 (m, 1 H), 6,51 (s, 1 H), 4,94 - 5,10 (m, 2 H), 4,75 (s, 1 H), 4,49 - 4,70 (m, 3 H), 3,86 (s, 3 H), 3,16 - 3,37 (m, 6 H), 2,88 (d, J = 6,02 Hz, 2 H).

Compuesto 134: N10-(3-cloro-4-fluorofenil)-N4-(2,2-difluoroetil)-N4,2-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-4,10(2H)-dicarboxamida.

LCMS [M+1] : 515. ¹H RMN (400MHz, CLOROFORM-d) δ = 7,54 - 7,61 (m, 1 H), 7,16 - 7,23 (m, 1 H), 7,06 (s, 1 H), 6,55 (s, 1 H), 6,04 (s, 1 H), 5,03 (s, 2 H), 4,74 (s, 1 H), 4,65 (s, 2 H), 3,93 - 4,15 (m, 1 H), 3,86 (a t, J = 5,7 Hz, 2 H), 3,51 - 3,71 (m, 1 H), 3,15 - 3,34 (m, 6 H), 2,88 (a d, J = 5,7 Hz, 2 H).

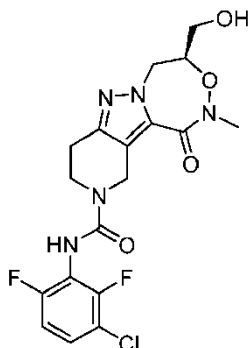
Compuesto 135: N10-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-metil-1-oxo-N4-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-4,10(2H)-dicarboxamida.

LCMS [M+1] : 519. ¹H RMN (400MHz, CLOROFORM-d) δ = 7,54 - 7,58 (m, 1 H), 7,17 - 7,23 (m, 1 H), 7,07 (s, 1 H), 6,47 - 6,52 (m, 1 H), 6,34 - 6,41 (m, 1 H), 4,95 (s, 2 H), 4,72 (d, J = 2,3 Hz, 3 H), 3,78 - 4,04 (m, 4 H), 3,35 (s, 3 H), 2,86 (t, J = 5,7 Hz, 2 H).

Compuesto 136: N10-(3-cloro-4-fluorofenil)-N4-(2,2-difluoroetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-4,10(2H)-dicarboxamida.

LCMS [M+1] : 501. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ 7,57 (dd, J = 2,63, 6,54 Hz, 1 H), 7,18 - 7,25 (m, 1H), 7,04 - 7,11 (m, 1 H), 6,57 (s, 1 H), 6,37 (a t, J = 6,17 Hz, 1 H), 5,68 - 6,02 (m, 1 H), 4,88 - 4,98 (m, 2 H), 4,67 - 4,77 (m, 3 H), 3,85 (t, J = 5,81 Hz, 2 H), 3,58 - 3,78 (m, 2 H), 3,36 (s, 3 H), 2,87 (t, J = 5,75 Hz, 2 H), 2,19 (s, 1H).

Compuesto 138_E1: (S*)-N-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

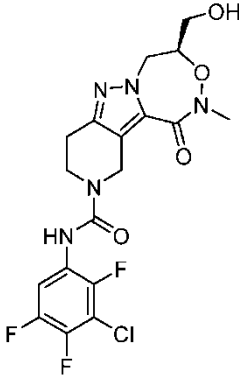
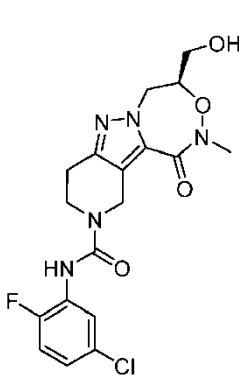
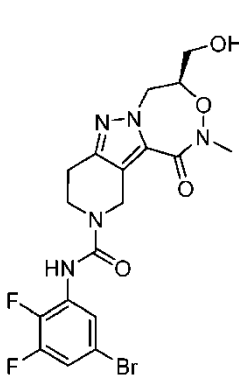
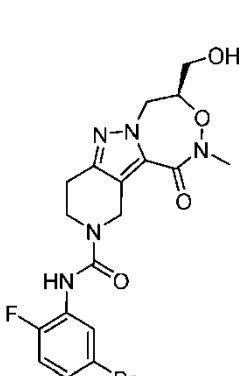
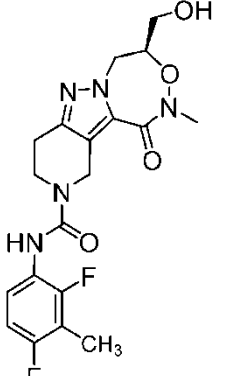
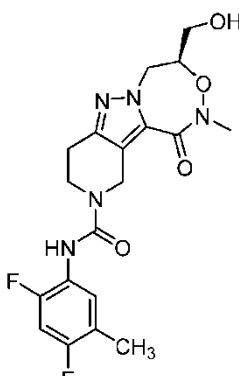
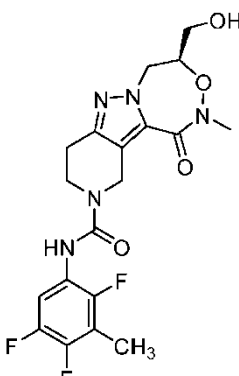
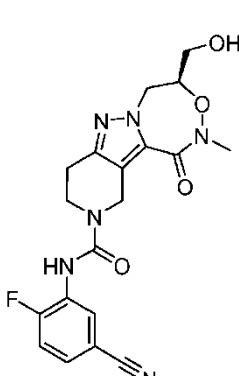
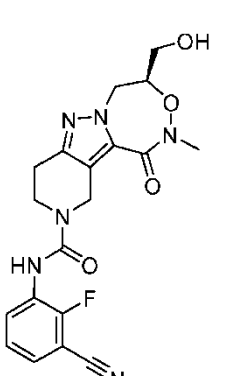


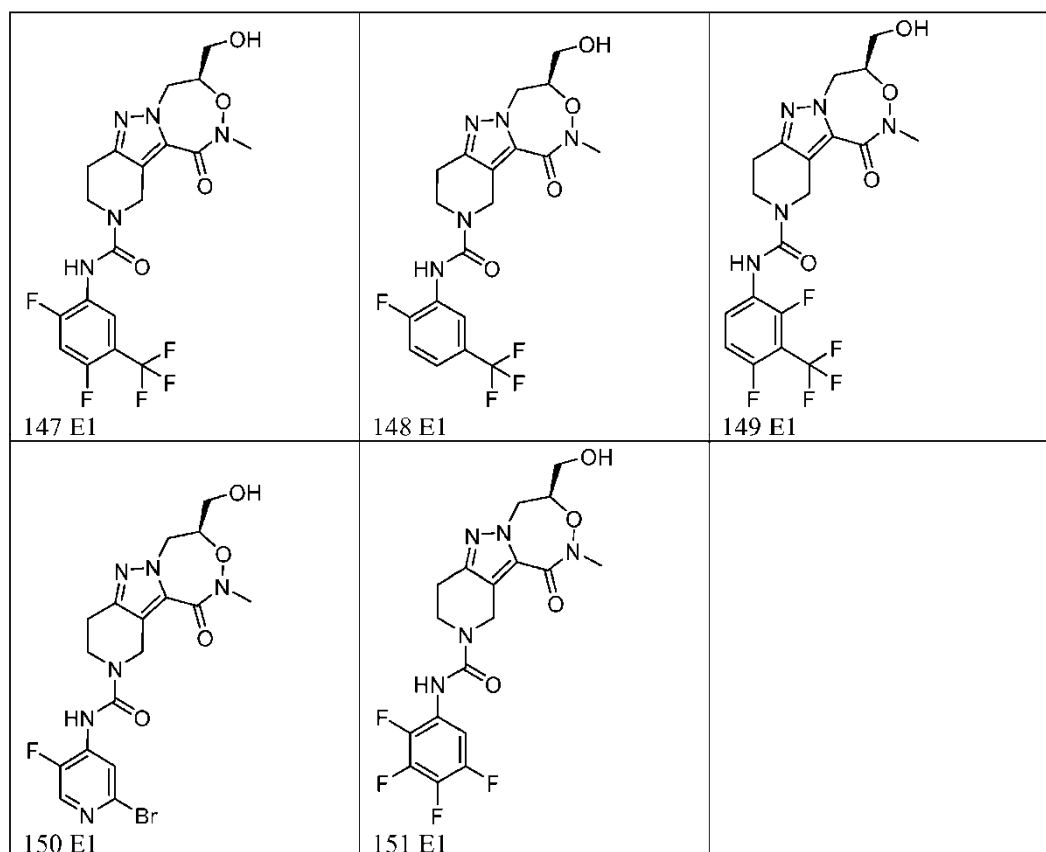
Etapa 1. 4-(hidroximetil)-2-metil-4,5,8,9,10,11-hexahidropirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepin-1-ona. Una mezcla de 4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxilato de terc-butilo (intermedio 1, 320,00 mg, 908,08 μ moles, 1,00 eq, enantiómero único separado por SFC) en DCM (10,00 mL) se añadió TFA (7,70 g, 67,53 mmoles, 5,00 mL, 74,37 eq) en gotas a 0°C, y después la mezcla se agitó a 30°C durante 1 hora. TLC y LCMS mostró que el material de partida se consumió completamente,

el producto deseado fue mayor. La mezcla se concentró al vacío para dar el compuesto del título (332,60 mg, 908,02 μ moles, 99,99% de rendimiento, TFA) como un aceite amarillo, que se usó directamente para la siguiente etapa.

5 Etapa 2. N-(3-cloro-2,6-difluoro-fenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxamida. Una mezcla de 4-(hidroximetil)-2-metil-4,5,8,9,10,11-hexahidropirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepin-1-ona (40,00 mg, 109,20 μ moles, 1,00 eq, TFA), N-(3-cloro-2,6-difluoro-fenil)carbamato de fenilo (34,07 mg, 120,12 μ moles, 1,10 eq), TEA (22,10 mg, 218,40 μ moles, 30,27 μ L, 2,00 eq) en DCM (3,00 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 por 3 veces, y después la mezcla se agitó a 30°C durante 16 horas en atmósfera de N_2 . LCMS mostró que el material de partida se consumió completamente, el producto deseado fue principal. La mezcla se vertió en agua (10 mL) y se extrajo con DCM (5 mL*3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (FA) para proporcionar el compuesto del título (25,00 mg, 56,58 μ moles, 51,82% de rendimiento, 100% de pureza) como un sólido blanco.

Los compuestos 137, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150 y 151 se prepararon en un método análogo al compuesto 138.

 137 E1	 139 E1	 140 E1
 141 E1	 142 E1	 143 E1
 144 E1	 145 E1	 146 E1



Compuesto 137_E1: (S*)-N-(3-cloro-2,4,5-trifluorofenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

5 LCMS: 460/462 [M+1]. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ 7,95 - 8,05 (m, 1 H), 6,64 - 6,70 (m, 1 H), 4,74 (d, J= 3,01 Hz, 2 H), 4,50 - 4,63 (m, 2 H), 4,37 - 4,48 (m, 1 H), 3,72 - 3,94 (m, 4 H), 3,33 (s, 3 H), 2,88 (s, 2 H).

*Estereoquímica pura pero desconocida.

Compuesto 138_E1: (S*)-N-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)

10 LCMS: 442/444 [M+1]. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ 7,17 - 7,25 (m, 1 H), 6,91 (a d, J = 1,83 Hz, 1 H), 6,08 - 6,16 (m, 1 H), 4,79 (s, 2 H), 4,56 (a d, J = 12,59 Hz, 2 H), 4,43 (s, 1 H), 3,73 - 3,97 (m, 4 H), 3,32 (s, 3 H), 2,88 (t, J = 5,69 Hz, 1 H), 2,84 - 2,92 (m, 1 H).

*Estereoquímica pura pero desconocida.

Compuesto 139_E1: (S*)-N-(5-cloro-2-fluorofenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

15 LCMS: 424/426 [M+1]. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ 8,14 - 8,19 (m, 1 H), 6,90 - 7,04 (m, 2 H), 6,68 - 6,73 (m, 1 H), 4,74 (s, 2 H), 4,55 (a d, J = 13,18 Hz, 2 H), 4,37 - 4,47 (m, 1 H), 3,71 - 3,95 (m, 4 H), 3,33 (s, 3 H), 2,88 (t, J = 5,77 Hz, 2 H).

*Estereoquímica pura pero desconocida.

Compuesto 140_E1: (S*)-N-(5-bromo-2,3-difluorofenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

20 LCMS: 486/488 [M+1]. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ 8,10 (s a, 1 H), 6,97 - 7,05 (m, 1 H), 6,69 - 6,76 (m, 1 H), 4,75 (s, 2 H), 4,55 (a d, J = 13,45 Hz, 2 H), 4,43 (s, 1 H), 3,72 - 3,95 (m, 4 H), 3,33 (s, 3 H), 2,88 (t, J = 5,75 Hz, 2 H), 1,53 - 1,64 (m, 1 H).

*Estereoquímica pura pero desconocida.

- Compuesto 141_E1: (S*)-N-(5-bromo-2-fluorofenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.
- LCMS: 468/470 [M+1]. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ 8,29 - 8,34 (m, 1 H), 7,06 - 7,13 (m, 1 H), 6,91 - 6,98 (m, 1 H), 6,66 - 6,72 (m, 1 H), 4,74 (s, 2 H), 4,51 - 4,62 (m, 2 H), 4,37 - 4,46 (m, 1 H), 3,72 - 3,96 (m, 4 H), 3,33 (s, 3 H), 2,88 (s, 2 H).
- 5 *Estereoquímica pura pero desconocida.
- Compuesto 142_E1: (S*)-N-(2,4-difluoro-3-metilfenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.
- LCMS: 422 [M+1]. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ 7,69 - 7,79 (m, 1 H), 6,77 - 6,86 (m, 1 H), 6,48 - 6,55 (m, 1 H), 4,74 (s, 2 H), 4,51 - 4,61 (m, 2 H), 4,36 - 4,46 (m, 1 H), 3,73 - 3,93 (m, 4 H), 3,33 (s, 3 H), 2,83 - 2,90 (m, 2 H), 2,21 (s, 3 H).
- 10 *Estereoquímica pura pero desconocida.
- Compuesto 143_E1: (S*)-N-(2,4-difluoro-5-metilfenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.
- LCMS: 422 [M+1]. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ 7,75 - 7,81 (m, 1 H), 6,76 - 6,84 (m, 1 H), 6,49 (a d, J = 2,51 Hz, 1 H), 4,73 (s, 2 H), 4,50 - 4,62 (m, 2 H), 4,37 - 4,47 (m, 1 H), 3,86 (a d, J = 14,81 Hz, 4 H), 3,32 (s, 3 H), 2,87 (t, J = 5,71 Hz, 2 H), 2,22 (s, 3 H), 2,00 - 2,15 (m, 1 H).
- 15 *Estereoquímica pura pero desconocida.
- Compuesto 144_E1: (S*)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-N-(2,4,5-trifluoro-3-metilfenil)-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.
- LCMS: 440 [M+1]. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ 7,78 - 7,89 (m, 1 H), 6,57 - 6,63 (m, 1 H), 4,73 (s, 2 H), 4,51 - 4,62 (m, 2 H), 4,37 - 4,47 (m, 1 H), 3,71 - 3,94 (m, 4 H), 3,33 (s, 3 H), 2,87 (s, 2 H), 2,24 (t, J = 1,90 Hz, 2 H), 2,20 - 2,28 (m, 1 H).
- 20 *Estereoquímica pura pero desconocida.
- Compuesto 145_E1: (S*)-N-(5-ciano-2-fluorofenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.
- LCMS: 415 [M+1]. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ 8,29 - 8,36 (m, 1 H), 7,41 - 7,46 (m, 1 H), 7,35 - 7,40 (m, 1 H), 6,91 - 6,95 (m, 1 H), 4,77 (s, 2 H), 4,50 - 4,64 (m, 2 H), 4,37 - 4,48 (m, 1 H), 3,72 - 3,96 (m, 4 H), 3,33 (s, 3 H), 2,89 (t, J = 5,75 Hz, 2 H), 1,84 - 1,92 (m, 1 H).
- 25 *Estereoquímica pura pero desconocida.
- Compuesto 146_E1: (S*)-N-(3-ciano-2-fluorofenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.
- LCMS: 415 [M+1]. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ 8,32 - 8,38 (m, 1 H), 7,24 - 7,27 (m, 1 H), 7,18 - 7,24 (m, 1 H), 6,70 - 6,83 (m, 1 H), 4,77 (s, 2 H), 4,50 - 4,63 (m, 2 H), 4,37 - 4,47 (m, 1 H), 3,73 - 3,97 (m, 4 H), 3,33 (s, 3 H), 2,89 (t, J = 5,75 Hz, 2 H).
- 35 *Estereoquímica pura pero desconocida.
- Compuesto 147_E1: (S*)-N-(2,4-difluoro-5-(trifluorometil)fenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.
- LCMS: 476 [M+1]. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ 8,35 - 8,42 (m, 1 H), 6,95 - 7,05 (m, 1 H), 6,59 - 6,67 (m, 1 H), 4,75 (s, 2 H), 4,56 (a d, J = 12,23 Hz, 2 H), 4,36 - 4,47 (m, 1 H), 3,72 - 3,97 (m, 4 H), 3,33 (s, 3 H), 2,88 (t, J = 5,75 Hz, 2 H).
- 40 *Estereoquímica pura pero desconocida.
- Compuesto 148_E1: (S*)-N-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.
- LCMS: 458 [M+1]. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ 8,47 (dd, J = 2,01, 7,28 Hz, 1 H), 7,24 - 7,27 (m, 1 H), 7,14 - 7,21 (m, 1 H), 6,80 (a d, J = 3,76 Hz, 1 H), 4,76 (s, 2 H), 4,51 - 4,62 (m, 2 H), 4,38 - 4,47 (m, 1 H), 3,72 - 3,97 (m, 4 H), 3,33 (s, 3 H), 2,85 - 2,93 (m, 2 H).
- 45

*Estereoquímica pura pero desconocida.

Compuesto 149_E1: (S*)-N-(2,4-difluoro-3-(trifluorometil)fenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

5 LCMS: 476 [M+1]. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ 8,17 - 8,26 (m, 1 H), 6,95 - 7,03 (m, 1 H), 6,62 - 6,68 (m, 1 H), 4,75 (d, J = 2,13 Hz, 2 H), 4,56 (a d, J = 12,93 Hz, 2 H), 4,43 (s, 1 H), 3,73 - 3,94 (m, 4 H), 3,33 (s, 3 H), 2,88 (s, 2 H).

*Estereoquímica pura pero desconocida.

Compuesto 150_E1: (S*)-N-(2-bromo-5-fluoropiridin-4-il)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

10 LCMS: 469/471 [M+1]. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ 8,38 - 8,43 (m, 1 H), 8,14 (d, J = 2,13 Hz, 1 H), 6,94 - 7,00 (m, 1 H), 4,75 (d, J = 3,26 Hz, 2 H), 4,51 - 4,63 (m, 2 H), 4,43 (a d, J = 9,16 Hz, 1 H), 3,72 - 3,96 (m, 4 H), 3,33 (s, 3 H), 2,89 (t, J = 5,83 Hz, 2 H).

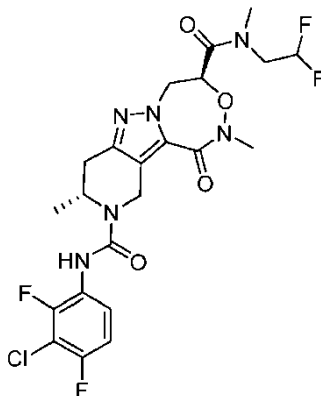
*Estereoquímica pura pero desconocida.

15 Compuesto 151_E1: (S*)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-N-(2,3,4,5-tetrafluorofenil)-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

LCMS: 444 [M+1]. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ 7,80 - 7,90 (m, 1 H), 6,65 (s a, 1 H), 4,74 (d, J = 3,14 Hz, 2 H), 4,51 - 4,62 (m, 2 H), 4,38 - 4,48 (m, 1 H), 3,85 (a d, J = 5,65 Hz, 4 H), 3,33 (s, 3 H), 2,88 (t, J = 5,83 Hz, 2 H).

*Estereoquímica pura pero desconocida.

20 Compuesto 152_D1: (4S*,9R)-N10-(3-cloro-2,4-difluorofenil)-N4-(2,2-difluoroetil)-N4,2,9-trimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-4,10(2H)-dicarboxamida.



25 Etapa 1. Ácido (9R)-10-terc-butoxicarbonil-2,9-dimetil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-4-carboxílico. A una disolución de (9R)-4-(hidroximetil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxilato de terc-butilo (intermedio 18, 500,00 mg, 1,36 mmoles, 1,00 eq, diastereómero separado por SFC) y NMO (1,19 g, 10,20 mmoles, 1,08 mL, 7,50 eq) en MeCN (10,00 mL) se añadió TPAP (119,49 mg, 340,00 μmoles, 0,25 eq). La mezcla se agitó a 30°C durante 12 hr. LCMS mostró que el material de partida se consumió completamente, el producto deseado fue principal. La mezcla se vertió en agua (20 mL) y se lavó con terc-butil-metiléter (10 mL), la fase acuosa se aciduló mediante HCl 0,5 N a pH 3, se extrajo con DCM (20 mL*2), la fase orgánica se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (520,00 mg, en bruto) como un sólido negro marrón. LCMS: 381[M+1].

35 Etapa 2. (9R)-4-[2,2-difluoroetil(metil)carbamoil]-2,9-dimetil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxilato de terc-butilo. A una mezcla de ácido (9R)-10-terc-butoxicarbonil-2,9-dimetil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-4-carboxílico (250,00 mg, 657,22 μmoles, 1,00 eq), 2,2-difluoro-N-metil-etanamina (172,91 mg, 1,31 mmoles, 2,00 eq, HCl), 3-picolina (183,62 mg, 1,97 mmoles, 191,27 μL, 3,00 eq) en MeCN (5,00 mL) se añadió MsCl (112,93 mg, 985,83 μmoles, 76,30 μL, 1,50 eq) en gotas a 0°C en N₂, y después la mezcla se agitó a 30°C durante 2 horas en atmósfera de N₂. LCMS mostró que el material de partida se consumió completamente, el producto deseado fue principal. La mezcla se vertió en agua (10 mL) y se agitó a 5 min. La fase acuosa se extrajo con DCM (5 mL*3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂,

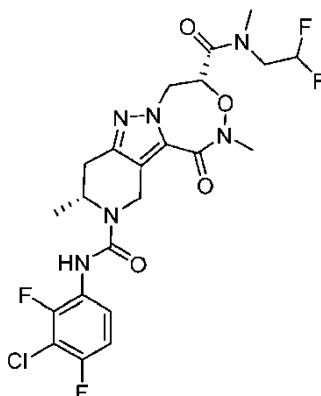
éter de petróleo/acetato de etilo = 100/1 a 1/2) para dar el compuesto del título (244,00 mg, 517,37 µmoles, 78,72% de rendimiento, 97% pureza) como un sólido blanco. LCMS: 458[M+1].

Etapa 3. (9R)-N-(2,2-difluoroetil)-N,2,9-trimetil-1-oxo-4,5,8,9,10,11-hexahidropirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-4-carboxamida. A una disolución de (9R)-4-[2,2-difluoroetil(metil)carbamoil]-2,9-dimetil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahydro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxilato de terc-butilo (180,00 mg, 393,47 µmoles, 1,00 eq) en DCM (2,00 mL) se añadió TFA (1,85 g, 16,21 mmoles, 1,20 mL, 41,19 eq), y después la mezcla se agitó a 30°C durante 1 hora. TLC mostró que el material de partida se consumió completamente, un nuevo punto apareció. La mezcla se concentró al vacío para dar el compuesto del título (185,47 mg, 393,46 µmoles, 100,00% de rendimiento, TFA) como un aceite amarillo, que se usó directamente para la siguiente etapa.

Etapa 4. (9R)-N10-(3-cloro-2,4-difluoro-fenil)-N4-(2,2-difluoroetil)-N4,2,9-trimetil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahydro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-4,10-dicarboxamida. A una mezcla de (9R)-N-(2,2-difluoroetil)-N,2,9-trimetil-1-oxo-4,5,8,9,10,11-hexahidropirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-4-carboxamida (60,00 mg, 127,29 µmoles, 1,00 eq, TFA), N-(3-cloro-2,4-difluorofenil)carbamoilato de fenilo (43,33 mg, 152,75 µmoles, 1,20 eq), TEA (25,76 mg, 254,58 µmoles, 35,29 µL, 2,00 eq) en DCM (3,00 mL) se desgasificó y se purgó con N₂ por 3 veces, y después la mezcla se agitó a 30°C durante 16 horas en atmósfera de N₂. LCMS mostró que el material de partida se consumió completamente, el producto deseado fue principal. La mezcla se vertió en agua (10 mL) y se extrajo con DCM (5 mL*3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (FA) para dar el compuesto del título (51,00 mg, 86,73 µmoles, 68,13% de rendimiento, 93% de pureza) como un sólido blanco. LCMS: 547/548[M+1]. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ 7,87 (a d, J = 5,50 Hz, 1 H), 6,92 - 7,00 (m, 1 H), 6,56 (s a, 1 H), 6,04 (s, 1 H), 4,94 - 5,16 (m, 4 H), 4,59 - 4,70 (m, 1 H), 4,42 (d, J = 15,53 Hz, 1 H), 3,94 - 4,10 (m, 1 H), 3,60 (a dd, J = 4,34, 13,02 Hz, 1 H), 3,15 - 3,35 (m, 6 H), 3,05 - 3,13 (m, 1 H), 2,62 - 2,74 (m, 1 H), 1,19 (d, J = 6,85 Hz, 3 H).

*Estereoquímica pura pero desconocida.

Compuesto 152_D2: (4R*,9R)-N10-(3-cloro-2,4-difluorofenil)-N4-(2,2-difluoroetil)-N4,2,9-trimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-4,10(2H)-dicarboxamida.

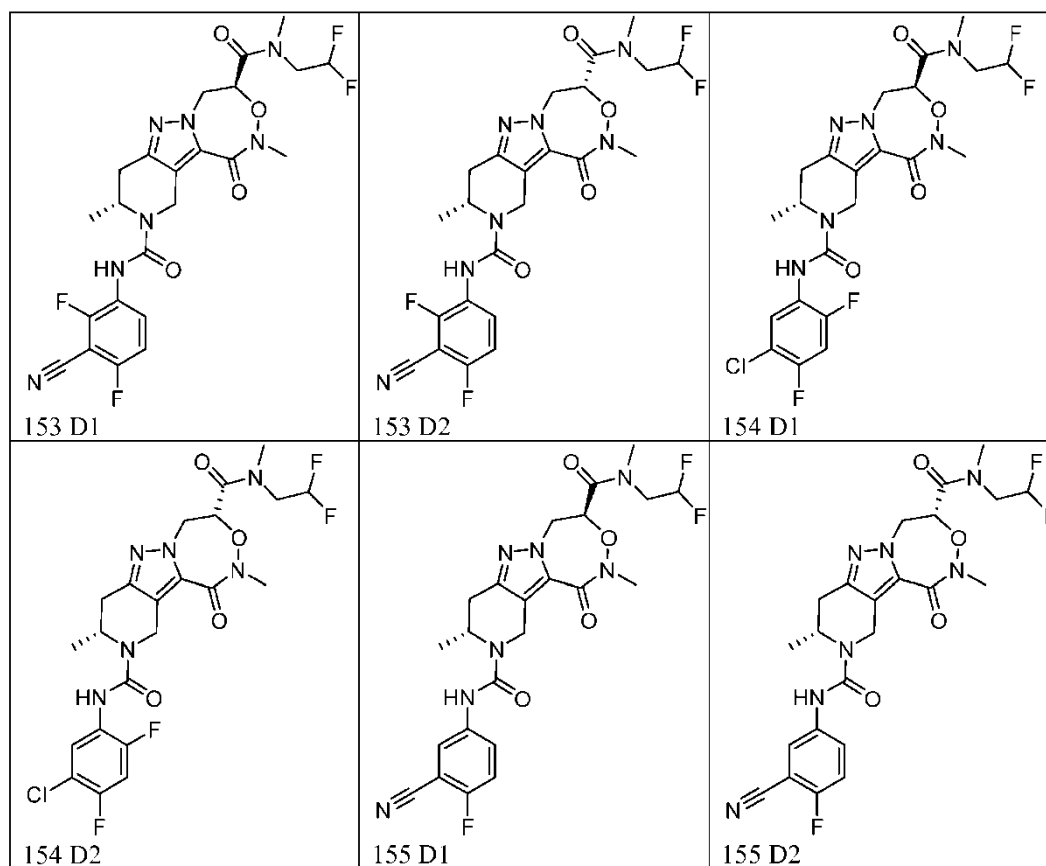


Compuesto 152_D2 se preparó de una manera análoga al compuesto 152_D1 usando el enantiómero contrario del intermedio 18.

LCMS: 547/548[M+1]. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ 7,83 - 7,93 (m, 1 H), 6,91 - 7,02 (m, 1 H), 6,46 - 6,55 (m, 1 H), 5,86 - 6,21 (m, 1 H), 5,03 (s, 3 H), 4,78 - 4,87 (m, 1 H), 4,51 - 4,71 (m, 2 H), 3,95 - 4,11 (m, 1 H), 3,52 - 3,67 (m, 1 H), 3,16 - 3,33 (m, 6 H), 3,00 - 3,09 (m, 1 H), 2,70 - 2,78 (m, 1 H), 1,21 - 1,27 (m, 3 H).

*Estereoquímica pura pero desconocida.

Los compuestos 153, 154 y 155 se prepararon de una manera análoga al compuesto 152.



Compuesto 153_D1: (4S*,9R)-N10-(3-ciano-2,4-difluorofenil)-N4-(2,2-difluoroetil)-N4,2,9-trimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-4,10(2H)-dicarboxamida.

- 5 LCMS: 538[M+1]. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ 8,22 - 8,32 (m, 1 H), 6,99 - 7,06 (m, 1 H), 6,61 - 6,68 (m, 1 H), 6,04 (s, 1 H), 4,94 - 5,16 (m, 4 H), 4,59 - 4,70 (m, 1 H), 4,39 - 4,47 (m, 1 H), 3,93 - 4,08 (m, 1 H), 3,52 - 3,70 (m, 1 H), 3,15 - 3,34 (m, 6 H), 3,04 - 3,13 (m, 1 H), 2,66 - 2,74 (m, 1 H), 1,20 (d, J = 6,85 Hz, 3 H).

*Estereoquímica pura pero desconocida.

Compuesto 153_D2: (4R*,9R)-N10-(3-ciano-2,4-difluorofenil)-N4-(2,2-difluoroetil)-N4,2,9-trimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-4,10(2H)-dicarboxamida.

- 10 LCMS: 538[M+1]. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ 8,24 - 8,37 (m, 1 H), 6,97 - 7,09 (m, 1 H), 6,50 - 6,62 (m, 1 H), 6,04 (s, 1 H), 5,03 (s, 3 H), 4,53 - 4,87 (m, 3 H), 3,95 - 4,12 (m, 1 H), 3,53 - 3,69 (m, 1 H), 3,16 - 3,33 (m, 6 H), 2,99 - 3,09 (m, 1 H), 2,70 - 2,79 (m, 1 H), 1,24 (d, J = 6,85 Hz, 3 H).

*Estereoquímica pura pero desconocida.

- 15 Compuesto 154_D1: (4S*,9R)-N10-(5-cloro-2,4-difluorofenil)-N4-(2,2-difluoroetil)-N4,2,9-trimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-4,10(2H)-dicarboxamida.

LCMS: 547/548[M+1]. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ 8,19 (s, 1 H), 6,92 - 6,99 (m, 1 H), 6,56 - 6,61 (m, 1 H), 5,87 - 6,21 (m, 1 H), 4,93 - 5,17 (m, 4 H), 4,60 - 4,70 (m, 1 H), 4,41 (d, J = 15,65 Hz, 1 H), 3,94 - 4,18 (m, 1 H), 3,51 - 3,73 (m, 1 H), 3,14 - 3,34 (m, 6 H), 3,06 (a d, J = 5,75 Hz, 1 H), 2,72 (s, 1 H), 1,19 (d, J = 6,85 Hz, 3 H).

*Estereoquímica pura pero desconocida.

- 20 Compuesto 154_D2: (4R*,9R)-N10-(5-cloro-2,4-difluorofenil)-N4-(2,2-difluoroetil)-N4,2,9-trimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-4,10(2H)-dicarboxamida.

LCMS: 547/548[M+1]. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ 8,16 - 8,23 (m, 1 H), 6,91 - 6,99 (m, 1 H), 6,48 - 6,55 (m, 1 H), 5,87 - 6,22 (m, 1 H), 5,03 (s, 3 H), 4,76 - 4,84 (m, 1 H), 4,51 - 4,72 (m, 2 H), 3,95 - 4,11 (m, 1 H), 3,51 - 3,68 (m, 1 H), 3,15 - 3,34 (m, 6 H), 2,98 - 3,09 (m, 1 H), 2,70 - 2,78 (m, 1 H), 1,23 (d, J = 6,90 Hz, 3 H).

- 25 *Estereoquímica pura pero desconocida.

Compuesto 155_D1: (4S*,9R)-N10-(3-ciano-4-fluorofenil)-N4-(2,2-difluoroetil)-N4,2,9-trimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-4,10(2H)-dicarboxamida.

LCMS: 520[M+1]. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ 7,78 - 7,83 (m, 1 H), 7,58 - 7,65 (m, 1H), 7,14 (s, 1 H), 6,84 (s, 1 H), 5,85 - 6,26 (m, 1 H), 4,89 - 5,23 (m, 4 H), 4,60 - 4,72 (m, 1 H), 4,39 (d, J = 15,65 Hz, 1 H), 3,95 - 4,14 (m, 1 H), 3,52 - 3,75 (m, 1 H), 3,15 - 3,35 (m, 6 H), 3,02 - 3,11 (m, 1 H), 2,71 (s, 1 H), 1,13 - 1,22 (m, 3 H).

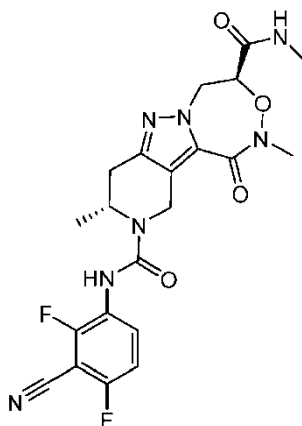
*Estereoquímica pura pero desconocida.

[Compuesto 155_D2: (4R*,9R)-N10-(3-ciano-4-fluorofenil)-N4-(2,2-difluoroetil)-N4,2,9-trimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-4,10(2H)-dicarboxamida.

LCMS: 520[M+1]. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ 7,76 (s, 1 H), 7,54 - 7,61 (m, 1 H), 7,11 - 7,19 (m, 1 H), 6,56 - 6,62 (m, 1 H), 5,88 - 6,21 (m, 1 H), 5,04 (s, 3 H), 4,74 - 4,82 (m, 1 H), 4,51 - 4,70 (m, 2 H), 3,93 - 4,15 (m, 1 H), 3,52 - 3,72 (m, 1 H), 3,15 - 3,35 (m, 6 H), 2,97 - 3,09 (m, 1 H), 2,76 (s, 1 H), 1,22 (d, J= 6,90 Hz, 3 H).

*Estereoquímica pura pero desconocida.

Compuesto 156_D1: (4S*,9R)-N10-(3-ciano-2,4-difluorofenil)-N4,2,9-trimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-4,10(2H)-dicarboxamida.

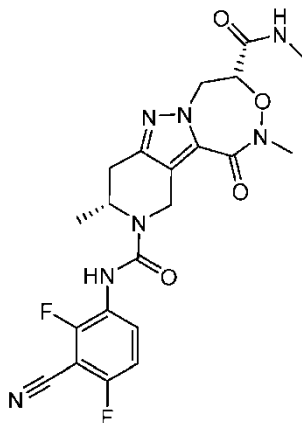


El compuesto 156 se preparó de una manera análoga al compuesto 110.

LCMS: 474[M+1]. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ 8,25 - 8,36 (m, 1 H), 6,98 - 7,08 (m, 1 H), 6,57 - 6,64 (m, 1 H), 6,00 - 6,11 (m, 1 H), 4,95 - 5,07 (m, 2 H), 4,91 (s, 2 H), 4,65 - 4,72 (m, 1 H), 4,51 - 4,57 (m, 1 H), 3,35 (s, 3 H), 2,99 - 3,08 (m, 1 H), 2,85 (d, J = 4,89 Hz, 3 H), 2,68 - 2,77 (m, 1 H), 1,23 (d, J = 6,85 Hz, 2 H), 1,19 - 1,26 (m, 1 H).

*Estereoquímica pura pero desconocida.

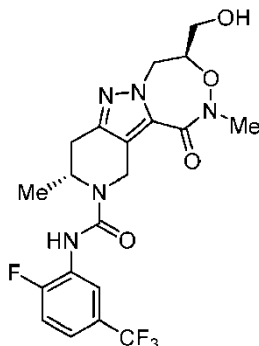
Compuesto 156_D2: (4R*,9R)-N10(3-ciano-2,4-difluorofenil)-N4,2,9-trimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-4,10(2H)-dicarboxamida.



LCMS: 474[M+1]. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ 8,24 - 8,34 (m, 1 H), 6,99 - 7,06 (m, 1 H), 6,62 - 6,68 (m, 1 H), 6,09 - 6,20 (m, 1 H), 5,02 - 5,11 (m, 1 H), 4,86 - 4,99 (m, 3 H), 4,68 - 4,77 (m, 1 H), 4,46 (d, J = 15,89 Hz, 1 H), 3,35 (s, 3 H), 2,99 - 3,09 (m, 1 H), 2,89 (d, J = 4,89 Hz, 3 H), 2,69 - 2,78 (m, 1 H), 1,20 (d, J = 6,85 Hz, 3 H).

*Estereoquímica pura pero desconocida.

Compuesto 157_D1: (4S*,9R)-N-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-4-(hidroximetil)-2,9-dimetil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxamida.

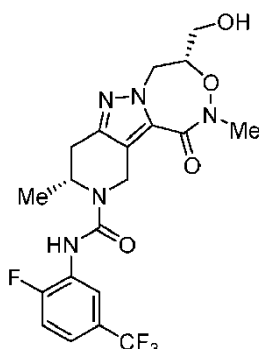


- 5 Etapa 1. (9R)-4-(hidroximetil)-2,9-dimetil-4,5,8,9,10,11-hexahidropirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepin-1-ona. A una disolución de (9R)-4-(hidroximetil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxilato de terc-butilo (intermedio 18, 40,00 mg, 109,17 μ moles, 1,00 eq) en DCM (2,00 mL) se añadió TFA (1,54 g, 13,51 mmoles, 1,00 mL, 123,72 eq), y después la mezcla se agitó a 20°C durante 1 hora. TLC mostró que el material de partida se consumió completamente, un nuevo punto apareció. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (41,52 mg, 109,17 μ moles, 100,00% de rendimiento, TFA) como un aceite amarillo, que se usó directamente para la siguiente etapa.

- 15 Etapa 2. (4S*,9R)-N-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-4-(hidroximetil)-2,9-dimetil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxamida. Una mezcla de (9R)-4-(hidroximetil)-2,9-dimetil-4,5,8,9,10,11-hexahidropirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepin-1-ona (41,00 mg, 107,80 μ moles, 1,00 eq, TFA), N-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]carbamoato de fenilo (35,48 mg, 118,58 μ moles, 1,10 eq), TEA (21,82 mg, 215,61 μ moles, 29,89 μ L, 2,00 eq) en DCM (5,00 mL) se desgasificó y se purgó con N₂ por 3 veces, y después la mezcla se agitó a 30°C durante 16 horas en atmósfera de N₂. LCMS mostró que el material de partida se consumió completamente, el producto deseado fue principal. La mezcla se vertió en agua (10 mL) y se extrajo con DCM (5 mL*3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (FA) para proporcionar el compuesto del título (35,00 mg, 73,50 μ moles, 68,19% de rendimiento, 99% de pureza) como un sólido blanco. LCMS: 472 [M+1]. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ 8,48 (dd, *J* = 1,90, 7,27 Hz, 1 H), 7,24 - 7,27 (m, 1 H), 7,17 (s, 1 H), 6,73 - 6,81 (m, 1 H), 5,05 - 5,17 (m, 1 H), 4,87 (s, 1 H), 4,52 - 4,64 (m, 3 H), 4,46 (s, 1 H), 3,81 - 3,88 (m, 1 H), 3,71 - 3,80 (m, 1 H), 3,34 (s, 3 H), 3,01 - 3,11 (m, 1 H), 2,71 (d, *J* = 15,89 Hz, 1 H), 1,22 (d, *J* = 6,85 Hz, 3 H).

- 25 *Estereoquímica pura pero desconocida.

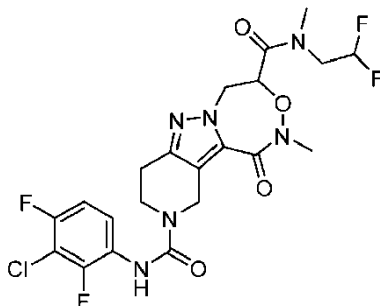
Compuesto 157_D2: (4R*,9R)-N-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-4-(hidroximetil)-2,9-dimetil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxamida.



- 30 ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ 8,46 - 8,52 (m, 1 H), 8,46 - 8,52 (m, 1 H), 7,24 - 7,27 (m, 1 H), 7,14 - 7,22 (m, 1 H), 6,75 - 6,82 (m, 1 H), 5,06 - 5,19 (m, 1 H), 4,92 (s, 1 H), 4,48 - 4,62 (m, 3 H), 4,35 - 4,44 (m, 1 H), 3,86 - 3,94 (m, 1 H), 3,75 - 3,82 (m, 1 H), 3,34 (s, 3 H), 3,02 - 3,11 (m, 1 H), 3,02 - 3,11 (m, 1 H), 2,65 - 2,78 (m, 1 H), 1,21 (d, *J* = 6,85 Hz, 2 H), 1,19 - 1,24 (m, 1 H).

*Estereoquímica pura pero desconocida.

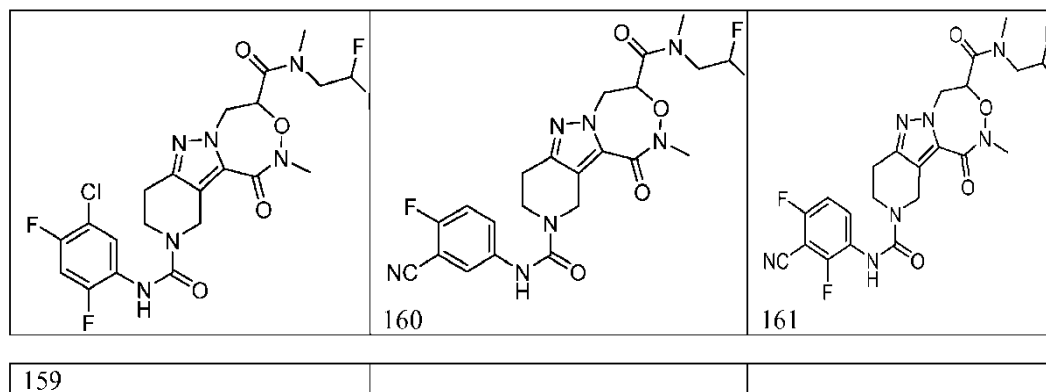
Compuesto 158: N10-(3-cloro-2,4-difluorofenil)-N4-(2,2-difluoroetil)-N4,2-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-4,10(2H)-dicarboxamida.



Etapa 1. N-(2,2-difluoroetil)-N,2-dimetil-1-oxo-4,5,8,9,10,11-hexahidropirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-4-carboxamida. A una disolución de 4-[2,2-difluoroetil(metil)carbamoil]-2-metil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahydro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxilato de terc-butilo (150,00 mg, 338,26 μ moles, 1,00 eq) en DCM (4,00 mL) se añadió TFA (3,08 g, 27,01 mmoles, 2,00 mL, 79,86 eq) a 0°C. La mezcla se agitó a 25°C durante 1 h. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (154,70 mg, 338,25 μ moles, 100,00% de rendimiento, TFA) como aceite amarillo, el producto en bruto se usó directamente para la siguiente etapa. LCMS: 344 [M+1]

Etapa 2. N10-(3-cloro-2,4-difluoro-fenil)-N4-(2,2-difluoroetil)-N4,2-dimetil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahydro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-4,10-dicarboxamida. A una disolución de N-(2,2-difluoroetil)-N,2-dimetil-1-oxo-4,5,8,9,10,11-hexahidropirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-4-carboxamida (50,00 mg, 109,33 μ moles, 1,00 eq, TFA) en DCM (3,00 mL) se añadió N-(3-cloro-2,4-difluoro-fenil)carbamoato de fenilo (46,52 mg, 164,00 μ moles, 1,50 eq) y Et₃N (55,32 mg, 546,65 μ moles, 75,78 μ L, 5,00 eq). La mezcla se agitó a 25°C durante 16 h. La mezcla se ajustó a condición neutra (pH~6) con FA y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa (FA) para proporcionar N10-(3-cloro-2,4-difluoro-fenil)-N4-(2,2-difluoroetil)-N4,2-dimetil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahydro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-4,10-dicarboxamida (40,00 mg, 74,31 μ moles, 67,97% de rendimiento, 99% de pureza) como sólido blanco. LCMS [M+1] : 533/535. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ 7,86-7,88 (m, 1 H), 6,90 - 7,03 (m, 1 H), 6,57 (s a, 1 H), 5,85 - 6,22 (m, 1 H), 4,94 - 5,12 (m, 2 H), 4,58 - 4,84 (m, 3 H), 3,76 - 4,13 (m, 3 H), 3,50 - 3,69 (m, 1 H), 3,13 - 3,37 (m, 6 H), 2,80 - 2,98 (m, 2 H).

Los compuestos 159, 160 y 161 se prepararon de una manera análoga a 158.



Compuesto 159: N10-(5-cloro-2,4-difluorofenil)-N4-(2,2-difluoroetil)-N4,2-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-4,10(2H)-dicarboxamida.

LCMS [M+1] : 533/535. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ 8,17 (t, J = 8,07 Hz, 1 H), 6,95 (dd, J = 8,44, 10,64 Hz, 1 H), 6,59 (a d, J = 2,81 Hz, 1 H), 5,85 - 6,20 (m, 1 H), 4,93 - 5,09 (m, 2 H), 4,58 - 4,83 (m, 3 H), 3,80 - 4,12 (m, 3 H), 3,59 (a dd, J = 4,28, 13,08 Hz, 1 H), 3,12 - 3,34 (m, 6 H), 2,82 - 2,96 (m, 2 H).

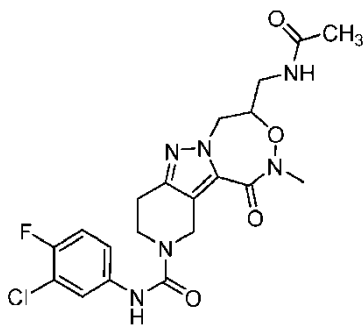
Compuesto 160: N10-(3-ciano-4-fluorofenil)-N4-(2,2-difluoroetil)-N4,2-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-4,10(2H)-dicarboxamida.

LCMS [M+1] : 506. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ 7,77 (dd, J = 2,76, 5,40 Hz, 1 H), 7,54 - 7,63 (m, 1 H), 7,14 (t, J = 8,72 Hz, 1 H), 6,71 (s, 1 H), 5,86 - 6,22 (m, 1 H), 4,95 - 5,10 (m, 2 H), 4,73 - 4,84 (m, 1 H), 4,57 - 4,69 (m, 2 H), 3,78 - 4,09 (m, 3 H), 3,47 - 3,68 (m, 1 H), 3,14 - 3,36 (m, 6 H), 2,81 - 2,95 (m, 2 H).

Compuesto 161: N10-(3-ciano-2,4-difluorofenil)-N4-(2,2-difluoroetil)-N4,2-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-4,10(2H)-dicarboxamida.

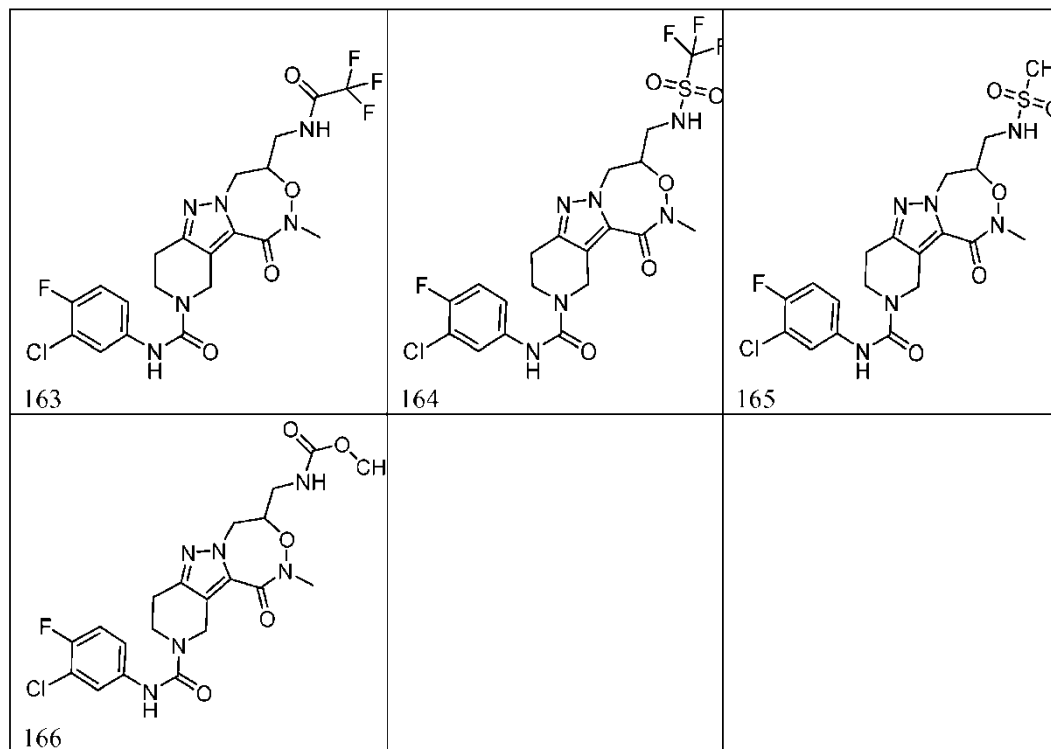
LCMS [M+1] : 524. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ 8,28 (dt, J = 5,90, 9,10 Hz, 1 H), 7,02 (ddd, J = 1,69, 8,00, 9,51 Hz, 1 H), 6,63 (d, J = 2,51 Hz, 1 H), 5,83 - 6,20 (m, 1 H), 4,95 - 5,10 (m, 2 H), 4,58 - 4,85 (m, 3 H), 3,79 - 4,09 (m, 3 H), 3,52 - 3,69 (m, 1 H), 3,13 - 3,34 (m, 6 H), 2,79 - 2,97 (m, 2 H).

Compuesto 162: -(acetamidometil)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-metil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahydro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxamida.



Una mezcla de 4-(aminometil)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-metil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahydro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxamida (compuesto 113, 80,00 mg, 189,20 μmoles, 1,00 eq), TEA (95,72 mg, 946,00 μmoles, 131,12 μL, 5,00 eq) en DCM (3,00 mL) se añadió acetato de acetilo (77,26 mg, 756,80 μmoles, 70,88 μL, 4,00 eq) en gotas a 0°C en N₂, y después la mezcla se agitó a 30°C durante 2 horas en atmósfera de N₂. LCMS mostró que el material de partida se consumió completamente, el producto deseado fue principal. La mezcla se vertió en hielo-agua (10 mL) y se agitó a 5 min. La fase acuosa se extrajo con DCM (5 mL*2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (FA) para dar el compuesto del título (48,00 mg, 102,22 μmoles, 54,03% de rendimiento, 99% de pureza) como un sólido blanco. LCMS: 465/467 [M+1]. ¹H RMN (400 MHz, Acetona) δ 8,33 - 8,39 (m, 1 H), 7,82 - 7,88 (m, 1 H), 7,43 - 7,49 (m, 1 H), 7,32 - 7,41 (m, 1 H), 7,16 (t, J = 9,10 Hz, 1 H), 4,55 - 4,69 (m, 4 H), 4,36 (s, 1 H), 3,83 (s, 2 H), 3,52 - 3,62 (m, 1 H), 3,35 - 3,44 (m, 1 H), 3,24 (s, 3 H), 2,74 - 2,78 (m, 2 H), 1,90 (s, 3 H).

Los compuestos 163, 164, 165 y 166 se prepararon mediante un método análogo.



Compuesto 163: N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-metil-1-oxo-4-((2,2,2-trifluoroacetamido)metil)-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

LCMS: 519/520 [M+1]. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ 7,55 - 7,60 (m, 1 H), 7,17 - 7,23 (m, 1 H), 7,07 (s, 1 H), 6,60 - 6,69 (m, 1 H), 6,47 - 6,51 (m, 1 H), 4,64 - 4,79 (m, 3 H), 4,56 - 4,63 (m, 1 H), 4,44 - 4,51 (m, 1 H), 3,76 - 3,94 (m, 2 H), 3,66 (s, 2 H), 3,31 (s, 3 H), 2,81 - 2,91 (m, 2 H).

Compuesto 164: N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-metil-1-oxo-4-(((trifluorometil)sulfonamido)metil)-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

LCMS: 555/556 [M+1]. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ 7,54 - 7,60 (m, 1 H), 7,17 - 7,24 (m, 1 H), 7,06 (s, 1 H), 6,58 (s, 1 H), 4,67 (s, 4 H), 4,43 - 4,49 (m, 1 H), 3,76 - 3,95 (m, 2 H), 3,39 - 3,51 (m, 2 H), 3,31 (s, 3 H), 2,81 - 2,89 (m, 2 H), 2,81 - 2,89 (m, 2 H).

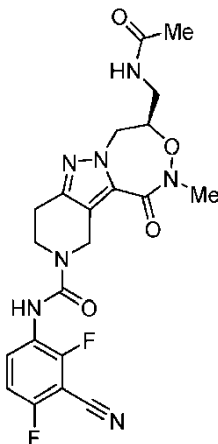
Compuesto 165: N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-metil-4-(metilsulfonamidometil)-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

LCMS: 501/502 [M+1]. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ 7,57 - 7,62 (m, 1 H), 7,21-7,26 (m, 1 H), 7,02 - 7,09 (m, 1 H), 6,79 - 6,84 (m, 1 H), 5,16 - 5,25 (m, 1 H), 4,69 (s, 3 H), 4,51 - 4,58 (m, 1 H), 4,38 - 4,45 (m, 1 H), 3,76 - 3,95 (m, 2 H), 3,35 - 3,45 (m, 1 H), 3,23 - 3,33 (m, 1 H), 3,19 (s, 3 H), 3,03 (s, 3 H), 2,85 (s, 2 H).

Compuesto 166: ((10-((3-cloro-4-fluorofenil)carbamoil)-2-metil-1-oxo-1,2,4,5,8,9,10,11-octahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepin-4-il)metil)carbamato de metilo.

LCMS: 481/482 [M+1]. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ 7,55 - 7,61 (m, 1 H), 7,17-7,23 (m, 1 H), 7,03 - 7,09 (m, 1 H), 6,53 - 6,59 (m, 1 H), 4,95 - 5,06 (m, 1 H), 4,50 - 4,76 (m, 4 H), 4,38 (a dd, J= 4,39, 14,05 Hz, 1 H), 3,79 - 3,94 (m, 2 H), 3,72 (s, 3 H), 3,39 - 3,49 (m, 2 H), 3,30 (s, 3 H), 2,85 (s, 2 H).

Compuesto 167_E1: (S*)-4-(acetamidometil)-N-(3-ciano-2,4-difluorofenil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.



Etapa 1. 4-(aminometil)-2-metil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahydro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxilato de terc-butilo. A una disolución de 4-(azidometil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxilato de terc-butilo (intermedio 28, 850,00 mg, 2,25 mmoles, 1,00 eq) en THF (12,00 mL) y H₂O (2,00 mL) se añadió PPh₃ (1,18 g, 4,50 mmoles, 2,0 eq). La mezcla se agitó a 25°C durante 16 hr. LCMS mostró el reactivo consumido completamente. La mezcla se vertió en agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (20 mL*3), la fase orgánica se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (790,00 mg, 2,25 mmoles, 99,92% de rendimiento) como sólido blanco.

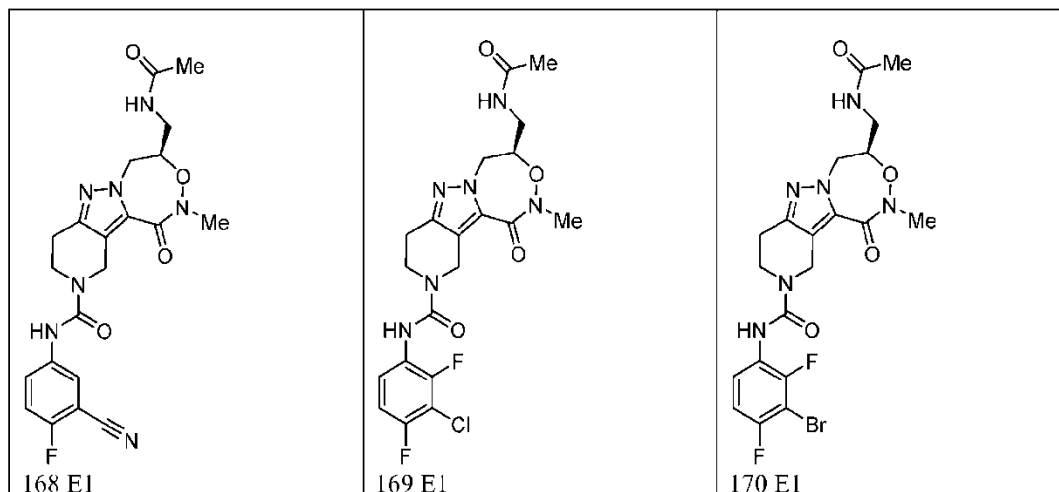
Etapa 2. 4-(acetamidometil)-2-metil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahydro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxilato de terc-butilo. A una disolución de 4-(aminometil)-2-metil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahydro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxilato de terc-butilo (720,00 mg, 2,05 mmoles, 1,00 eq) en DCM (10,00 mL) se añadió TEA (622,00 mg, 6,15 mmoles, 852,05 µL, 3,00 eq) y Ac₂O (251,01 mg, 2,46 mmoles, 230,29 µL, 1,20 eq). La mezcla se agitó a 25°C durante 2 hr. TLC mostró la reacción completa. La mezcla se vertió en agua (20 mL), se extrajo con DCM (20 mL*3), la fase orgánica se lavó con HCl (20 mL, 1N), salmuera (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (770,00 mg, 1,96 mmoles, 95,66% de rendimiento) como sólido blanco.

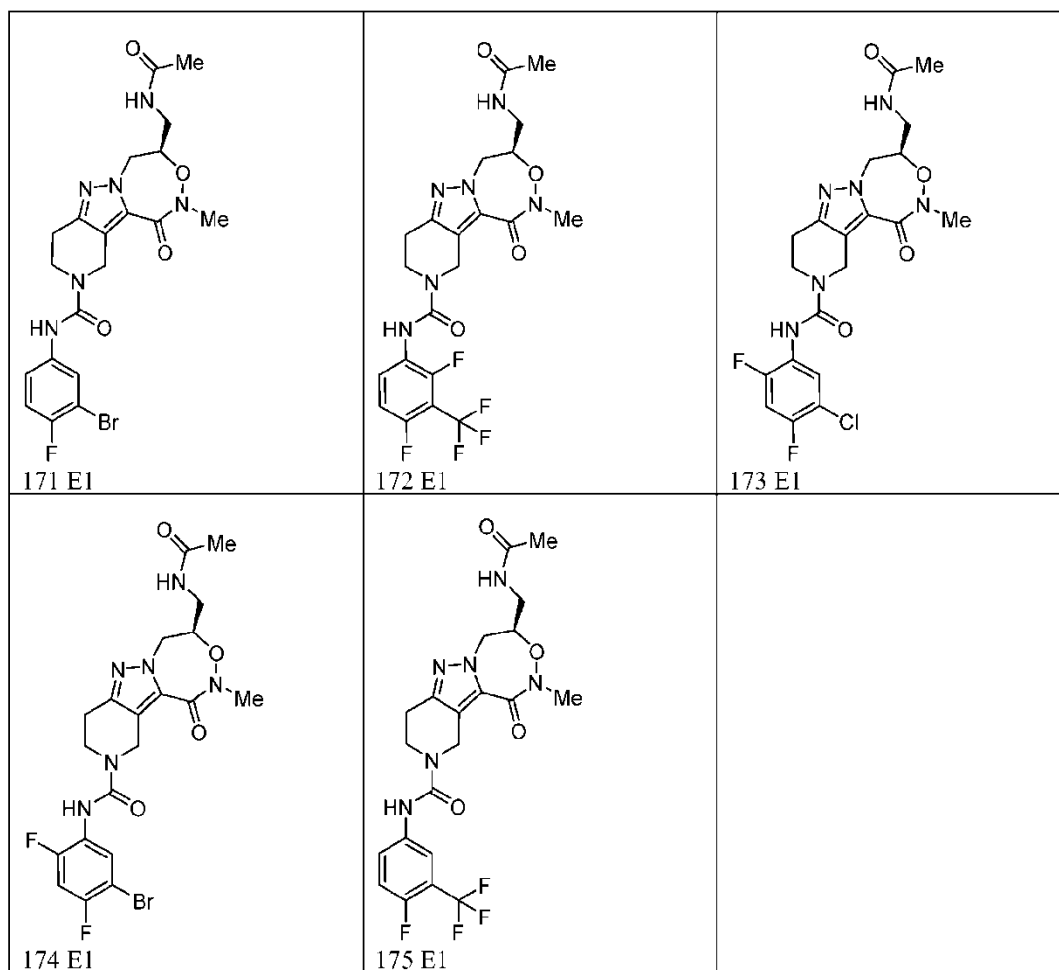
Etapa 3. N-[(2-metil-1-oxo-4,5,8,9,10,11-hexahidropirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepin-4-il)metil]acetamida. A una disolución de 4-(acetamidometil)-2-metil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxilato de terc-butilo (450,00 mg, 1,14 mmoles, 1,00 eq) en DCM (4,00 mL) se añadió TFA (3,08 g, 27,02 mmoles, 2,00 mL, 23,70 eq) a 0°C. La mezcla se agitó a 25°C durante 1 h. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (464,00 mg, 1,14 mmoles, 99,92% de rendimiento, TFA) como aceite amarillo, que se usó directamente para la siguiente etapa.

Etapa 4. (S*)-4-(acetamidometil)-N-(3-ciano-2,4-difluorofenil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida. A una disolución de (3R)-10-(2,2-difluoroetil)-3-metil-2,3,4,7,8,9-hexahidro-1H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-b][1,4]diazepin-11-ona (55,00 mg, 138,08 µmoles, 1,00 eq, TFA) y Et₃N (69,86 mg, 690,40 µmoles, 95,70 µL, 5,00 eq) en DCM (2,00 mL) se añadió N-(3-cloro-4-fluorofenil)carbamato de fenilo (36,68 mg, 138,08 µmoles, 1,00 eq), la mezcla se agitó a 25°C durante 16 h. La mezcla se ajustó a condición neutra (pH~6) con FA y se evaporó directamente para dar el residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (FA) para proporcionar el compuesto del título (31,70 mg, 69,33 µmoles, 50,21% de rendimiento, 99,7% de pureza) como sólido blanco. LCMS : 474 [M+1]. LCMS : 474 [M+1]. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ 8,28 (dt, J = 5,77, 9,10 Hz, 1 H), 6,96 - 7,07 (m, 1 H), 6,62 (d, J = 2,64 Hz, 1 H), 5,74 (s a, 1 H), 4,68 - 4,82 (m, 2 H), 4,59 - 4,66 (m, 1 H), 4,50 - 4,56 (m, 1 H), 4,36 - 4,57 (m, 1 H), 3,76 - 3,96 (m, 2 H), 3,42 - 3,59 (m, 2 H), 3,31 (s, 3 H), 2,81 - 2,92 (m, 2 H), 2,02 (s, 3 H).

*Estereoquímica pura pero desconocida.

Los compuestos 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174 y 175 se prepararon de una manera análoga al compuesto 167.





Compuesto 168_E1: (S*)-4-(acetamidometil)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

- 5 LCMS : 456 [M+1]. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ 7,77 (dd, *J* = 2,76, 5,40 Hz, 1 H), 7,59 (ddd, *J* = 2,82, 4,49, 9,13 Hz, 1 H), 7,10 - 7,19 (m, 1 H), 6,69 (s, 1 H), 5,75 (s a, 1 H), 4,68 - 4,78 (m, 2 H), 4,59 - 4,67 (m, 1 H), 4,36 - 4,57 (m, 2 H), 3,82 - 3,92 (m, 2 H), 3,43 - 3,58 (m, 2 H), 3,31 (s, 3 H), 2,82 - 2,91 (m, 2 H), 2,02 (s, 3 H).

*Estereoquímica pura pero desconocida.

Compuesto 169_E1: (S*)-4-(acetamidometil)-N-(3-cloro-2,4-difluorofenil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

- 10 LCMS: 483/485 [M+1]. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ 7,87 (dt, *J* = 5,58, 8,94 Hz, 1H), 6,90-7,02 (m, 1H), 6,56 (d, *J* = 2,76 Hz, 1H), 5,77 (s a, 1H), 4,68-4,81 (m, 2H), 4,62 (quin, *J* = 5,46 Hz, 1H), 4,35-4,56 (m, 2H), 3,76-3,95 (m, 2H), 3,42-3,57 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,79-2,92 (m, 2H), 2,01 (s, 3H).

*Estereoquímica pura pero desconocida.

- 15 Compuesto 170_E1: (S*)-4-(acetamidometil)-N-(3-bromo-2,4-difluorofenil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

LCMS : 527/529[M+1]. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ 7,94 (dt, *J* = 5,65, 8,97 Hz, 1 H), 6,94 (ddd, *J* = 2,07, 7,72, 9,41 Hz, 1 H), 6,56 (d, *J* = 3,01 Hz, 1 H), 5,73 (s a, 1 H), 4,70-4,80 (m, 2 H), 4,58 - 4,67 (m, 1 H), 4,34 - 4,57 (m, 2 H), 3,74 - 3,97 (m, 2 H), 3,43 - 3,60 (m, 2 H), 3,30 (s, 3 H), 2,81 - 2,93 (m, 2 H), 2,01 (s, 3 H).

*Estereoquímica pura pero desconocida.

- 20 Compuesto 171_E1: (S*)-4-(acetamidometil)-N-(3-bromo-4-fluorofenil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

LCMS : 509/511 [M+1]. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ 7,71 (dd, *J* = 2,64, 6,02 Hz, 1 H), 7,24 - 7,27 (m, 1 H), 7,00 - 7,10 (m, 1 H), 6,52 (s, 1 H), 5,75 (s a, 1 H), 4,67 - 4,78 (m, 2 H), 4,59 - 4,66 (m, 1 H), 4,35 - 4,57 (m, 2 H), 3,76 - 3,94 (m, 2 H), 3,44 - 3,61 (m, 2 H), 3,30 (s, 3 H), 2,80 - 2,91 (m, 2 H), 2,01 (s, 3 H).

*Estereoquímica pura pero desconocida.

- 5 Compuesto 172_E1: (S*)-4-(acetamidometil)-N-(2,4-difluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

LCMS : 517 [M+1]. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ 8,22 (dt, *J* = 5,40, 8,91 Hz, 1 H), 6,94 - 7,05 (m, 1 H), 6,64 (a d, *J* = 3,64 Hz, 1 H), 5,75 (s a, 1 H), 4,75 (d, *J* = 1,51 Hz, 2 H), 4,58 - 4,67 (m, 1 H), 4,35 - 4,57 (m, 2 H), 3,76 - 3,96 (m, 2 H), 3,42 - 3,60 (m, 2 H), 3,30 (s, 3 H), 2,81 - 2,95 (m, 2 H), 2,01 (s, 3 H).

- 10 *Estereoquímica pura pero desconocida.

Compuesto 173_E1: (S*)-4-(acetamidometil)-N-(5-cloro-2,4-difluorofenil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

- 15 LCMS : 483/485 [M+1]. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ 8,18 (t, *J* = 8,03 Hz, 1 H), 6,95 (dd, *J* = 8,47, 10,60 Hz, 1 H), 6,56 (d, *J* = 3,14 Hz, 1 H), 5,74 (s a, 1 H), 4,69 - 4,77 (m, 2 H), 4,59 - 4,66 (m, 1 H), 4,35 - 4,56 (m, 2 H), 3,74 - 3,96 (m, 2 H), 3,43 - 3,58 (m, 2 H), 3,30 (s, 3 H), 2,82 - 2,92 (m, 2 H), 2,01 (s, 3 H).

*Estereoquímica pura pero desconocida.

Compuesto 174_E1: (S*)-4-(acetamidometil)-N-(5-bromo-2,4-difluorofenil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

- 20 LCMS : 527/529 [M+1]. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ 8,27 - 8,36 (m, 1 H), 6,94 (dd, *J* = 7,91, 10,79 Hz, 1 H), 6,56 (a d, *J* = 3,14 Hz, 1 H), 5,76 (s a, 1 H), 4,73 (s, 2 H), 4,62 (quin, *J* = 5,43 Hz, 1 H), 4,35 - 4,56 (m, 2 H), 3,74 - 3,97 (m, 2 H), 3,42 - 3,57 (m, 2 H), 3,30 (s, 3 H), 2,80 - 2,93 (m, 2 H), 2,01 (s, 3 H).

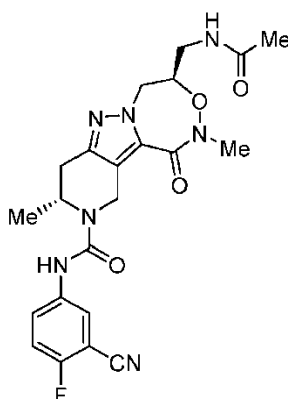
*Estereoquímica pura pero desconocida.

Compuesto 175_E1: (S*)-4-(acetamidometil)-N-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

- 25 LCMS : 499 [M+1]. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ 7,67 (dd, *J* = 2,76, 6,02 Hz, 1 H), 7,54 - 7,62 (m, 1 H), 7,13 (t, *J* = 9,41 Hz, 1 H), 6,66 (s, 1 H), 5,76 (s a, 1 H), 4,70 - 4,78 (m, 2 H), 4,58 - 4,68 (m, 1 H), 4,36 - 4,57 (m, 2 H), 3,79 - 3,94 (m, 2 H), 3,45 - 3,57 (m, 2 H), 3,30 (s, 3 H), 2,80 - 2,92 (m, 2 H), 2,01 (s, 3 H).

*Estereoquímica pura pero desconocida.

- 30 Compuesto 176_D1: (4S*,9R)-4-(acetamidometil)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.



- 35 Etapa 1. (9R)-4-(aminometil)-2,9-dimetil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahydro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxilato de terc-butilo. Una mezcla de (9R)-4-(azidometil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxilato de terc-butilo (intermedio 29, 1,06 g, 2,71 mmoles, 1,00 eq), PPh₃ (1,42 g, 5,42 mmoles, 2,00 eq) en THF (12,00 mL) y H₂O (2,00 mL) se desgasificó y se purgó con N₂ por 3 veces, y después la mezcla se agitó a 30°C durante 16 horas en atmósfera de N₂. LCMS mostró que el material de partida se consumió completamente, el producto deseado fue principal. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo = 100/1 a 0:1) para

dar el compuesto del título (827,00 mg, 2,20 mmoles, 81,00% de rendimiento, 97% de pureza) como un sólido blanco. LCMS: 366 [M+1]

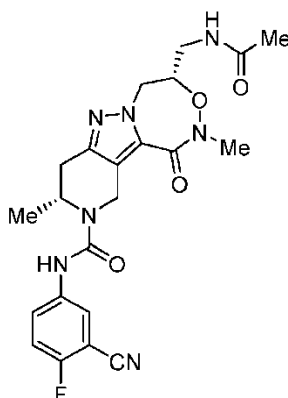
Etapa 2. Preparación de (9R)-4-(acetamidometil)-2,9-dimetil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahydro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxilato de terc-butilo. Una mezcla de (9R)-4-(aminometil)-2,9-dimetil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahydro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxilato de terc-butilo (250,00 mg, 684,13 μ moles, 1,00 eq), TEA (346,13 mg, 3,42 mmoles, 474,16 μ L, 5,00 eq) en DCM (5,00 mL) se añadió Ac_2O (279,37 mg, 2,74 mmoles, 256,30 μ L, 4,00 eq) en gotas a 0°C en N_2 , y después la mezcla se agitó a 30°C durante 2 horas en atmósfera de N_2 . LCMS mostró que el material de partida se consumió completamente, el producto deseado fue principal. La mezcla se vertió en agua (10 mL) y se agitó a 5 min. La fase acuosa se extrajo con DCM (5 mL*3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (270,00 mg, en bruto) como un sólido blanco. LCMS: 408 [M+1].

Etapa 3. (4S*,9R)-4-(acetamidometil)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida. A una disolución de (9R)-4-(acetamidometil)-2,9-dimetil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahydro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxilato de terc-butilo (140,00 mg, 343,59 μ moles, 1,00 eq) en DCM (2,00 mL) se añadió TFA (1,54 g, 13,51 mmoles, 1,00 mL, 39,31 eq) y después la mezcla se agitó a 30°C durante 1 hora. TLC mostró que el material de partida se consumió completamente y se formó un nuevo punto. La mezcla se concentró al vacío para dar N-[(9R)-2,9-dimetil-1-oxo-4,5,8,9,10,11-hexahidropirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepin-4-il]metil]acetamida (144,78 mg, 343,59 μ moles, 100,00% de rendimiento, TFA) como un aceite amarillo, que se usó directamente para la siguiente etapa.

Etapa 4. (4S*,9R)-4-(acetamidometil)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida. Una mezcla de N-[(9R)-2,9-dimetil-1-oxo-4,5,8,9,10,11-hexahidropirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepin-4-il]metil]acetamida (70,00 mg, 166,12 μ moles, 1,00 eq, TFA), N-(3-ciano-4-fluoro-fenil)carbamatato de fenilo (42,57 mg, 166,12 μ moles, 1,00 eq), TEA (50,43 mg, 498,36 μ moles, 69,08 μ L, 3,00 eq) en DCM (3,00 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 por 3 veces, y después la mezcla se agitó a 30°C durante 16 horas en atmósfera de N_2 . LCMS mostró que el material de partida se consumió completamente, el producto deseado fue principal. La mezcla se vertió en agua (10 mL) y se agitó a 5 min. La fase acuosa se extrajo con DCM (5 mL*3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (FA) para dar el compuesto del título (30,00 mg, 61,98 μ moles, 37,31% de rendimiento, 97% de pureza) como un sólido blanco. LCMS: 470 [M+1] ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ 8,04 (s, 1 H), 7,77 (dd, J = 2,76, 5,40 Hz, 1 H), 7,56 - 7,63 (m, 1 H), 7,14 (s, 1 H), 6,67 (s, 1 H), 5,74 - 5,86 (m, 1 H), 5,06 - 5,22 (m, 1 H), 4,77 - 4,87 (m, 1 H), 4,62 - 4,70 (m, 1 H), 4,49 - 4,59 (m, 2 H), 4,39 - 4,47 (m, 1 H), 3,50 (s, 2 H), 3,31 (s, 3 H), 2,97 - 3,07 (m, 1 H), 2,66 - 2,75 (m, 1 H), 2,01 (s, 3 H), 1,20 (d, J = 7,03 Hz, 3 H).

*Estereoquímica pura pero desconocida.

Compuesto 176_D2: (4R*,9R)-4-(acetamidometil)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

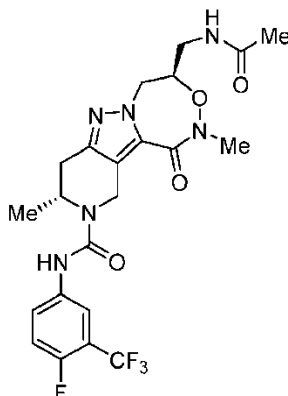


LCMS: 470 [M+1]. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ = 7,78 (dd, J = 2,69, 5,26 Hz, 1 H), 7,56 - 7,66 (m, 1 H), 7,14 (t, J = 8,74 Hz, 1 H), 6,78 (s a, 1 H), 5,80 (s a, 1 H), 5,14 (m, J = 6,48 Hz, 1 H), 4,90 (d, J = 15,65 Hz, 1 H), 4,63 (c, J = 5,47 Hz, 1 H), 4,51 - 4,58 (m, 1 H), 4,37-4,46 (m, 2 H), 3,50 - 3,57 (m, 2 H), 3,31 (s, 3 H), 3,04 (dd, J = 5,87, 15,77 Hz, 1 H), 2,68 (d, J = 15,65 Hz, 1 H), 2,02 (s, 3 H), 1,18 (d, J = 6,97 Hz, 3 H).

*Estereoquímica pura pero desconocida.

El compuesto 177 se preparó de una manera análoga a 176.

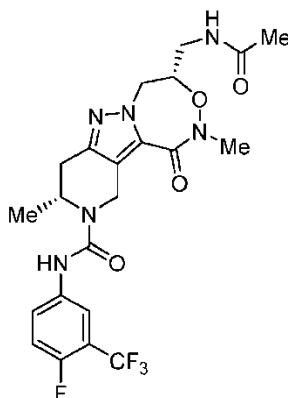
Compuesto 177_D1: (4S*,9R)-4-(acetamidometil)-N-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.



LCMS: 513 [M+1]. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ 7,64 - 7,73 (m, 1 H), 7,56 - 7,62 (m, 1 H), 7,10 - 7,17 (m, 1 H), 6,55 - 6,65 (m, 1 H), 5,69 - 5,83 (m, 1 H), 5,05 - 5,22 (m, 1 H), 4,78 - 4,88 (m, 1 H), 4,62 - 4,69 (m, 1 H), 4,55 (s, 2 H), 4,39 - 4,46 (m, 1 H), 3,51 (a d, J= 4,77 Hz, 2 H), 3,31 (s, 3 H), 3,01 (s, 1 H), 2,70 (d, J= 15,69 Hz, 1 H), 1,97 - 2,05 (m, 3 H), 1,20 (d, J= 6,90 Hz, 3 H).

*Estereoquímica pura pero desconocida.

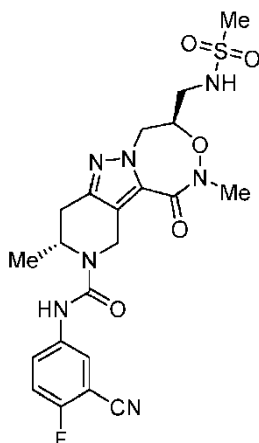
Compuesto 177_D2: (4R*,9R)-4-(acetamidometil)-N-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.



LCMS: 513 [M+1]. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ = 7,69 (dd, J = 2,69, 6,11 Hz, 1 H), 7,57 - 7,63 (m, 1 H), 7,13 (t, J = 9,35 Hz, 1 H), 6,68 (s a, 1 H), 5,79 (s a, 1 H), 5,15 (m, J = 6,42 Hz, 1 H), 4,91 (d, J = 15,53 Hz, 1 H), 4,59 - 4,67 (m, 1 H), 4,51 - 4,58 (m, 1 H), 4,36 - 4,48 (m, 2 H), 3,47 - 3,60 (m, 2 H), 3,31 (s, 3 H), 3,04 (dd, J = 5,87, 16,02 Hz, 1 H), 2,67 (d, J = 16,02 Hz, 1 H), 2,02 (s, 3 H), 1,18 (d, J = 6,85 Hz, 3 H).

*Estereoquímica pura pero desconocida.

Compuesto 178_D1: (4S*,9R)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-2,9-dimetil-4-(mtilsulfonamidometil)-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.



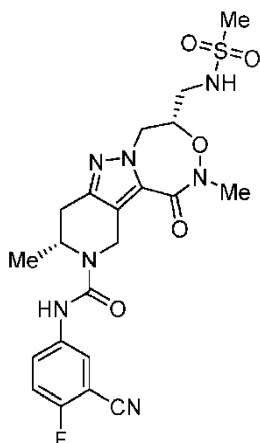
Etapa 1. Preparación de (9R)-4-(metanosulfonamidometil)-2,9-dimetil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahydro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxilato de terc-butilo. Una mezcla de (9R)-4-(aminometil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxilato de terc-butilo (intermedio 30, 250,00 mg, 684,13 μ moles, 1,00 eq), TEA (138,45 mg, 1,37 mmoles, 189,66 μ L, 2,00 eq) en DCM (5,00 mL) se añadió MsCl (117,55 mg, 1,03 mmoles, 79,43 μ L, 1,50 eq) en gotas a 0°C en N₂, y después la mezcla se agitó a 30°C durante 2 horas en atmósfera de N₂. LCMS mostró que el material de partida se consumió completamente, el producto deseado fue principal. La mezcla se vertió en hielo-agua (10 mL) y se agitó a 5 min. La fase acuosa se extrajo con DCM (5 mL*2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa (PE/EA = 0/1) para dar el compuesto de título (218,00 mg, 471,86 μ moles, 68,97% de rendimiento, 96% de pureza) como un sólido blanco. LCMS: 444 [M+1]

Etapa 2. (4S*,9R)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-2,9-dimetil-4-(metilsulfonamidometil)-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida. Una mezcla de (9R)-4-(metanosulfonamidometil)-2,9-dimetil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahydro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxilato de terc-butilo (109,00 mg, 245,76 μ moles, 1,00 eq) en DCM (3,00 mL) se añadió TFA (2,31 g, 20,26 mmoles, 1,50 mL, 82,44 eq), y después la mezcla se agitó a 30°C durante 1 hora. TLC mostró que el material de partida se consumió completamente, un nuevo punto apareció. La mezcla se concentró al vacío para dar N-[(9R)-2,9-dimetil-oxo-4,5,8,9,10,11-hexahidropirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepin-4-il]metil]metanosulfonamida (112,40 mg, 245,73 μ moles, 99,99% de rendimiento, TFA) como un aceite amarillo, que se usó directamente para la siguiente etapa.

Etapa 3. (4S*,9R)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-2,9-dimetil-4-(metilsulfonamidometil)-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida. Una mezcla de N-[(9R)-2,9-dimetil-1-oxo-4,5,8,9,10,11-hexahidropirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepin-4-il]metil]metanosulfonamida (56,00 mg, 122,43 μ moles, 1,00 eq, TFA), N-(3-ciano-4-fluoro-fenil)carbamato de fenilo (31,37 mg, 122,43 μ moles, 1,00 eq), TEA (24,78 mg, 244,86 μ moles, 33,95 μ L, 2,00 eq) en DCM (3,00 mL) se desgasificó y se purgó con N₂ por 3 veces, y después la mezcla se agitó a 30°C durante 16 horas en atmósfera de N₂. LCMS mostró que el material de partida se consumió completamente, el producto deseado fue principal. La mezcla se vertió en agua (10 mL) y se agitó a 5 min. La fase acuosa se extrajo con DCM (5 mL*3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (FA) para dar el compuesto del título (33,30 mg, 65,87 μ moles, 53,80% de rendimiento, 100% de pureza) como un sólido blanco. LCMS: 506 [M+1] ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ 7,75 - 7,81 (m, 1H), 7,56 - 7,65 (m, 1H), 7,11 - 7,19 (m, 1H), 6,68 - 6,77 (m, 1H), 5,05 - 5,15 (m, 1H), 4,84 - 4,97 (m, 1H), 4,67 - 4,82 (m, 2H), 4,55 (a d, J = 17,85 Hz, 3H), 3,31 (s, 5H), 3,01 (s, 4H), 2,64-2,73 (m, 1H), 1,19 (d, J = 6,85 Hz, 3H).

*Estereoquímica pura pero desconocida.

Compuesto 178_D2: (4R*,9R)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-2,9-dimetil-4-(metilsulfonamidometil)-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

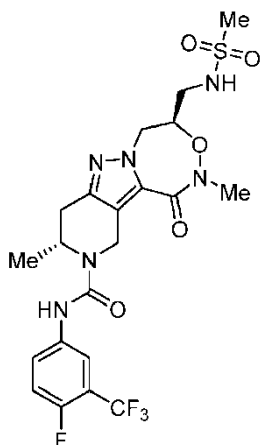


LCMS: 506 [M+1]. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORM- d) δ 7,80 (dd, $J = 2,76, 5,52$ Hz, 1 H), 7,58 - 7,67 (m, 1 H), 7,15 (t, $J = 8,72$ Hz, 1 H), 6,78 (s, 1 H), 5,16 (a t, $J = 6,40$ Hz, 1 H), 4,91 (s, 2 H), 4,55 - 4,74 (m, 2 H), 4,36 - 4,50 (m, 2 H), 3,36 - 3,43 (m, 2 H), 3,33 (s, 3 H), 2,97 - 3,11 (m, 4 H), 2,69 (d, $J = 15,94$ Hz, 1 H), 1,20 (d, $J = 7,03$ Hz, 3H).

5 *Estereoquímica pura pero desconocida.

El compuesto 179 se preparó de una manera análoga al compuesto 178.

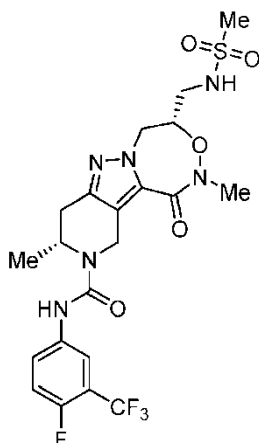
Compuesto 179_D1: (4S*,9R)-N-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2,9-dimetil-4-(metilsulfonamidometil)-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.



10 LCMS: 549 [M+1]. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORM- d) δ 7,65 - 7,71 (m, 1 H), 7,56 - 7,62 (m, 1 H), 7,14 (s, 1 H), 6,60 (s, 1 H), 5,06 - 5,18 (m, 1 H), 4,76 - 4,87 (m, 2 H), 4,66 - 4,75 (m, 1 H), 4,49 - 4,63 (m, 2 H), 4,44 (d, $J = 3,42$ Hz, 1 H), 3,28 - 3,42 (m, 5 H), 3,00 (s, 4 H), 2,65 - 2,74 (m, 1 H), 1,20 (d, $J = 6,97$ Hz, 3 H).

*Estereoquímica pura pero desconocida.

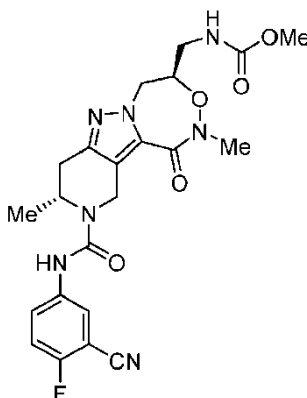
15 Compuesto 179_D2: (4R*,9R)-N-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2,9-dimetil-4-(metilsulfonamidometil)-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.



LCMS: 549 [M+1]. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORM- d) δ 7,70 (dd, $J = 2,70, 6,21$ Hz, 1 H), 7,60 (s a, 1 H), 7,15 (s, 1 H), 6,69 (s, 1 H), 5,17 (s, 1 H), 4,93 (d, $J = 15,69$ Hz, 1 H), 4,86 (s, 1 H), 4,56 - 4,74 (m, 2 H), 4,34 - 4,50 (m, 2 H), 3,36 - 3,44 (m, 2 H), 3,33 (s, 3 H), 3,01 - 3,10 (m, 4 H), 2,69 (d, $J = 15,81$ Hz, 1 H), 1,19 (d, $J = 6,90$ Hz, 3 H).

5 *Estereoquímica pura pero desconocida.

Compuesto 180_D1: (((4S*,9R)-10-((3-ciano-4-fluorofenil)carbamoil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,2,4,5,8,9,10,11-octahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepin-4-il)metil)carbamato de metilo.



10 Etapa 1. (9R)-4-[(metoxicarbonilamino)metil]-2,9-dimetil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxilato de terc-butilo. Una mezcla de (9R)-4-(aminometil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxilato de terc-butilo (intermedio 30, 250,00 mg, 684,13 μmoles , 1,00 eq), TEA (346,14 mg, 3,42 mmoles , 474,16 μL , 5,00 eq) en DCM (5,00 mL) se añadió cloroformiato de metilo (258,60 mg, 2,74 mmoles , 211,97 μL , 4,00 eq) en gotas a 0°C en N_2 , y después la mezcla se agitó a 30°C durante 2 horas en atmósfera de N_2 . LCMS mostró que el material de partida se consumió completamente, el producto deseado fue principal. La mezcla se vertió en hielo-agua (10 mL) y se agitó a 5 min. La fase acuosa se extrajo con DCM (5 mL*2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa para dar el compuesto del título (180,00 mg, 412,32 μmoles , 60,27% de rendimiento, 97% de pureza) como un sólido blanco. LCMS: 424 [M+1].

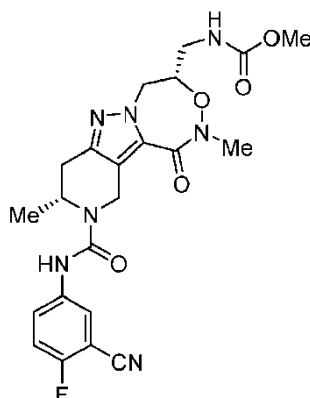
20 Etapa 2. N-[[[(9R)-10-((3-ciano-4-fluoro-fenil)carbamoil)-2,9-dimetil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepin-4-il)metil]carbamato de metilo. A una mezcla de (9R)-4-[(metoxicarbonilamino)metil]-2,9-dimetil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxilato de terc-butilo (90,00 mg, 212,53 μmoles , 1,00 eq) en DCM (2,00 mL) se añadió TFA (1,54 g, 13,51 mmoles , 1,00 mL, 63,55 eq) y después la mezcla se agitó a 30°C durante 1 hora. TLC mostró que el material de partida se consumió completamente, un nuevo punto apareció. La mezcla se concentró al vacío para dar N-[[[(9R)-2,9-dimetil-1-oxo-4,5,8,9,10,11-hexahidropirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepin-4-il)metil]carbamato de metilo (92,95 mg, 212,52 μmoles , 100,00% de rendimiento, TFA) como un aceite amarillo, que se usó directamente para la siguiente etapa.

30 Etapa 3. (((4S*,9R)-10-((3-ciano-4-fluorofenil)carbamoil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,2,4,5,8,9,10,11-octahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepin-4-il)metil)carbamato de metilo. Una mezcla de N-[[[(9R)-2,9-dimetil-1-oxo-4,5,8,9,10,11-hexahidropirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepin-4-il)metil]carbamato de metilo (46,00 mg, 105,17 μmoles , 1,00 eq, TFA), N-(3-ciano-4-fluoro-fenil)carbamato de fenilo (26,95 mg, 105,17 μmoles , 1,00 eq),

TEA (21,28 mg, 210,34 μ moles, 29,15 μ L, 2,00 eq) en DCM (3,00 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 por 3 veces, y después la mezcla se agitó a 30°C durante 16 horas en atmósfera de N_2 . LCMS mostró que el material de partida se consumió completamente, el producto deseado fue principal. La mezcla se vertió en agua (10 mL) y se agitó a 5 min. La fase acuosa se extrajo con DCM (5 mL*3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (FA) para dar el compuesto del título (36,40 mg, 74,23 μ moles, 70,58% de rendimiento, 99% de pureza) como un sólido blanco. LCMS: 486 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ 7,78 (dd, J = 2,81, 5,38 Hz, 1 H), 7,55 - 7,62 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,08 - 5,20 (m, 1 H), 4,92 - 5,02 (m, 1 H), 4,79 (s, 1 H), 4,37 - 4,66 (m, 4 H), 3,72 (s, 3 H), 3,44 (a d, J = 5,38 Hz, 2 H), 3,31 (s, 3 H), 2,98 - 3,07 (m, 1 H), 2,66 - 2,74 (m, 1H), 1,19 (d, J = 6,97 Hz, 3 H).

10 *Estereoquímica pura pero desconocida.

Compuesto 180_D2: (((4R*,9R)-10-((3-ciano-4-fluorofenil)-carbamoil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,2,4,5,8,9,10,11-octahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepin-4-il)metil)carbamato de metilo.

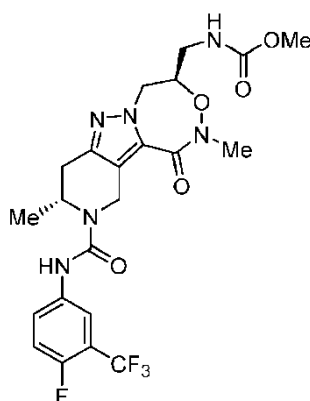


15 LCMS: 486 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ 7,80 (dd, J = 2,82, 5,46 Hz, 1 H), 7,58 - 7,67 (m, 1 H), 7,16 (t, J = 8,66 Hz, 1 H), 6,70 (s, 1 H), 5,16 (a t, J = 6,40 Hz, 1 H), 5,00 (s a, 1H), 4,90 (d, J = 15,56 Hz, 1H), 4,52 - 4,68 (m, 2 H), 4,46 (a d, J = 15,69 Hz, 2H), 3,73 (s, 3 H), 3,42 - 3,57 (m, 2 H), 3,33 (s, 3 H), 3,00 - 3,10 (m, 1H), 2,70 (d, J = 15,94 Hz, 1H), 1,20 (d, J = 6,90 Hz, 3 H).

*Estereoquímica pura pero desconocida.

El compuesto 181 se preparó de una manera análoga al compuesto 180.

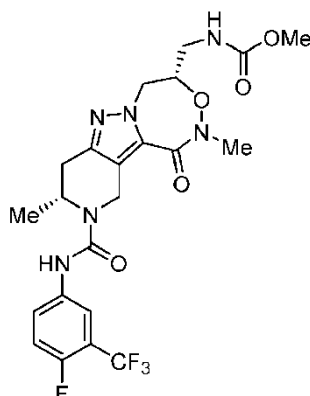
20 Compuesto 181_D1: (((4S*,9R)-10-((4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)carbamoil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,2,4,5,8,9,10,11-octahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepin-4-il)metil)carbamato de metilo.



25 LCMS: 529 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ 7,68 (s a, 1 H), 7,56 - 7,62 (m, 1 H), 7,14 (s, 1 H), 6,56 (s, 1 H), 5,08 - 5,22 (m, 1 H), 4,92 - 5,02 (m, 1 H), 4,82 (d, J = 15,65 Hz, 1 H), 4,55 (s, 4 H), 3,72 (s, 3 H), 3,36 - 3,52 (m, 2 H), 3,31 (s, 3 H), 2,98 - 3,08 (m, 1H), 2,69 (d, J = 15,89 Hz, 1 H), 1,19 (d, J = 6,97 Hz, 3 H).

*Estereoquímica pura pero desconocida.

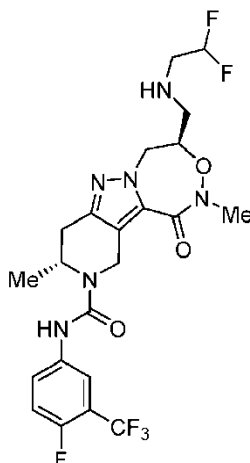
Compuesto 181_D2: (((4R*,9R)-10-((4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)carbamoil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,2,4,5,8,9,10,11-octahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepin-4-il)metil)carbamato de metilo.



LCMS: 529 [M+1]. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ 7,70 (dd, *J* = 2,70, 6,21 Hz, 1 H), 7,58 - 7,65 (m, 1 H), 7,15 (s, 1 H), 6,63 (s, 1 H), 5,11 - 5,23 (m, 1 H), 4,95 - 5,04 (m, 1 H), 4,91 (d, *J* = 15,56 Hz, 1 H), 4,58 (a d, *J* = 13,68 Hz, 2 H), 4,47 (a d, *J* = 15,56 Hz, 2 H), 3,73 (s, 3 H), 3,48 (a d, *J* = 5,27 Hz, 2 H), 3,33 (s, 3 H), 3,01 - 3,11 (m, 1 H), 2,70 (d, *J* = 15,69 Hz, 1 H), 1,19 (d, *J* = 6,90 Hz, 3 H).

*Estereoquímica pura pero desconocida.

Compuesto 182_D1: (4S*,9R)-4-(((2,2-difluoroetil)amino)metil)-N-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.



Etapa 1. (9R)-2,9-dimetil-4-(metilsulfoniloximetil)-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxilato de terc-butilo. Una mezcla de (9R)-4-(hidroximetil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxilato de terc-butilo (intermedio 18, 3,00 g, 8,19 mmoles, 1,00 eq), TEA (4,14 g, 40,95 mmoles, 5,67 mL, 5,00 eq) en DCM (40,00 mL) se añadió MsCl (3,75 g, 32,76 mmoles, 2,53 mL, 4,00 eq) en gotas a 0°C en N₂, y después la mezcla se agitó a 30°C durante 3 horas en atmósfera de N₂. TLC mostró que el material de partida se consumió completamente, un nuevo punto apareció. La mezcla se vertió en hielo-agua (50 mL) y se agitó a 5 min. La fase acuosa se extrajo con DCM (40 mL*2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo = 100/1 a 1:2) para dar el compuesto del título (3,40 g, 7,34 mmoles, 89,66% de rendimiento, 96% de pureza) como un sólido blanco. LCMS: 445 [M+1].

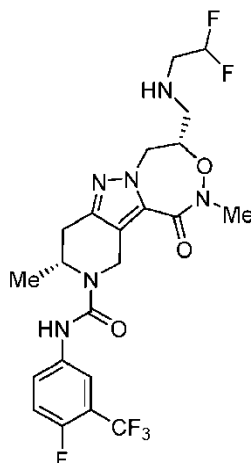
Etapa 2. (9R)-4-((2,2-difluoroetil)amino)metil-2,9-dimetil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxilato de terc-butilo. A una disolución de (9R)-2,9-dimetil-4-(metilsulfoniloximetil)-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxilato de terc-butilo (1,10 g, 2,47 mmoles, 1,00 eq) en DMSO (12,00 mL) se añadió 2,2-difluoroetanamina (12,01 g, 148,20 mmoles, 60,00 eq), la mezcla se agitó a 90°C durante 72 h. LCMS mostró que el reactivo permaneció. La mezcla se agitó a 90°C durante 24 h. La mezcla se diluyó con H₂O 30 mL y se extrajo con EtOAc (30 mL*2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL*3), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo fue purificación por cromatografía en columna (PE:EtOAc = 1:2) para proporcionar el compuesto del título (510,00 mg, 1,01 mmoles, 40,87% de rendimiento, 85% de pureza) como aceite amarillo.

Etapa 3. (9R)-4-[(2,2-difluoroetilamino)metil]-2,9-dimetil-4,5,8,9,10,11-hexahidropirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepin-1-ona. A una disolución de (9R)-4-[(2,2-difluoroetilamino)metil]-2,9-dimetil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahydro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxilato de terc-butilo (220,00 mg, 512,27 μ moles, 1,00 eq) en DCM (8,00 mL) se añadió TFA (3,08 g, 27,01 mmoles, 2,00 mL, 52,73 eq), la mezcla de reacción se agitó a 25°C durante una hora. TLC indicó que el material de partida se consumió completamente. Se eliminó el disolvente en un evaporador rotatorio para dar el compuesto de título (220,00 mg, en bruto, TFA) como aceite amarillo, usado en la siguiente etapa directamente sin purificación.

Etapa 3. (4S*,9R)-4-(((2,2-difluoroetil)amino)metil)-N-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4'3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida. A una mezcla de (9R)-4-[(2,2-difluoroetilamino)metil]-2,9-dimetil-4,5,8,9,10,11-hexahidropirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepin-1-ona (55,00 mg, 124,05 μ moles, 1,00 eq, TFA) en DCM (2,00 mL) se añadió TEA (50,21 mg, 496,20 μ moles, 68,78 μ L, 4,00 eq), seguido por N-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]carbamato de fenilo (37,12 mg, 124,05 μ moles, 1,00 eq), la mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 4 horas. Varios picos nuevos se mostraron en LCMS y se detectó el 40% de compuesto deseado. Se eliminó el disolvente en un evaporador rotatorio. El residuo se purificó por HPLC preparativa (HCl) para dar el compuesto del título (15,00 mg, 27,22 μ moles, 21,95% de rendimiento, 97% de pureza) como sólido blanco. LCMS : 571 [M+1]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,03-9,10 (m, 1H), 9,06 (s, 1H), 7,88-7,96 (m, 1H), 7,75-7,84 (m, 1H), 7,41 (d, *J* = 9,91 Hz, 1H), 6,23-6,62 (m, 1H), 4,94-5,10 (m, 2H), 4,82-4,93 (m, 1H), 4,70 (dd, *J* = 6,09, 14,87 Hz, 1H), 4,44 (dd, *J* = 4,45, 14,87 Hz, 1H), 4,18 (d, *J* = 17,19 Hz, 1H), 3,47-3,62 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,14-3,24 (m, 2H), 2,86-2,96 (m, 1H), 2,57-2,69 (m, 2H), 2,30-2,36 (m, 1H), 1,11 (d, *J* = 6,90 Hz, 3H).

*Estereoquímica pura pero desconocida.

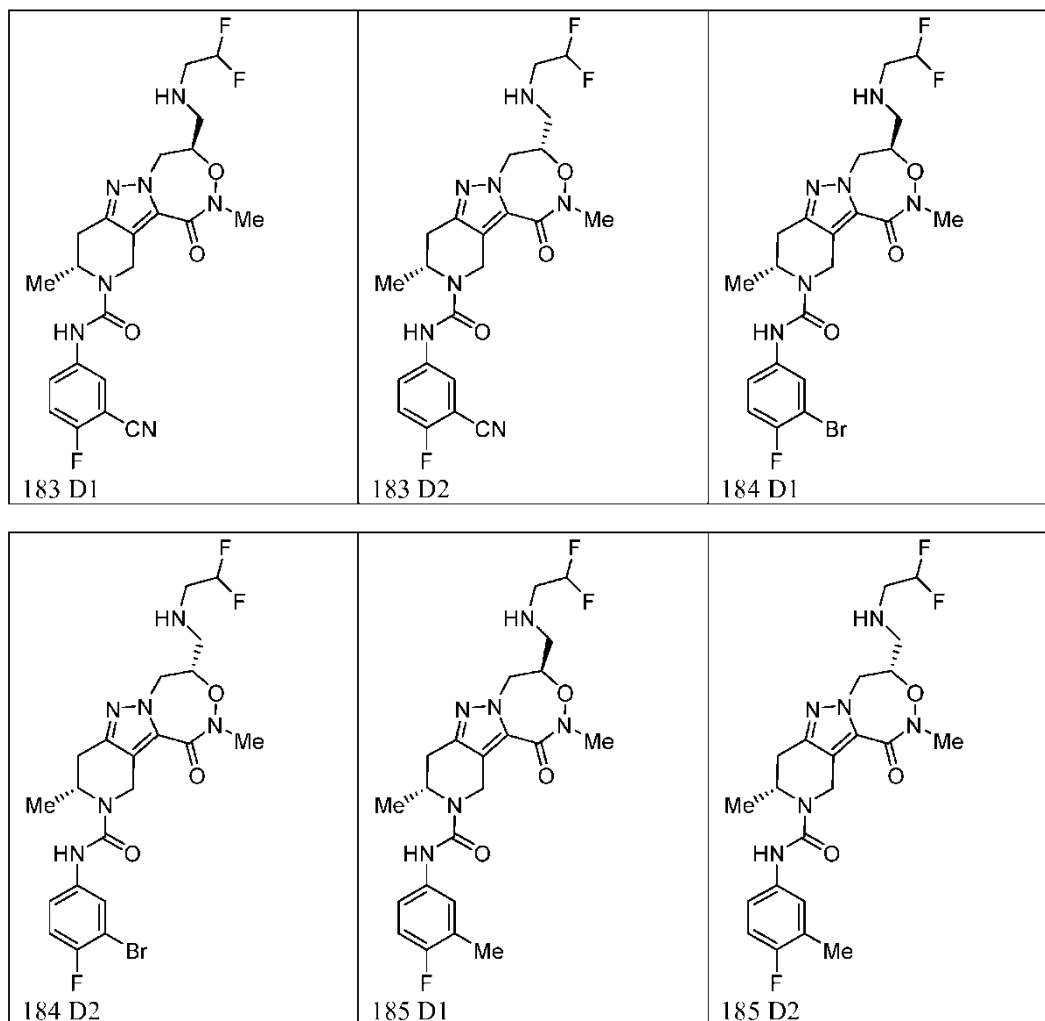
Compuesto 182_D2: (4R*,9R)-4-(((2,2-difluoroetil)amino)metil)-N-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.



LCMS : 535 [M+1]. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ = 7,78 (dd, *J* = 2,57, 6,34 Hz, 1 H), 7,62 - 7,68 (m, 1 H), 7,24 (t, *J* = 9,66 Hz, 1 H), 6,19 - 6,50 (m, 1 H), 5,13 (d, *J* = 16,81 Hz, 1 H), 4,95 (a d, *J* = 6,78 Hz, 2 H), 4,74 (dd, *J* = 6,02, 14,93 Hz, 1 H), 4,46 (dd, *J* = 3,83, 15,00 Hz, 1 H), 4,31 (d, *J* = 16,81 Hz, 1 H), 3,67 (dt, *J* = 2,89, 15,50 Hz, 2 H), 3,55 (dd, *J* = 2,64, 13,68 Hz, 1 H), 3,38 - 3,44 (m, 1 H), 3,36 (s, 3 H), 3,05 (dd, *J* = 5,90, 16,06 Hz, 1 H), 2,68 (d, *J* = 15,94 Hz, 1 H), 1,19 (d, *J* = 6,90 Hz, 3 H).

*Estereoquímica pura pero desconocida.

Los compuestos 183, 184 y 185 se prepararon de una manera análoga al compuesto 182.



Compuesto 183_D1: (4S*,9R)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-4-(((2,2-difluoroetil)amino)metil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)carboxamida.

- 5 LCMS : 528 [M+1]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,08 (s, 1H), 7,91-7,98 (m, 1H), 7,76-7,84 (m, 1H), 7,43 (t, J = 9,10 Hz, 1H), 6,24-6,62 (m, 1H), 5,02 (a d, J = 17,19 Hz, 2H), 4,82-4,92 (m, 1H), 4,68 (a d, J = 5,90 Hz, 1H), 4,40-4,49 (m, 1H), 4,18 (a d, J = 17,32 Hz, 1H), 3,50-3,64 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,13-3,24 (m, 2H), 2,85-2,95 (m, 1H), 2,58-2,69 (m, 2H), 2,31-2,34 (m, 1H), 1,07-1,15 (m, 3H).

*Estereoquímica pura pero desconocida.

- 10 Compuesto 183_D2: (4R*,9R)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-4-(((2,2-difluoroetil)amino)metil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

- 15 LCMS : 492 [M+1]. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ = 7,79 (dd, J = 2,76, 5,40 Hz, 1 H), 7,60 (ddd, J = 2,82, 4,52, 9,10 Hz, 1 H), 7,14 (t, J = 8,72 Hz, 1 H), 6,74 (s, 1 H), 5,69 - 6,02 (m, 1 H), 5,10 - 5,20 (m, 1 H), 4,89 (d, J = 15,56 Hz, 1 H), 4,51 - 4,60 (m, 2 H), 4,35 - 4,48 (m, 2 H), 3,32 (s, 3 H), 2,98 - 3,11 (m, 4 H), 2,87 (dd, J = 4,45, 12,99 Hz, 1 H), 2,69 (d, J = 16,19 Hz, 1 H), 1,19 (d, J = 6,90 Hz, 3 H)

*Estereoquímica pura pero desconocida.

Compuesto 184_D1: (4S*,9R)-N-(3-bromo-4-fluorofenil)-4-(((2,2-difluoroetil)amino)metil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

- 20 LCMS : 581 [M+1]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,89 (s, 1H), 7,85 (dd, J = 2,64, 6,40 Hz, 1H), 7,42-7,50 (m, 1H), 7,26 (t, J = 8,85 Hz, 1H), 6,23-6,61 (m, 1H), 5,01 (a d, J = 17,07 Hz, 2H), 4,81-4,90 (m, 1H), 4,68 (a d, J = 6,15 Hz, 1H), 4,46 (a d, J = 4,27 Hz, 1H), 4,16 (d, J = 17,19 Hz, 1H), 3,56 (s a, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,17-3,23 (m, 2H), 2,85-2,95 (m, 1H), 2,65-2,70 (m, 1H), 2,56-2,63 (m, 1H), 2,28-2,36 (m, 1H), 1,10 (d, J = 6,78 Hz, 3H)

*Estereoquímica pura pero desconocida.

Compuesto 184_D2: (4R*,9R)-N-(3-bromo-4-fluorofenil)-4-(((2,2-difluoroetil)amino)metil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

5 LCMS : 545/547 [M+1]. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ = 7,73 (dd, J = 2,57, 6,09 Hz, 1 H), 7,29 (a d, J = 3,01 Hz, 1 H), 7,05 (t, J = 8,53 Hz, 1 H), 6,57 (s a, 1 H), 5,69 - 6,02 (m, 1 H), 5,09 - 5,20 (m, 1 H), 4,87 (d, J = 15,56 Hz, 1 H), 4,31 - 4,62 (m, 4 H), 3,32 (s, 3 H), 2,96 - 3,13 (m, 4 H), 2,86 (dd, J = 4,33, 12,99 Hz, 1 H), 2,68 (d, J = 15,81 Hz, 1 H), 1,18 (d, J = 6,90 Hz, 3 H)

*Estereoquímica pura pero desconocida.

10 Compuesto 185_D1: (4S*,9R)-4-(((2,2-difluoroetil)amino)metil)-N-(4-fluoro-3-metilfenil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

LCMS : 517 [M+1]. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 7,18-7,24 (m, 1H), 7,13 (a d, J = 4,40 Hz, 1H), 6,93 (t, J = 9,11 Hz, 1H), 6,32 (s, 1H), 4,95-5,05 (m, 2H), 4,90-4,93 (m, 2H), 4,70-4,80 (m, 1H), 4,31-4,52 (m, 2H), 3,50-3,70 (m, 3H), 3,35 (s, 3H), 2,94-3,06 (m, 1H), 2,59-2,76 (m, 1H), 2,23 (d, J = 1,83 Hz, 3H), 1,22 (d, J = 6,85 Hz, 3H)

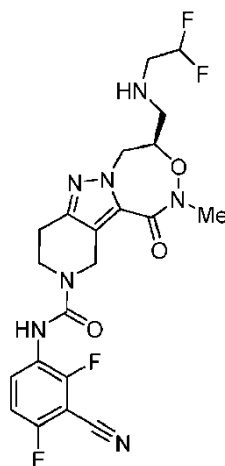
*Estereoquímica pura pero desconocida.

15 Compuesto 185_D2: (4R*,9R)-4-(((2,2-difluoroetil)amino)metil)-N-(4-fluoro-3-metilfenil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

20 LCMS : 481 [M+1]. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ = 7,26 (s a, 1 H), 7,09 - 7,15 (m, 1 H), 6,93 (t, J = 9,03 Hz, 1 H), 6,41 (s, 1 H), 5,68 - 6,02 (m, 1 H), 5,15 (quin, J = 6,37 Hz, 1 H), 4,87 (d, J = 15,69 Hz, 1 H), 4,50 - 4,61 (m, 2 H), 4,31 - 4,48 (m, 2 H), 3,31 (s, 3 H), 2,96 - 3,12 (m, 4 H), 2,86 (dd, J = 4,33, 12,99 Hz, 1 H), 2,67 (d, J = 15,94 Hz, 1 H), 2,26 (d, J = 1,51 Hz, 3 H), 1,17 (d, J = 6,90 Hz, 3 H)

*Estereoquímica pura pero desconocida.

Compuesto 186_E1: (S*)-N-(3-ciano-2,4-difluorofenil)-4-(((2,2-difluoroetil)amino)metil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.



25 Etapa 1. 2-metil-4-(metilsulfoniloximetil)-1-oxo-5,8,9,11-tetrahydro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxilato de terc-butilo. A una disolución de 4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxilato de terc-butilo (intermedio 1, 500,00 mg, 1,42 mmoles, 1,00 eq) en DCM (2,00 mL) se añadió TEA (358,95 mg, 3,55 mmoles, 491,72 µL, 2,50 eq) y MsCl (211,30 mg, 1,84 mmoles, 142,77 µL, 1,30 eq). Después la mezcla se agitó a 20°C durante 2 hr. TLC (acetato de etilo) mostró

30 que la reacción se completó. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 mL) y se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío para dar 2-metil-4-(metilsulfoniloximetil)-1-oxo-5,8,9,11-tetrahydro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxilato de terc-butilo (600,00 mg, 1,39 mmoles, 98,16% de rendimiento) que se obtuvo como sólido amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

35 Etapa 2. 4-[(2,2-difluoroetilamino)metil]-2-metil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahydro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxilato de terc-butilo. A una disolución de 2-metil-4-(metilsulfoniloximetil)-1-oxo-5,8,9,11-tetrahydro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxilato de terc-butilo (640,00 mg, 1,49 mmoles, 1,00 eq) en DMSO (15,00 mL) se añadió 2,2-difluoroetanamina (7,25 g, 89,40 mmoles, 60,00 eq). La mezcla se agitó en un tubo sellado a 90°C durante 72 horas. LCMS mostró 82% de producto deseado, 2% de reactivo y 4% de subproducto detectado. La mezcla se vertió en agua (50 mL), se extrajo con acetato de etilo (20 mL*3), la fase orgánica

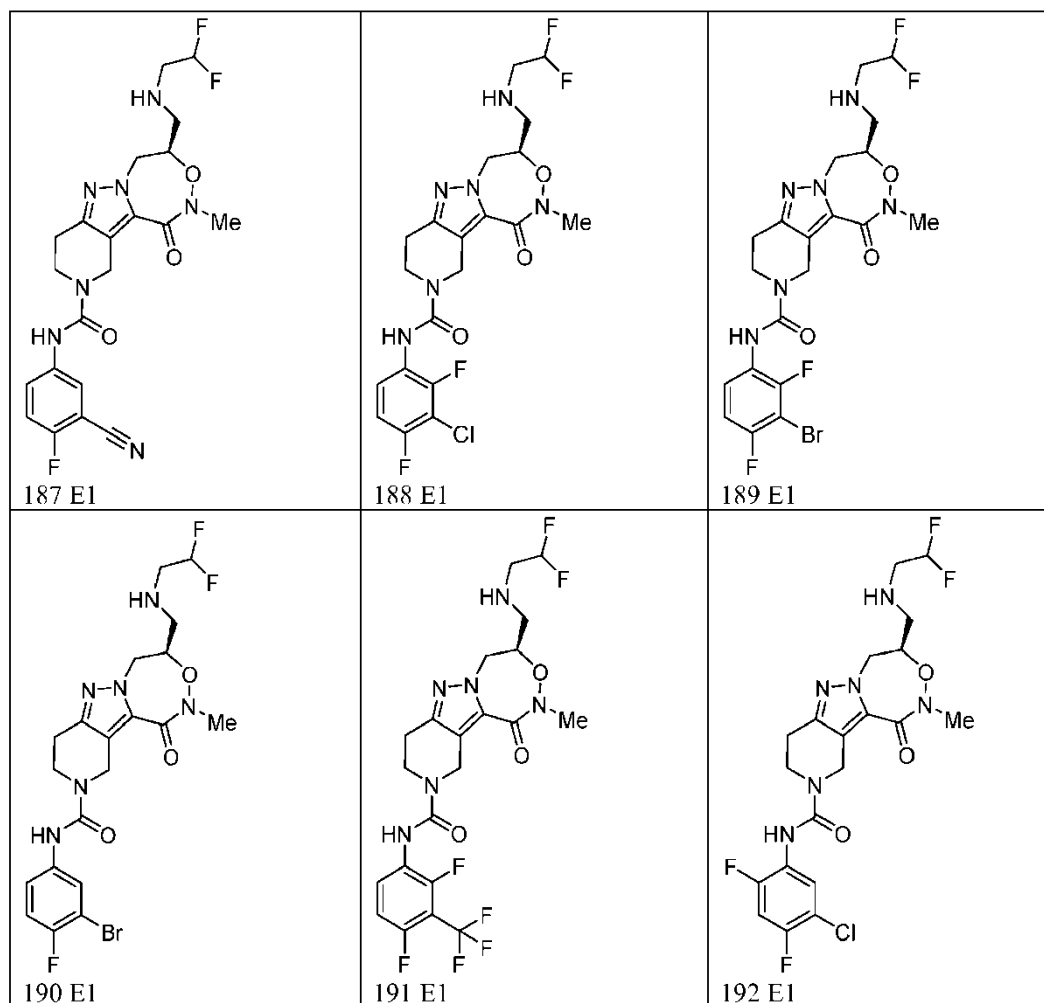
se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (540,00 mg, 1,30 mmoles, 87,24% de rendimiento) como sólido amarillo. LCMS: 416 [M+1].

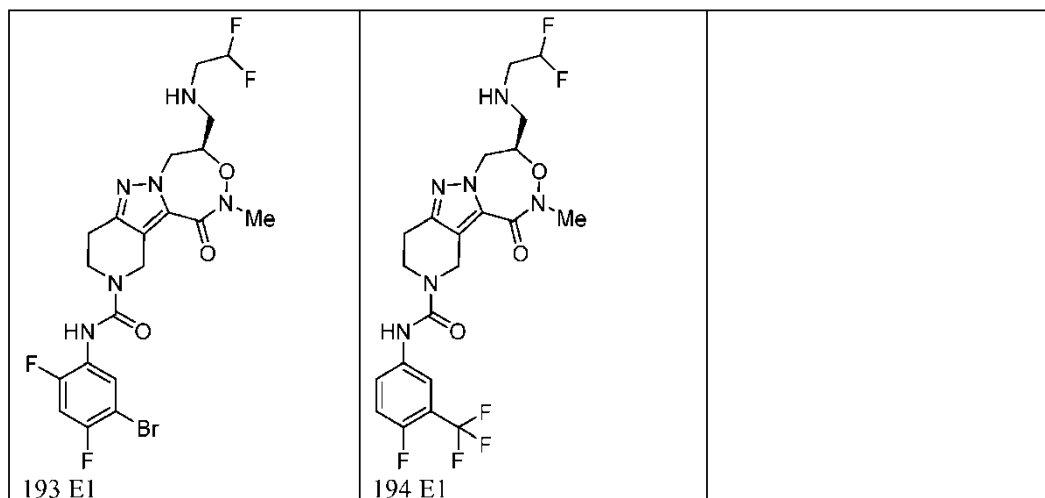
Etapa 3. 4-[(2,2-difluoroetilamino)metil]-2-metil-4,5,8,9,10,11-hexahidropirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepin-1-ona. A una disolución de 4-[(2,2-difluoroetilamino)metil]-2-metil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahydro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxilato de terc-butilo (70,00 mg, 168,50 μ moles, 1,00 eq) en DCM (2,00 mL) se añadió TFA (1,54 g, 13,51 mmoles, 1,00 mL, 80,16 eq) a 0°C. La mezcla se agitó a 25°C durante 1 h. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (80,00 mg, 147,23 μ moles, 87,38% de rendimiento, 2TFA) como aceite amarillo, el producto en bruto se usó directamente para la siguiente etapa.

Etapa 4. (S*)-N-(3-ciano-2,4-difluorofenil)-4-((2,2-difluoroetil)amino)metil-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida. A una disolución de 4-[(2,2-difluoroetilamino)metil]-2-metil-4,5,8,9,10,11-hexahidropirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepin-1-ona (80,00 mg, 147,23 μ moles, 1,00 eq, 2TFA) en DCM (3,00 mL) se añadió N-[2,4-difluoro-3-(trifluorometil)fenil]carbamato de fenilo (56,04 mg, 176,68 μ moles, 1,20 eq) y Et₃N (74,49 mg, 736,16 μ moles, 102,04 μ L, 5,00 eq). La mezcla se agitó a 25°C durante 16 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (FA) para proporcionar el compuesto del título (29,00 mg, 50,63 μ moles, 34,39% de rendimiento, 94% de pureza) como sólido blanco. LCMS : 496 [M+1]. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ 8,29 (dt, *J* = 5,90, 8,97 Hz, 1 H), 7,02 (t, *J* = 8,72 Hz, 1 H), 6,60 (s a, 1 H), 5,67 - 6,02 (m, 1H), 4,68 - 4,81 (m, 2 H), 4,48 - 4,59 (m, 2 H), 4,32 - 4,43 (m, 1 H), 3,76 - 3,95 (m, 2 H), 3,31 (s, 3 H), 2,95 - 3,09 (m, 3 H), 2,78 - 2,93 (m, 3 H).

*Estereoquímica pura pero desconocida.

Los compuestos 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193 y 194 se prepararon de una manera análoga al compuesto 186.





Compuesto 187_E1: (S*)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-4-(((2,2-difluoroetil)amino)metil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

5 LCMS :478 [M+1]. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ 7,77 (dd, *J* = 2,76, 5,27 Hz, 1 H), 7,53 - 7,62 (m, 1 H), 7,14 (t, *J* = 8,72 Hz, 1 H), 6,64 (s, 1 H), 5,67 - 6,03 (m, 1 H), 4,63 - 4,79 (m, 2 H), 4,48 - 4,59 (m, 2 H), 4,31 - 4,42 (m, 1 H), 3,80 - 3,93 (m, 2 H), 3,31 (s, 3 H), 2,96-3,11 (m, 3 H), 2,77 - 2,92 (m, 3 H).

*Estereoquímica pura pero desconocida.

Compuesto 188_E1: (S*)-N-(3-cloro-2,4-difluorofenil)-4-(((2,2-difluoroetil)amino)metil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

10 LCMS : 505/507 [M+1]. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ 7,88 (dt, *J* = 5,52, 8,85 Hz, 1 H), 6,89 - 7,01 (m, 1 H), 6,54 (s a, 1 H), 5,67 - 6,04 (m, 1 H), 4,68 - 4,80 (m, 2 H), 4,48 - 4,60 (m, 2 H), 4,29 - 4,40 (m, 1 H), 3,76 - 3,98 (m, 2 H), 3,31 (s, 3 H), 2,95 - 3,10 (m, 3 H), 2,77 - 2,93 (m, 3 H).

*Estereoquímica pura pero desconocida.

15 Compuesto 189_E1: (S*)-N-(3-bromo-2,4-difluorofenil)-4-(((2,2-difluoroetil)amino)metil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

LCMS : 549/551 [M+1]. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ 7,95 (dt, *J* = 5,83, 8,88 Hz, 1 H), 6,94 (a t, *J* = 8,47 Hz, 1 H), 6,54 (s a, 1 H), 5,68 - 6,02 (m, 1 H), 4,67 - 4,81 (m, 2 H), 4,47 - 4,61 (m, 2 H), 4,30 - 4,42 (m, 1 H), 3,75 - 3,95 (m, 2 H), 3,31 (s, 3 H), 2,94 - 3,09 (m, 3 H), 2,77 - 2,92 (m, 3 H).

*Estereoquímica pura pero desconocida.

20 Compuesto 190_E1: (S*)-N-(3-bromo-4-fluorofenil)-4-(((2,2-difluoroetil)amino)metil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

LCMS : 531/533 [M+1]. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ 7,71 (dd, *J* = 2,57, 5,96 Hz, 1 H), 7,24 (a d, *J* = 2,89 Hz, 1 H), 7,05 (t, *J* = 8,53 Hz, 1 H), 6,48 (s, 1 H), 5,68 - 6,03 (m, 1 H), 4,63 - 4,76 (m, 2 H), 4,49 - 4,59 (m, 2 H), 4,32 - 4,41 (m, 1 H), 3,78 - 3,93 (m, 2 H), 3,31 (s, 3 H), 2,95 - 3,09 (m, 3 H), 2,78 - 2,90 (m, 3 H).

25 *Estereoquímica pura pero desconocida.

Compuesto 191_E1: (S*)-N-(2,4-difluoro-3-(trifluorometil)fenil)-4-(((2,2-difluoroetil)amino)metil)-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

30 LCMS : 539 [M+1]. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ 8,22 (dt, *J* = 5,58, 8,88 Hz, 1 H), 6,99 (t, *J* = 9,60 Hz, 1 H), 6,63 (a d, *J* = 3,51 Hz, 1 H), 5,67 - 6,02 (m, 1 H), 4,75 (d, *J* = 2,64 Hz, 2 H), 4,48 - 4,59 (m, 2 H), 4,29 - 4,42 (m, 1 H), 3,78 - 3,96 (m, 2 H), 3,27 - 3,34 (m, 3 H), 2,96 - 3,09 (m, 3 H), 2,77 - 2,91 (m, 3 H).

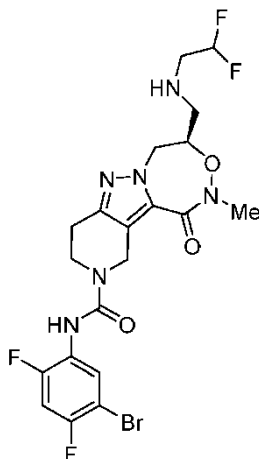
*Estereoquímica pura pero desconocida.

Compuesto 192_E1: (S*)-N-(5-cloro-2,4-difluorofenil)-4-(((2,2-difluoroetil)amino)metil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

LCMS : 505/507 [M+1]. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ 8,19 (t, *J* = 8,09 Hz, 1 H), 6,95 (dd, *J* = 8,60, 10,48 Hz, 1 H), 6,55 (a d, *J* = 2,51 Hz, 1 H), 5,68 - 6,02 (m, 1 H), 4,73 (d, *J* = 1,88 Hz, 2 H), 4,49 - 4,60 (m, 2 H), 4,30 - 4,42 (m, 1 H), 3,77 - 3,94 (m, 2 H), 3,31 (s, 3 H), 2,96 - 3,09 (m, 3 H), 2,78 - 2,92 (m, 3 H).

*Estereoquímica pura pero desconocida.

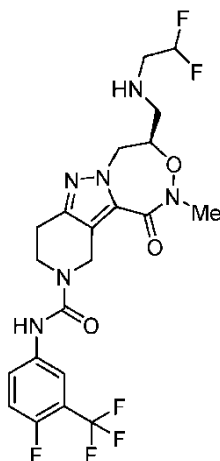
- 5 Compuesto 193_E1: (S*)-N-(5-bromo-2,4-difluorofenil)-4-(((2,2-difluoroetil)amino)metil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.



- 10 LCMS : 549/551 [M+1]. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ 8,33 (t, *J* = 7,91 Hz, 1H), 6,94 (dd, *J* = 7,91, 10,67 Hz, 1 H), 6,54 (a d, *J* = 2,51 Hz, 1 H), 5,67 - 6,04 (m, 1 H), 4,66 - 4,80 (m, 2 H), 4,49 - 4,59 (m, 2 H), 4,30 - 4,42 (m, 1 H), 3,77 - 3,97 (m, 2 H), 3,31 (s, 3 H), 2,96 - 3,10 (m, 3 H), 2,79 - 2,92 (m, 3 H).

*Estereoquímica pura pero desconocida.

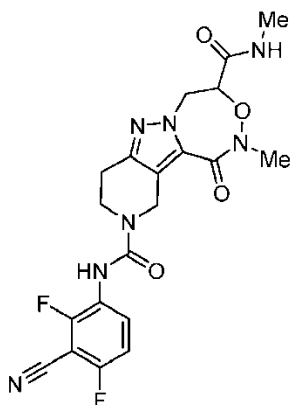
- Compuesto 194_E1: (S*)-4-(((2,2-difluoroetil)amino)metil)-N-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.



- 15 LCMS : 521 [M+1]. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ 7,64 - 7,71 (m, 1 H), 7,59 (a dd, *J* = 3,70, 8,47 Hz, 1 H), 7,13 (t, *J* = 9,35 Hz, 1 H), 6,62 (s, 1 H), 5,68 - 6,03 (m, 1 H), 4,65 - 4,78 (m, 2 H), 4,49 - 4,60 (m, 2 H), 4,31 - 4,43 (m, 1 H), 3,79 - 3,93 (m, 2 H), 3,31 (s, 3 H), 2,96 - 3,10 (m, 3 H), 2,80 - 2,91 (m, 3 H).

*Estereoquímica pura pero desconocida.

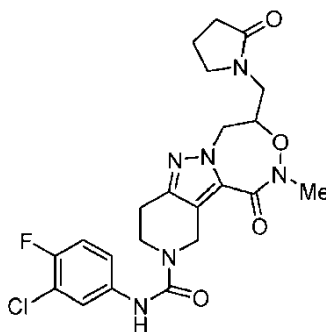
- 20 Compuesto 195: N10-(3-ciano-2,4-difluorofenil)-N4,2-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-4,10(2H)-dicarboxamida.



El compuesto 195 se preparó de una manera análoga a 118.

LCMS [M+1] :460. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ 8,29 (dt, *J* = 5,77, 9,10 Hz, 1 H), 6,95 - 7,09 (m, 1 H), 6,64 (s a, 1 H), 6,09 (a d, *J* = 3,76 Hz, 1 H), 4,85 - 5,01 (m, 2 H), 4,63 - 4,80 (m, 3 H), 3,73 - 3,97 (m, 2 H), 3,35 (s, 3 H), 2,82 - 2,96 (m, 5 H).

Compuesto 196: N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-metil-1-oxo-4-[(2-oxopirrolidin-1-il)metil]-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxamida.

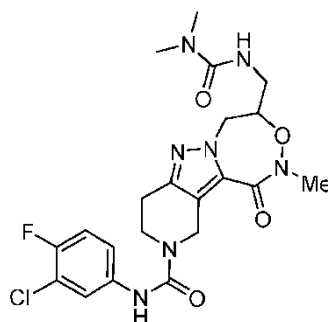


Etapa 1. 4-[(4-clorobutanoilamino)metil]-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-metil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxamida. A una mezcla de 4-(aminometil)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-metil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxamida (compuesto 113, 80,00 mg, 189,20 μmoles, 1,00 eq) y TEA (38,29 mg, 378,40 μmoles, 52,45 μL, 2,00 eq) en DCM (5,00 mL) se añadió cloruro de 4-clorobutanoilo (26,68 mg, 189,20 μmoles, 21,17 μL, 1,00 eq), la mezcla se agitó a 15°C durante 4 h. El residuo se diluyó con H₂O (10 mL) y se extrajo con DCM (10 mL*2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL*2), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (diclorometano: metanol =10:1 plato 1) para proporcionar el compuesto del título (60,00 mg, 113,77 μmoles, 60,13% de rendimiento) como sólido blanco. LCMS: 528 [M+1].

Etapa 2. N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-metil-1-oxo-4-[(2-oxopirrolidin-1-il)metil]-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxamida. A una disolución de 4-[(4-clorobutanoilamino)metil]-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-metil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxamida (40,00 mg, 75,85 μmoles, 1,00 eq) en THF (4,00 mL) se añadió NaH (6,07 mg, 151,69 μmoles, 60% de pureza, 2,00 eq) a 0°C durante 0,5 h, después la mezcla se agitó a 15°C durante 1 h. La mezcla se diluyó con H₂O (10 mL) y se extrajo con EtOAc (10 mL*2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL*2), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo combinado con la mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa (FA) para proporcionar el compuesto del título (13,00 mg, 25,16 μmoles, 95% de pureza) como sólido amarillo.

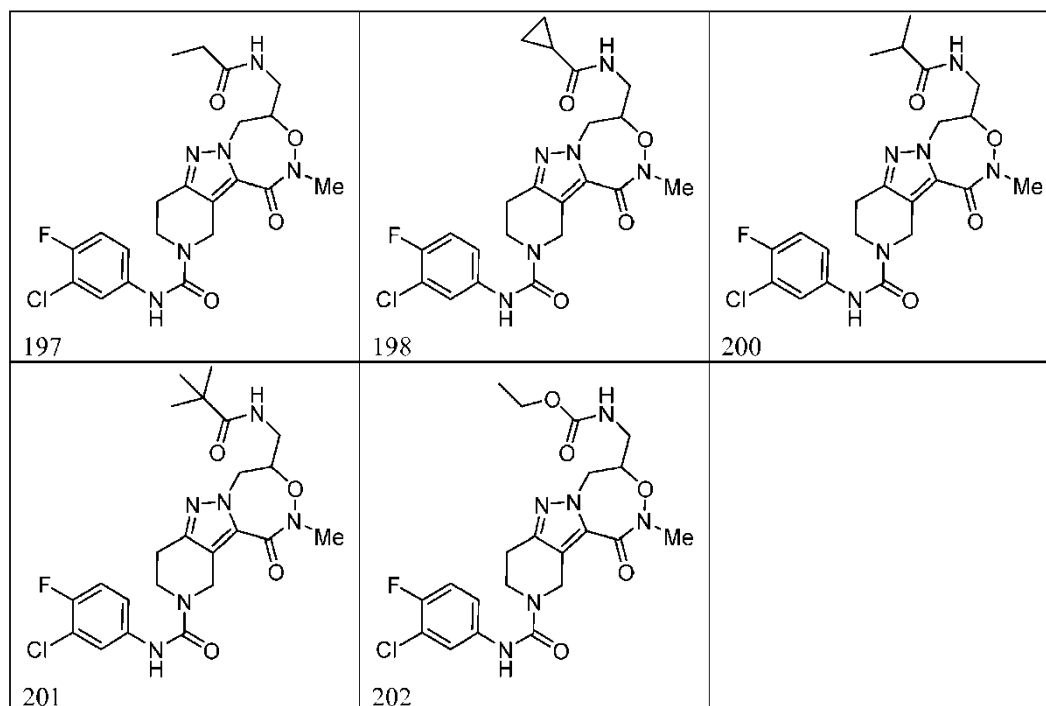
LCMS : 491 [M+1]. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ 7,58 (dd, *J* = 2,64, 6,40 Hz, 1 H), 7,16 - 7,24 (m, 1 H), 7,02 - 7,10 (m, 1 H), 6,56 (s, 1 H), 4,70 (s, 3 H), 4,40 - 4,55 (m, 2 H), 3,79 - 3,94 (m, 2 H), 3,74 (dd, *J* = 7,40, 14,68 Hz, 1 H), 3,35 - 3,46 (m, 2 H), 3,31 (s, 3 H), 3,23 (dt, *J* = 5,65, 8,91 Hz, 1 H), 2,80 - 2,91 (m, 2 H), 2,36 - 2,48 (m, 2 H), 1,89 - 2,07 (m, 2 H).

Compuesto 204: N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-((3,3-dimetilureido)metil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida



A una disolución de 4-(aminometil)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-metil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxamida (compuesto 113, 40,00 mg, 94,60 μ moles, 1,00 eq) y TEA (19,14 mg, 189,20 μ moles, 26,23 μ L, 2,00 eq) en DCM (2,00 mL) se añadió cloruro de N,N-dimetilcarbamoilo (15,26 mg, 141,90 μ moles, 13,04 μ L, 1,50 eq), después la mezcla se agitó a 25°C durante 16 h. LCMS indicó que el material de partida se consumió completamente y se detectó el producto deseado. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (FA) para obtener el compuesto del título (27,00 mg, 54,50 μ moles, 57,61% de rendimiento, 99,7% de pureza) como sólido blanco. LCMS: 494 [M+1]. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 8,90 (s, 1 H), 7,72 (dd, J = 2,57, 6,85 Hz, 1 H), 7,39 - 7,44 (m, 1 H), 7,29 (t, J = 9,11 Hz, 1 H), 6,54 (t, J = 5,14 Hz, 1 H), 4,61 (s, 2 H), 4,49 - 4,56 (m, 2 H), 4,27 - 4,35 (m, 1 H), 3,74 (s, 2 H), 3,22 (s, 3 H), 3,11 - 3,18 (m, 1 H), 3,11 - 3,18 (m, 1 H), 3,11 - 3,18 (m, 1 H), 2,79 (s, 6 H), 2,72 (a t, J = 5,38 Hz, 2 H).

Los compuestos 197, 198, 200, 201 y 202 se prepararon de una manera análoga al compuesto 204.



Compuesto 197: N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-metil-1-oxo-4-(propionamidometil)-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

LCMS: 479 [M+1]. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 8,90 (s, 1 H), 8,05 (t, J = 5,75 Hz, 1 H), 7,72 (dd, J = 2,63, 6,91 Hz, 1 H), 7,41 (ddd, J = 2,75, 4,34, 9,05 Hz, 1 H), 7,25 - 7,32 (m, 1 H), 4,61 (s, 2 H), 4,54 - 4,60 (m, 1 H), 4,44 - 4,52 (m, 1 H), 4,28 (dd, J = 7,03, 14,24 Hz, 1 H), 3,69-3,78 (m, 2 H), 3,44 (a d, J = 7,70 Hz, 1 H), 3,16 - 3,23 (m, 4 H), 2,72 (a t, J = 5,69 Hz, 2 H), 2,07 - 2,15 (m, 2 H), 1,00 (t, J = 7,58 Hz, 3 H).

Compuesto 198: N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-(ciclopropanocarboxamidometil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

LCMS: 491 [M+1]. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 8,90 (s, 1 H), 8,36 (a t, J = 5,33 Hz, 1 H), 7,73 (dd, J = 2,57, 6,84 Hz, 1 H), 7,42 (ddd, J = 2,64, 4,27, 9,03 Hz, 1 H), 7,26 - 7,32 (m, 1 H), 4,62 (s, 2 H), 4,54 - 4,61 (m, 1 H), 4,45 - 4,53

(m, 1 H), 4,28 (dd, $J = 7,22, 14,24$ Hz, 1 H), 3,68 - 3,81 (m, 2 H), 3,44 (td, $J = 7,17, 14,40$ Hz, 1 H), 3,25 (a t, $J = 4,58$ Hz, 1 H), 3,21 (s, 3 H), 2,72 (a t, $J = 5,58$ Hz, 2 H), 1,54 - 1,67 (m, 1 H), 0,64 - 0,72 (m, 4 H).

Compuesto 200: N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-(isobutiramidometil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

- 5 LCMS: 493 [M+1]. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 8,90$ (s, 1 H), 8,02 (a t, $J = 5,50$ Hz, 1 H), 7,72 (dd, $J = 2,57, 6,85$ Hz, 1 H), 7,41 (ddd, $J = 2,63, 4,28, 8,99$ Hz, 1 H), 7,25 - 7,32 (m, 1 H), 4,61 (s, 2 H), 4,57 (dd, $J = 5,69, 14,12$ Hz, 1 H), 4,45 - 4,53 (m, 1 H), 4,28 (dd, $J = 6,91, 14,12$ Hz, 1 H), 3,70 - 3,79 (m, 2 H), 3,39 - 3,47 (m, 2 H), 3,15 - 3,23 (m, 4 H), 2,72 (a t, $J = 5,50$ Hz, 2 H), 2,39 (td, $J = 6,80, 13,66$ Hz, 1 H), 1,01 (dd, $J = 3,91, 6,85$ Hz, 6 H)

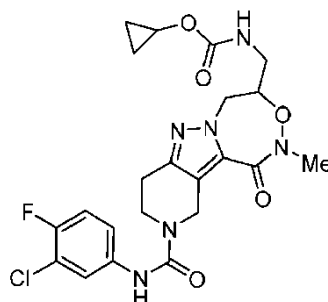
- 10 Compuesto 201: N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-metil-1-oxo-4-(pivalamidometil)-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

LCMS: 507 [M+1]. ^1H RMN (400 MHz, $\delta = 7,58$ (dd, $J = 2,57, 6,71$ Hz, 1 H), 7,29 (ddd, $J = 2,64, 4,17, 9,00$ Hz, 1 H), 7,10 - 7,16 (m, 1 H), 4,71 (s, 2 H), 4,52 - 4,65 (m, 2 H), 4,36 (dd, $J = 5,71, 14,49$ Hz, 1 H), 3,74 - 3,90 (m, 2 H), 3,54 (dd, $J = 7,22, 14,24$ Hz, 1 H), 3,33 - 3,37 (m, 1 H), 3,28 (s, 3 H), 2,83 (t, $J = 5,77$ Hz, 2 H), 1,18 (s, 9 H).

- 15 Compuesto 202: ((10-((3-cloro-4-fluorofenil)carbamoil)-2-metil-1-oxo-1,2,4,5,8,9,10,11-octahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepin-4-il)metil)carbamato de etilo.

LCMS: 495 [M+1]. ^1H RMN (400 MHz, $\delta = 7,56 - 7,61$ (m, 1 H), 7,56 - 7,61 (m, 1 H), 7,58 (dd, $J = 2,64, 6,65$ Hz, 1 H), 7,56 - 7,61 (m, 1 H), 7,29 (ddd, $J = 2,64, 4,05, 9,00$ Hz, 1 H), 7,10 - 7,16 (m, 1 H), 4,72 (s, 2 H), 4,53 - 4,61 (m, 2 H), 4,31 - 4,39 (m, 1 H), 4,10 (c, $J = 7,19$ Hz, 2 H), 3,75 - 3,88 (m, 1 H), 3,75 - 3,88 (m, 1 H), 3,37 - 3,44 (m, 1 H), 3,29 (s, 4 H), 2,82 (t, $J = 5,77$ Hz, 2 H), 1,20 - 1,29 (m, 3 H)

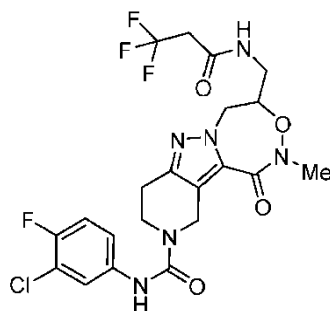
- 20 Compuesto 203: ((10-((3-cloro-4-fluorofenil)carbamoil)-2-metil-1-oxo-1,2,4,5,8,9,10,11-octahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepin-4-il)metil)carbamato de ciclopropilo.



- 25 A una disolución de ciclopropanol (100,00 mg, 1,72 mmoles, 1,00 eq) y piridina (408,16 mg, 5,16 mmoles, 416,49 μL , 3,00 eq) en DCM (5,00 mL) se añadió (4-nitrofenil)cloroformiato (346,68 mg, 1,72 mmoles, 1,00 eq). La mezcla se agitó a 20°C durante 1 h. TLC (PE: EtOAc = 3:1) mostró que el reactivo (4-nitrofenil)cloroformiato se consumió completamente y se formó un nuevo punto principal. La mezcla se diluyó con 10 mL de DCM y se lavó con HCl (1 N, 30 mL*1), disolución de NaHCO_3 saturada (30 mL) y salmuera (20 mL*1). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar (4-nitrofenil)carbonato de ciclopropilo (400,00 mg, en bruto) como sólido blanco y se usó directamente en la siguiente etapa.

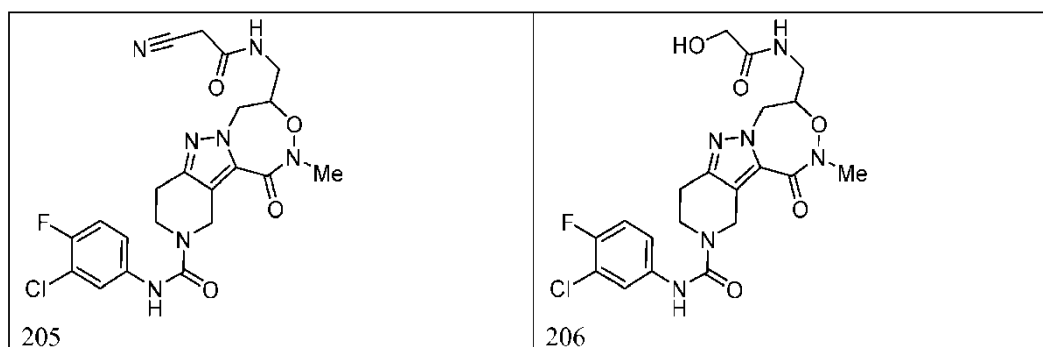
- 30 Etapa 2. ((10-((3-cloro-4-fluorofenil)carbamoil)-2-metil-1-oxo-1,2,4,5,8,9,10,11-octahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepin-4-il)metil)carbamato de ciclopropilo. A una disolución de 4-(aminometil)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-metil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxamida (compuesto 113, 35,00 mg, 82,77 μmoles , 1,00 eq) y TEA (25,13 mg, 248,32 μmoles , 34,42 μL , 3,00 eq) en THF (1,00 mL) se añadió (4-nitrofenil)carbonato de ciclopropilo (36,95 mg, 165,54 μmoles , 2,00 eq), después la mezcla se agitó a 45°C durante 16 h. TLC (PE: EtOAc = 0:1) mostró que el reactivo (4-nitrofenil)carbonato de ciclopropilo se consumió completamente y se formaron dos nuevos puntos. La mezcla combinada con una reacción piloto (5 mg) se diluyó con 15 mL de DCM y se lavó con agua (10 mL*1) y salmuera (10 mL*1). Después las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa (PE: EtOAc = 0:1), seguido por HPLC preparativa (FA) para obtener el compuesto del título (17,2 mg, 33,93 μmoles , 37,59% de rendimiento, 95% de pureza) como sólido blanco. LCMS: 507 [M+1]. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORM- d) $\delta = 7,58$ (dd, $J = 2,64, 6,53$ Hz, 1 H), 7,17 - 7,22 (m, 1 H), 7,03 - 7,09 (m, 1 H), 6,51 (s, 1 H), 4,92 (s a, 1 H), 4,64 - 4,76 (m, 2 H), 4,50 - 4,63 (m, 2 H), 4,38 (a dd, $J = 4,20, 14,49$ Hz, 1 H), 4,09 (a d, $J = 3,89$ Hz, 1 H), 3,79 - 3,92 (m, 2 H), 3,39 - 3,49 (m, 2 H), 3,30 (s, 3 H), 2,85 (t, $J = 5,77$ Hz, 2 H), 0,71 (a d, $J = 6,02$ Hz, 4 H).

- 45 Compuesto 199: N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-metil-1-oxo-4-((3,3,3-trifluoropropanamido)metil)-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.



A una disolución de 4-(aminometil)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-metil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxamida (compuesto 113, 40,00 mg, 94,60 μ moles, 1,00 eq) y ácido 3,3,3-trifluoropropanoico (14,54 mg, 113,52 μ moles, 10,03 μ L, 1,20 eq) en DMF (2,00 mL) se añadió HATU (43,16 mg, 113,52 μ moles, 1,20 eq) y DIPEA (73,36 mg, 567,60 μ moles, 99,14 μ L, 6,00 eq), después la mezcla se agitó a 25°C durante 2 h. LCMS indicó que el material de partida se consumió completamente y se detectó el producto deseado. La mezcla se diluyó con 15 mL de DCM y se lavó con agua (10 mL*1) y salmuera (10 mL*1). Después las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (FA) para obtener compuesto 199 (33,00 mg, 61,25 μ moles, 64,74% de rendimiento, 98,9% de pureza) como sólido blanco. LCMS: 533 [M+1]. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,90 (s, 1 H), 8,55 (a t, J = 5,44 Hz, 1 H), 7,72 (dd, J = 2,57, 6,85 Hz, 1 H), 7,38 - 7,45 (m, 1 H), 7,25 - 7,32 (m, 1 H), 4,57 - 4,66 (m, 3 H), 4,47 - 4,55 (m, 1 H), 4,28 (dd, J = 7,15, 14,37 Hz, 1 H), 3,68 - 3,81 (m, 2 H), 3,48 (td, J = 7,11, 14,52 Hz, 1 H), 3,25 - 3,31 (m, 3 H), 3,20 (s, 3 H), 2,72 (a t, J = 5,50 Hz, 2 H).

Los compuestos 205 y 206 se prepararon en un método análogo al compuesto 199.



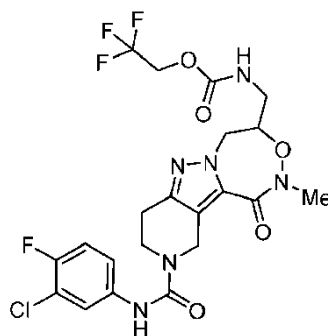
Compuesto 205: N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-((2-cianoacetamido)metil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

LCMS: 490 [M+1]. ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ = 7,58 (dd, J = 2,64, 6,65 Hz, 1 H), 7,29 (ddd, J = 2,76, 4,11, 8,94 Hz, 1 H), 7,08 - 7,18 (m, 1 H), 4,72 (s, 2 H), 4,50 - 4,67 (m, 3 H), 4,33 - 4,44 (m, 1 H), 3,74 - 3,91 (m, 2 H), 3,63 (dd, J = 7,09, 14,62 Hz, 1 H), 3,36 - 3,56 (m, 2 H), 3,29 - 3,30 (m, 1 H), 3,29 (s a, 2 H), 2,84 (t, J = 5,71 Hz, 2 H).

Compuesto 206: N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-((2-hidroxiacetamido)metil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

LCMS: 481 [M+1]. ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ = 7,58 (dd, J = 2,64, 6,65 Hz, 1 H), 7,29 (ddd, J = 2,64, 4,17, 9,00 Hz, 1 H), 7,13 (t, J = 8,97 Hz, 1 H), 4,72 (s, 2 H), 4,70 - 4,71 (m, 1 H), 4,55 - 4,68 (m, 2 H), 4,55 - 4,68 (m, 1 H), 4,38 (dd, J = 5,71, 14,24 Hz, 1 H), 3,97 - 4,02 (m, 1 H), 4,00 (s, 1 H), 3,79 - 3,85 (m, 2 H), 3,65 (dd, J = 7,15, 14,18 Hz, 1 H), 3,42 (dd, J = 4,33, 14,24 Hz, 1 H), 3,29 (s a, 2 H), 3,29 - 3,30 (m, 1 H), 2,83 (t, J = 5,65 Hz, 2 H).

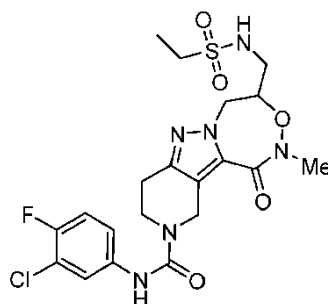
Compuesto 207: ((10-((3-cloro-4-fluorofenil)carbamoil)-2-metil-1-oxo-1,2,4,5,8,9,10,11-octahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepin-4-il)metil)carbamato de 2,2,2-trifluoroetilo.



Etapa 1. 4-(aminometil)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-metil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidropirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxamida (compuesto 113). A una disolución de 2,2,2-trifluoroetanol (100,00 mg, 999,60 μ moles, 71,94 μ L, 1,00 eq) y piridina (237,21 mg, 3,00 mmoles, 242,05 μ L, 3,00 eq) en DCM (20,00 mL) se añadió cloroformiato de fenilo (156,51 mg, 999,60 μ moles, 125,21 μ L, 1,00 eq). La mezcla se agitó a 20°C durante 1 h. TLC (PE: EtOAc = 3:1) mostró que el reactivo cloroformiato de fenilo se consumió completamente y se formó un nuevo punto principal. La mezcla se diluyó con 10 mL de DCM y se lavó con HCl (1N, 30 mL*1) y salmuera (20 mL*1). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar 2,2,2-trifluoroetilcarbonato de fenilo (250,00 mg, en bruto) como aceite incoloro.

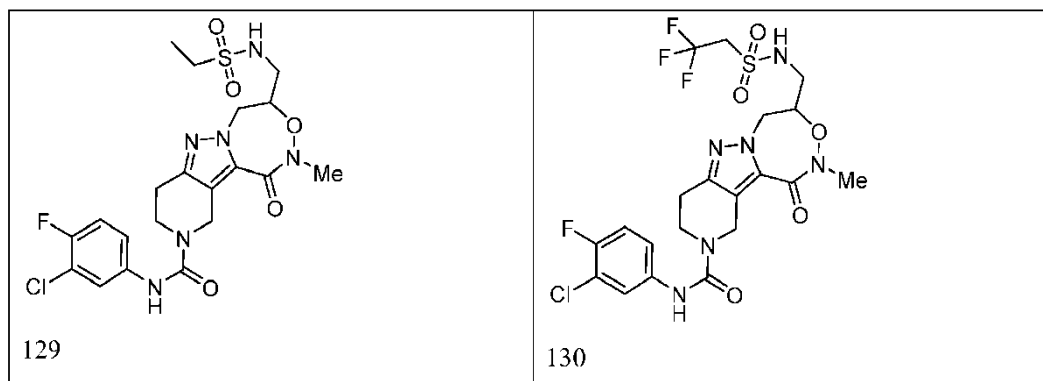
Etapa 2. ((10-((3-cloro-4-fluorofenil)carbamoil)-2-metil-1-oxo-1,2,4,5,8,9,10,11-octahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-4-il)metil)carbamato de 2,2,2-trifluoroetilo. A una disolución de 4-(aminometil)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-metil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidropirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxamida (compuesto 113, 35,00 mg, 82,77 μ moles, 1,00 eq) y TEA (25,13 mg, 248,31 μ moles, 34,42 μ L, 3,00 eq) en THF (2,00 mL) se añadió 2,2,2-trifluoroetilcarbonato de fenilo (54,67 mg, 248,31 μ moles, 3,00 eq), después la mezcla se agitó a 45°C durante 16 h. LCMS indicó que el reactivo 2,2,2-trifluoroetilcarbonato de fenilo se consumió completamente y se detectó el producto deseado. La mezcla combinada con una reacción piloto (5 mg) se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (TFA), seguido por TLC preparativa (PE: EtOAc = 0:1) y HPLC preparativa (FA) para obtener el compuesto del título (6,5 mg, 11,84 μ moles, 12,30% de rendimiento, 98% de pureza) como sólido blanco. LCMS: 549 [M+1]. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ = 7,57 (dd, J = 2,70, 6,46 Hz, 1 H), 7,17 - 7,23 (m, 1 H), 7,03 - 7,10 (m, 1 H), 6,50 (s, 1 H), 5,22 (s, 1 H), 4,64 - 4,76 (m, 2 H), 4,36 - 4,63 (m, 5 H), 3,80 - 3,92 (m, 2 H), 3,42 - 3,55 (m, 2 H), 3,30 (s, 3 H), 2,85 (t, J = 5,58 Hz, 2 H).

Compuesto 208: N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-(etilsulfonamidometil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

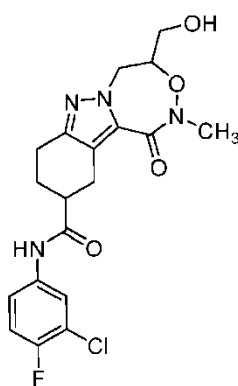


A una disolución de 4-(aminometil)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-metil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidropirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxamida (compuesto 113, 40,00 mg, 94,60 μ moles, 1,00 eq) y TEA (19,14 mg, 189,20 μ moles, 26,23 μ L, 2,00 eq) en DCM (2,00 mL) se añadió cloruro de etanosulfonilo (18,25 mg, 141,90 μ moles, 13,42 μ L, 1,50 eq), después la mezcla se agitó a 25°C durante 16 h. LCMS indicó que el material de partida se consumió completamente y se detectó el producto deseado. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para obtener el compuesto del título (25,00 mg, 46,61 μ moles, 49,27% de rendimiento, 96% de pureza) como sólido blanco. LCMS: 515 [M+1]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8,91 (s, 1 H), 7,72 (dd, J = 2,57, 6,84 Hz, 1 H), 7,38 - 7,49 (m, 2 H), 7,25 - 7,32 (m, 1 H), 4,57 - 4,65 (m, 3 H), 4,50 (quin, J = 6,31 Hz, 1 H), 4,28 (dd, J = 7,22, 14,37 Hz, 1 H), 3,67 - 3,80 (m, 2 H), 3,24 (s, 3 H), 3,20 (s, 2 H), 3,07 (c, J = 7,28 Hz, 2 H), 2,72 (a t, J = 5,58 Hz, 2 H), 1,20 (t, J = 7,34 Hz, 3 H), 1,16 - 1,24 (m, 1 H).

Los compuestos 129 y 130 se prepararon en un método análogo al compuesto 208.



Compuesto 209: N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-4,5,8,9,10,11-hexahidro-[1,2,5]oxadiazepino[5,4-b]indazol-10-carboxamida.



- 5 Etapa 1. 3-(2-terc-butoxi-2-oxo-acetil)-4-oxo-ciclohexanocarboxilato de etilo. A una disolución de LiHMDS (1 M, 35,26 mL, 1,20 eq) en THF (30,00 mL) se añadió 4-oxociclohexanocarboxilato de etilo (5,00 g, 29,38 mmoles, 4,67 mL, 1,00 eq) en gotas a -65°C, después de agitar durante 30 min, se añadió oxalato de dterc-butilo (6,54 g, 32,32 mmoles, 1,10 eq) en THF (10,00 mL) a -65°C, la mezcla se calentó lentamente a 20°C y se agitó a 20°C durante 1 hr. TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla se vertió en HCl (0,5 N, 200 mL), se extrajo con acetato de etilo (80 mL*3). La
- 10 fase orgánica combinada se lavó con NaHCO₃ saturado acuoso (100 mL), salmuera (100 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (6,90 g, 23,13 mmoles, 78,73% de rendimiento) que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

- 15 Etapa 2. 3-terc-butil 5-etil 4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3,5-dicarboxilato. A una disolución de 3-(2-terc-butoxi-2-oxo-acetil)-4-oxo-ciclohexanocarboxilato de etilo (6,70 g, 22,46 mmoles, 1,00 eq) en EtOH (70,00 mL) se añadió N₂H₄.H₂O (1,32 g, 22,46 mmoles, 1,28 mL, 1,00 eq). La mezcla se agitó a 20°C durante 2 hr. TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla se concentró al vacío, el residuo se vertió en HCl acuoso (0,5 N, 50 mL), se extrajo con acetato de etilo (100 mL*2). La fase orgánica se lavó con salmuera (50 mL), y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (4,70 g, 15,17 mmoles, 67,54% de rendimiento, 95% de pureza) como aceite incoloro.

- 20 Etapa 3. Ácido 3-terc-butoxicarbonil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-5-carboxílico. A una disolución de 3-terc-butil 5-etil 4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3,5-dicarboxilato (2,40 g, 8,15 mmoles, 1,00 eq) en MeOH (20,00 mL), THF (20,00 mL) y H₂O (10,00 mL) se añadió LiOH.H₂O (1,50 g, 35,75 mmoles, 4,39 eq) a 10°C con baño de hielo-agua. La mezcla se agitó a 20°C durante 3 hr. TLC mostró que el reactivo se consumió y se detectó un punto principal. La mezcla se concentró al vacío, el residuo se aciduló por HCl 1 N a pH = 5, y se filtró para dar el compuesto del título (1,60 g, 5,41 mmoles, 66,35% de rendimiento, 90% de pureza) como sólido blanco.
- 25

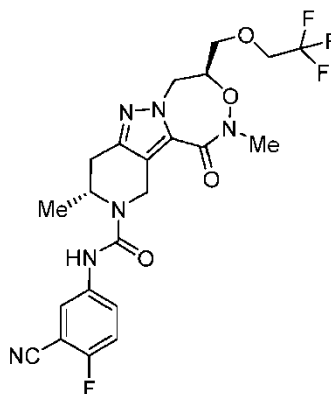
- 30 Etapa 4. 5-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)carbamoil]-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-carboxilato de terc-butilo. A una disolución de ácido 3-terc-butoxicarbonil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-5-carboxílico (1,50 g, 5,63 mmoles, 1,00 eq) y 3-cloro-4-fluoro-anilina (983,92 mg, 6,76 mmoles, 1,20 eq) en DMF (5,00 mL) se añadió DIPEA (2,18 g, 16,90 mmoles, 2,95 mL, 3,00 eq) y HATU (2,36 g, 6,20 mmoles, 1,10 eq). La mezcla se agitó a 20°C durante 16 hr. LCMS mostró el reactivo consumido, y 45% de producto deseado y múltiples picos detectados. La mezcla se vertió en agua (200 mL), se extrajo con acetato de etilo (100 mL*3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL*2), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por separación rápida en fase inversa para proporcionar el compuesto del título (650,00 mg, 1,65 mmoles, 29,26% de rendimiento, 99,8% de pureza) como un sólido blanco.

Etapa 5. Ácido 5-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)carbamoil]-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-carboxílico. A una disolución de 5-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)carbamoil]-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-carboxilato de terc-butilo (300,00 mg, 761,73 μ moles, 1,00 eq) en DCM (6,00 mL) se añadió TFA (4,27 g, 37,41 mmoles, 2,77 mL, 49,11 eq) a 10°C con baño de hielo-agua. La mezcla se agitó a 20°C durante 3 hr. TLC y LCMS mostraron que el reactivo se consumió y se detectó un punto principal. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (250,00 mg, 740,24 μ moles, 97,18% de rendimiento) como sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,22 (s, 1 H), 7,96 (dd, J = 2,64, 6,90 Hz, 1 H), 7,49 (ddd, J = 2,57, 4,30, 9,07 Hz, 1 H), 7,31 - 7,41 (m, 1 H), 3,02 (d, J = 11,54 Hz, 1 H), 2,57 - 2,83 (m, 5 H), 2,09 (d, J = 10,16 Hz, 1 H), 1,65 - 1,86 (m, 1 H).

Etapa 6. N5-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-N3-hidroxi-N3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3,5-dicarboxamida. A una disolución de ácido 5-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)carbamoil]-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-carboxílico (100,00 mg, 296,09 μ moles, 1,00 eq) y N-metilhidroxilamina (74,19 mg, 888,28 μ moles, 3,00 eq, HCl) en DMF (2,00 mL) se añadió HATU (135,10 mg, 355,31 μ moles, 1,20 eq) y DIPEA (191,34 mg, 1,48 mmoles, 258,56 μ L, 5,00 eq). La mezcla se agitó a 20°C durante 16 hr. LCMS mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se desactivó mediante agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (20 mL*3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (90,00 mg, 223,30 μ moles, 75,42% de rendimiento, 91% de pureza) como sólido amarillo. LCMS: 367/369 [M+1].

Etapa 7. N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-4,5,8,9,10,11-hexahidro-[1,2,5]oxadiazepino[5,4-b]indazol-10-carboxamida. A una disolución de N5-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-N3-hidroxi-N3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3,5-dicarboxamida (50,00 mg, 136,33 μ moles, 1,00 eq) y 3-bromooxetano (37,35 mg, 272,65 μ moles, 2,00 eq) en DMF (2,00 mL) se añadió Cs_2CO_3 (66,63 mg, 204,49 μ moles, 1,50 eq) y TBAI (5,04 mg, 13,63 μ moles, 0,10 eq). La mezcla se agitó a 80°C durante 7,5 hr. LCMS mostró el reactivo consumido y el producto deseado principal detectado. La mezcla se vertió en agua (20 mL), se extrajo con acetato de etilo (10 mL*3), la fase orgánica se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-4,5,8,9,10,11-hexahidro-[1,2,5]oxadiazepino[5,4-b]indazol-10-carboxamida (45,00 mg, 101,10 μ moles, 74,16% de rendimiento, 95% de pureza) como sólido blanco. LCMS: 423/425 [M+1]. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORM- d) δ 7,74 (dd, J = 2,26, 6,53 Hz, 1 H), 7,56 (a d, J = 10,04 Hz, 1 H), 7,34 (td, J = 2,13, 4,77 Hz, 1 H), 7,08 (dt, J = 1,19, 8,75 Hz, 1 H), 4,45 - 4,63 (m, 2 H), 4,34 - 4,43 (m, 1 H), 3,63 - 3,88 (m, 2 H), 3,31 (d, J = 1,25 Hz, 3 H), 3,10 - 3,25 (m, 1 H), 2,82 - 3,04 (m, 2 H), 2,40 - 2,71 (m, 3 H), 2,26 (a d, J = 13,05 Hz, 1 H), 1,94 - 2,09.

Compuesto 210: (4S,9R)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-2,9-dimetil-1-oxo-4-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

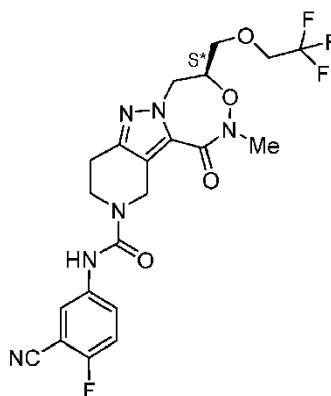


Etapa 1. (5R)-5,13-dimetil-14-oxo-11-(2,2,2-trifluoroetoximetil)-12-oxa-4,8,9,13-tetrazatriciclo[7.5.0.0^{2,7}]tetradeca-1,7-dieno-4-carboxilato de terc-butilo. Se añadió NaH (10,04 mg, 251,08 μ moles, 22,70 μ L, 60% de pureza, 1,0 eq) a una disolución de (5R)-11-(hidroximetil)-5,13-dimetil-14-oxo-12-oxa-4,8,9,13-tetrazatriciclo[7.5.0.0^{2,7}]tetradeca-1,7-dieno-4-carboxilato de terc-butilo (100,00 mg, 251,08 μ moles, 1,00 eq) en THF (1,00 mL) con agitación a -10°C durante 0,5 h en N_2 . Después se añadió una disolución de trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (233,11 mg, 1,00 mmoles, 35,39 μ L, 4 eq) en THF (0,5 mL) en la mezcla. La mezcla se agitó a 0°C durante 2 h. La mezcla se enfrió a -10°C, y se añadió NaH (10,04 mg, 251,08 μ moles, 60% de pureza, 1,0 eq), y la mezcla se agitó durante 30 min, seguido por trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (233,11 mg, 1,00 mmoles, 4 eq) que se añadió. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 h. La mezcla se vertió en 10 mL de disolución de HCl 1N acuosa en hielo y se extrajo con EtOAc (15 mL*3). Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron para dar el residuo. El residuo se purificó por TLC preparativa (acetato de etilo: éter de petróleo = 1:3) para dar el compuesto del título (30 mg, 26,64% de rendimiento) como aceite incoloro y subproducto (5R)-5,13-dimetil-11-metileno-14-oxo-12-oxa-4,8,9,13-tetrazatriciclo[7.5.0.0^{2,7}]tetradeca-1,7-dieno-4-carboxilato de terc-butilo (45 mg, 51,44% de rendimiento) como aceite incoloro.

Etapa 2. (5R)-5,13-dimetil-11-(2,2,2-trifluoroetoximetil)-12-oxa-4,8,9,13-tetrazatriciclo[7.5.0.0^{2,7}]tetradeca-1,7-dien-14-ona. A una disolución de (5R)-5,13-dimetil-14-oxo-11-(2,2,2-trifluorometoximetil)-12-oxa-4,8,9,13-tetrazatriciclo[7.5.0.0^{2,7}]tetradeca-1,7-dieno-4-carboxilato de terc-butilo (58 mg, 129,34 μ moles, 1 eq) en DCM (3 mL) se añadió TFA (462,00 mg, 4,05 mmoles, 0,3 mL, 31,33 eq), después la mezcla se agitó a 15°C durante 1 h. La mezcla se concentró directamente al vacío para proporcionar el compuesto del título (60 mg, en bruto, TFA) como aceite amarillo, que se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 3. (4S,9R)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-2,9-dimetil-1-oxo-4-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida. A una disolución de (5R)-5,13-dimetil-11-(2,2,2-trifluoroetoximetil)-12-oxa-4,8,9,13-tetrazatriciclo[7.5.0.0^{2,7}]tetradeca-1,7-dien-14-ona (60 mg, 129,77 μ moles, 1 eq, TFA) en DCM (7 mL) se añadió TEA (78,79 mg, 778,64 μ moles, 108,38 μ L, 6 eq) y (5R)-5,13-dimetil-11-(2,2,2-trifluoroetoximetil)-12-oxa-4,8,9,13-tetrazatriciclo[7.5.0.0^{2,7}]tetradeca-1,7-dien-14-ona (60 mg, 129,77 μ moles, 1 eq, TFA), después la mezcla se agitó a 15°C durante 16 h. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (FA) para obtener el compuesto del título (43 mg, 84,24 μ moles, 64,91% de rendimiento, 100% de pureza) como sólido blanco. LCMS: 511 [M+1]; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,78 (dd, J = 2,82, 5,46 Hz, 1 H), 7,58 (m, 1 H), 7,11 - 7,18 (m, 1 H), 6,54 (s, 1 H), 5,13 (m, 1 H), 4,84 (d, J = 15,69 Hz, 1 H), 4,63 - 4,69 (m, 1 H), 4,55 - 4,62 (m, 1 H), 4,50 (d, J = 15,56 Hz, 1 H), 4,39 - 4,46 (m, 1 H), 3,88 - 3,97 (m, 2 H), 3,73 - 3,87 (m, 2 H), 3,31 (s, 3 H), 3,05 (dd, J = 5,83, 16,00 Hz, 1 H), 2,70 (d, J = 15,94 Hz, 1 H), 1,20 (d, J = 6,90 Hz, 3 H).

Compuesto 211: (S*)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-2-metil-1-oxo-4-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.

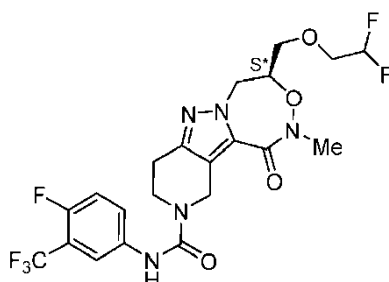


Etapa 1. 4-(2,2-difluoroetoximetil)-2-metil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahydro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxilato de terc-butilo. A una suspensión de NaH (85,13 mg, 2,13 mmoles, 60% de pureza, 2,5 eq) en DMF (3 mL) se añadió una disolución de 4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahydro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxilato de terc-butilo (enantiómero sencillo, 300 mg, 851,34 μ moles, 1 eq) en DMF (0,5 mL) a -40°C en gotas en N₂. La mezcla se agitó a -40°C durante 0,5 hr. Se añadió trifluorometanosulfonato de 2,2-difluoroetilo (546,85 mg, 2,55 mmoles, 3 eq) a -40°C. La mezcla de reacción se agitó a -20°C durante 1 hr. La mezcla de reacción se desactivó con HCl 1N (30 mL) a 0°C y se extrajo con EA (30 mL*3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se combinó con otro lote para purificar mediante cromatografía en columna (SiO₂, PE:EA: 3:1~1:1) para dar 400 mg del compuesto del título como un sólido blanco.

Etapa 2. 4-(2,2-difluoroetoximetil)-2-metil-4,5,8,9,10,11-hexahidropirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-1-ona. A una disolución de 4-(2,2-difluoroetoximetil)-2-metil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahydro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxilato de terc-butilo (160 mg, 384,23 μ moles, 1 eq) en DCM (4 mL) se añadió TFA (6,16 g, 54,02 mmoles, 4,00 mL, 140,60 eq). La mezcla se agitó a 20°C durante 30 min. TLC (DCM:MeOH = 10:1) mostró que el material de partida se consumió. La mezcla se concentró al vacío para dar el compuesto del título (180 mg, en bruto, TFA) como aceite marrón.

Etapa 3. (S*) N-(3-ciano-4-fluoro-fenil)-4-(2,2-difluoroetoximetil)-2-metil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahydro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxamida. A una mezcla de 4-(2,2-difluoroetoximetil)-2-metil-4,5,8,9,10,11-hexahidropirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-1-ona (84 mg, 195,20 μ moles, 1 eq, TFA) y N-(3-ciano-4-fluoro-fenil)carbamato de fenilo (50,02 mg, 195,20 μ moles, 1 eq) en DCM (5 mL) se añadió TEA (98,76 mg, 976,00 μ moles, 135,85 μ L, 5 eq). La mezcla se agitó a 20°C durante 2 h. LCMS mostró que se detectó un pico principal con MS deseada. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (FA) para dar el compuesto del título (45,93 mg, 94,72 μ moles, 48,52% de rendimiento, 98,66% de pureza) como sólido blanco. LCMS: 479 [M+1]. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,69 (dd, J = 2,75, 5,44 Hz, 1H), 7,52 (ddd, J = 2,81, 4,58, 9,11 Hz, 1H), 7,06 (t, J = 8,68 Hz, 1 H), 6,67 (s, 1 H), 5,68 - 5,98 (m, 1 H), 4,56 (quin, J = 5,72 Hz, 1 H), 4,45 - 4,52 (m, 1 H), 4,30 - 4,37 (m, 1 H), 3,75 - 3,84 (m, 2 H), 3,60 - 3,74 (m, 4 H), 3,23 (s, 3 H), 2,79 (t, J = 5,81 Hz, 2 H).

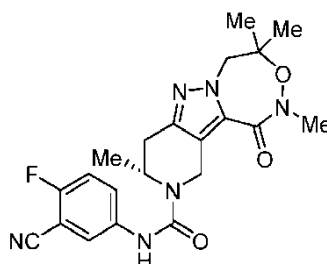
Compuesto 212: (S*)-4-((2,2-difluoroetoxi)metil)-N-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al compuesto 211 usando 4-(2,2-difluoroetoximetil)-2-metil-4,5,8,9,10,11-hexahidropirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepin-1-ona y (4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)carbamato de fenilo en la etapa 3. LCMS: 522 [M+1]; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,68 (dd, J = 2,75, 6,17 Hz, 1 H), 7,57 - 7,63 (m, 1 H), 7,15 (t, J = 9,35 Hz, 1 H), 6,68 (s, 1 H), 5,75 - 6,09 (m, 1 H), 4,73 (s, 2 H), 4,54 - 4,68 (m, 2 H), 4,38 - 4,46 (m, 1 H), 3,84 - 3,96 (m, 2 H), 3,69 - 3,83 (m, 4H), 3,32 (s, 3 H), 2,88 (t, J = 5,75 Hz, 2 H).

*Enantiómero puro pero desconocido.

Compuesto 213: (R)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-2,4,4,9-tetrametil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida.



Etapas 1. N-hidroxi-N-metil-carbamato de terc-butilo. A una disolución de N-metilhidroxilamina (20 g, 425,02 mmoles, 1 eq, HCl) y NaHCO₃ (53,56 g, 637,53 mmoles, 24,80 mL, 1,5 eq) en THF (400 mL) y H₂O (200 mL) se añadió una disolución Boc₂O (92,76 g, 425,02 mmoles, 97,64 mL, 1 eq) en THF (100 mL) a 0°C lentamente. Después la mezcla se agitó a 16°C durante 16 hr. La mezcla se diluyó con H₂O (200 mL) y se extrajo con EtOAc (200 mL*3). Después la fase orgánica se extrajo con HCl 1N (200 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (29,6 g, en bruto) como líquido rojo.

Etapas 2. 2-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]oxi-2-metil-propanoato de metilo. A una disolución de N-hidroxi-N-metil-carbamato de terc-butilo (5 g, 33,97 mmoles, 1 eq) en MeOH (50 mL) se añadió CH₃ONa (1,84 g, 33,97 mmoles, 1 eq) y 2-bromo-2-metil-propanoato de metilo (6,15 g, 33,97 mmoles, 4,39 mL, 1 eq) a 0°C. Después la mezcla se calentó a 60°C con agitación durante 16 h. Después a la mezcla se añadió otro lote de CH₃ONa (0,92 g, 17 mmoles, 0,5 eq) y 2-bromo-2-metilpropanoato de metilo (3,08 g, 17 mmoles, 2,2 mL, 0,5 eq). La mezcla se agitó a 60°C durante 5 hr. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió con H₂O (80 mL) y se extrajo con EA (80 mL*3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo = 100/1 a 20/1) para proporcionar el compuesto del título (8,05 g, en bruto) como líquido blanco.

Etapas 3. N-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etoxi)-N-metil-carbamato de terc-butilo. A una suspensión de LiBH₄ (1,42 g, 65,11 mmoles, 2 eq) en THF (80 mL) se añadió una disolución de 2-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]oxi-2-metil-propanoato de metilo (8,05 g, 32,55 mmoles, 1 eq) en THF (20 mL) a -40°C en N₂. Después la mezcla se agitó a 0°C durante 4 hr. La reacción se vertió en NH₄Cl sat. ac. (200 mL) y se extrajo con EtOAc (150 mL*3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo = 100/1 a 20/1) para dar el compuesto del título (3,8 g, 17,33 mmoles, 53,24% de rendimiento) como líquido blanco y producto impuro con 80% de pureza (2,4 g, 8,76 mmoles) como líquido blanco.

Etapas 4. 2-metil-2-(metilamino)propan-1-ol. A una disolución de N-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etoxi)-N-metil-carbamato de terc-butilo (3,8 g, 17,33 mmoles, 1 eq) en dioxano (10 mL) se añadió HCl/dioxano (4 M, 6 mL, 1,38 eq). La mezcla se agitó a 16°C durante 2 hr. La mezcla se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (3,04 g, en bruto, HCl) como aceite amarillo claro, usado en la siguiente etapa directamente.

Etapa 5. (6R)-3-[(2-hidroxi-1,1-dimetil-etoxi)-metil-carbamoi]-6-metil-2,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo. A una disolución de ácido (6R)-5-terc-butoxicarbonil-6-metil-2,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridina-3-carboxílico (800 mg, 2,84 mmoles, 1 eq) y 2-metil-2-(metilaminooxi)propan-1-ol (575,34 mg, 3,70 mmoles, 1,3 eq, HCl) en piridina (5 mL) se añadió EDCI (708,73 mg, 3,70 mmoles, 1,3 eq). La mezcla se agitó a 30°C durante 16 hr. La mezcla se combinó con otro lote y se diluyó con H₂O (50 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL*3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con HCl 1N (100 mL*2), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo = 20/1 a 1/5) para dar el compuesto del título (918 mg) como sólido amarillo claro.

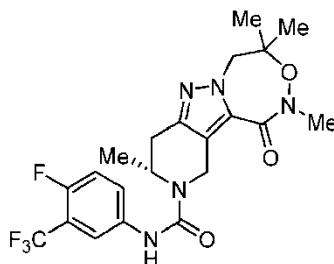
Etapa 6. (R)-6-metil-3-(metil((2-metil-1-((metilsulfonil)oxi)propan-2-il)oxi)carbamoi)-2,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo y (R)-6-metil-3-(metil((2-metil-1-((metilsulfonil)oxi)propan-2-il)oxi)carbamoi)-2-(metilsulfonil)-2,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo. A una disolución de (6R)-3-[(2-hidroxi-1,1-dimetil-etoxi)-metil-carbamoi]-6-metil-2,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (600 mg, 1,57 mmoles, 1 eq) en DCM (10 mL) se añadió DIEA (608,27 mg, 4,71 mmoles, 819,78 µL, 3 eq) y MsCl (215,65 mg, 1,88 mmoles, 145,71 µL, 1,2 eq) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 2 h. Se añadió MsCl adicional (215,65 mg, 1,88 mmoles, 145,71 µL, 1,2 eq) y la mezcla se agitó a 0°C durante 0,5 hr. La mezcla se diluyó con H₂O (20 mL) y se extrajo con DCM (20 mL). La fase orgánica se lavó con HCl 0,5 N (10 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para dar una mezcla (900 mg en bruto) de (R)-6-metil-3-(metil((2-metil-1-((metilsulfonil)oxi)propan-2-il)oxi)carbamoi)-2,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo y (R)-6-metil-3-(metil((2-metil-1-((metilsulfonil)oxi)propan-2-il)oxi)carbamoi)-2-(metilsulfonil)-2,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo como sólido blanco, usado directamente en la siguiente etapa.

Etapa 7. (5R)-5,11,11,13-tetrametil-14-oxo-12-oxa-4,8,9,13-tetrazatriciclo[7.5.0.0^{2,7}]tetradeca-1,7-dieno-4-carboxilato de terc-butilo. A una mezcla de (R)-6-metil-3-(metil((2-metil-1-((metilsulfonil)oxi)propan-2-il)oxi)carbamoi)-2,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo y (R)-6-metil-3-(metil((2-metil-1-((metilsulfonil)oxi)propan-2-il)oxi)carbamoi)-2-(metilsulfonil)-2,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (820 mg en bruto) en THF (15 mL) se añadió NaH 164,00 mg, 4,10 mmoles, 60% de pureza, 2,5 eq) a 0°C. La mezcla se calentó a 45°C con agitación durante 14 hr. La mezcla se vertió en disolución de HCl 1N acuosa (40 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL*3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución de NaHCO₃ saturada acuosa (40 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo = 30/1 a 1:1) para dar el compuesto del título (440 mg, 1,15 mmoles, 70,16% de rendimiento, 95,3% de pureza) como sólido blanco.

Etapa 8. (5R)-5,11,11,13-tetrametil-12-oxa-4,8,9,13-tetrazatriciclo[7.5.0.0^{2,7}]tetradeca-1,7-dien-14-ona. A una disolución de (5R)-5,11,11,13-tetrametil-14-oxo-12-oxa-4,8,9,13-tetrazatriciclo[7.5.0.0^{2,7}]tetradeca-1,7-dieno-4-carboxilato de terc-butilo (150 mg, 411,59 µmoles, 1 eq) en DCM (5 mL) se añadió TFA (770,00 mg, 6,75 mmoles, 0,5 mL, 16,41 eq). La mezcla se agitó a 16°C durante 2 hr. La mezcla se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (164 mg, en bruto, TFA) en aceite amarillo. El compuesto del título en bruto no se purificó y se usó en la siguiente etapa directa.

Etapa 9. (R)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-2,4,4,9-tetrametil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida. A una disolución de (5R)-5,11,11,13-tetrametil-12-oxa-4,8,9,13-tetrazatriciclo[7.5.0.0^{2,7}]tetradeca-1,7-dien-14-ona (82 mg, 216,73 µmoles, 1 eq, TFA) en DCM (2 mL) se añadió TEA (109,66 mg, 1,08 mmoles, 150,83 µL, 5 eq) y N-(3-ciano-4-fluoro-fenil)carbamato de fenilo (55,53 mg, 216,73 µmoles, 1 eq). La mezcla se agitó a 16°C durante 16 hr. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (FA) para dar el compuesto del título (54,35 mg, 127,32 µmoles, 58,75% de rendimiento, 99,9% de pureza) como sólido blanco. LCMS: 427 [M+1]. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,79 (dd, J = 2,8, 5,2 Hz, 1 H), 7,57 - 7,58 (m, 1 H), 7,15 (t, J = 8,4 Hz, 1 H), 6,53 (s, 1 H), 5,11 -5,17 (m, 1 H), 4,83 (d, J = 15,2 Hz, 1 H), 4,51 (d, J = 15,2 Hz, 1 H), 4,25 (s, 2 H), 3,29 (s, 3 H), 3,05 (dd, J = 2,0, 15,6 Hz, 1 H), 2,70 (d, J = 15,6 Hz, 1 H), 1,38 (d, J = 17,6 Hz, 6 H), 1,19 (d, J = 6,8 Hz, 3 H).

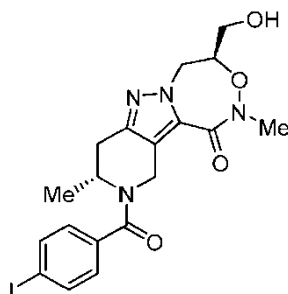
Compuesto 214: (5R)-N-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-5,11,11,13-tetrametil-14-oxo-12-oxa-4,8,9,13-tetrazatriciclo[7.5.0.0^{2,7}]tetradeca-1,7-dieno-4-carboxamida.



A una disolución de (5R)-5,11,11,13-tetrametil-12-oxa-4,8,9,13-tetrazatriciclo[7.5.0.0^{2,7}]tetradeca-1,7-dien-14-ona (82 mg, 216,73 µmoles, 1 eq, TFA) en DCM (2 mL) se añadió TEA (131,59 mg, 1,30 mmoles, 181,00 µL, 6 eq) y N-[4-

fluoro-3-(trifluorometil)fenil]carbamato de fenilo (64,85 mg, 216,73 μ moles, 1 eq). La mezcla se agitó a 16°C durante 16 hr. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (FA) para dar el compuesto del título (46,1 mg, 98,01 μ moles, 45,22% de rendimiento, 99,8% de pureza) como sólido blanco. LCMS: 470 [M+1]. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,68 (dd, J = 2,8, 6,0 Hz, 1 H), 7,57 -7,60 (m, 1 H), 7,14 (t, J = 9,2 Hz, 1 H), 6,53 (s, 1 H), 5,12 -5,18 (m, 1 H), 4,83 (d, J = 15,2 Hz, 1 H), 4,51 (d, J = 15,2 Hz, 1 H), 4,25 (s, 2 H), 3,28 (s, 3 H), 3,05 (dd, J = 5,6, 16,0 Hz, 1 H), 2,70 (d, J = 16,0 Hz, 1 H), 1,38 (d, J = 17,6 Hz, 6 H), 1,19 (d, J = 6,8 Hz, 3 H).

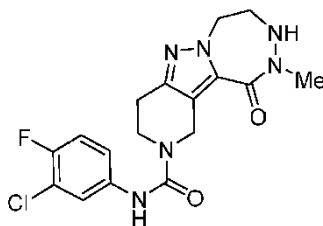
Compuesto 215: (4S,9R)-4-(hidroximetil)-10-(4-yodobenzoil)-2,9-dimetil-4,5,8,9,10,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepin-1(2H)-ona.



Etapa 1. (4S,9R)-4-(hidroximetil)-2,9-dimetil-4,5,8,9,10,11-hexahidropirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepin-1-ona. Una mezcla de (4S,9R)-4-(hidroximetil)-2,9-dimetil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahydro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxilato de terc-butilo (120 mg, 327,50 μ moles, 1 eq), y TFA (3,08 g, 27,01 mmoles, 2,00 mL, 82,48 eq) en DCM (4 mL) se agitó a 15°C durante 1 hr en atmósfera de N_2 . La mezcla se concentró al vacío para dar el compuesto del título (124 mg, 326,04 μ moles, 99,55% de rendimiento, TFA) como un aceite amarillo, que se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 2. (4S,9R)-4-(hidroximetil)-10-(4-yodobenzoil)-2,9-dimetil-4,5,8,9,10,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepin-1(2H)-ona. Una mezcla de (4S,9R)-4-(hidroximetil)-2,9-dimetil-4,5,8,9,10,11-hexahidropirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepin-1-ona (124 mg, 326,04 μ moles, 1 eq, TFA), cloruro de 4-yodobenzoilo (104,25 mg, 391,25 μ moles, 1,2 eq), TEA (98,98 mg, 978,13 μ moles, 136,14 μ L, 3 eq) y DMAP (3,98 mg, 32,60 μ moles, 0,1 eq) en DCM (5 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 por 3 veces. La mezcla se agitó a 15°C durante 16 hr en atmósfera de N_2 . La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (150,08 mg, 281,23 μ moles, 86,26% de rendimiento, 93% de pureza) como un sólido blanco. LCMS: 497 [M+1]. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,78 (a d, J = 7,53 Hz, 2 H), 7,17 (d, J = 7,91 Hz, 2 H), 5,36 - 5,71 (m, 1 H), 4,18 - 4,81 (m, 5 H), 3,63 - 3,92 (m, 2 H), 3,29 (s a, 4 H), 2,50 - 2,77 (m, 1 H), 1,84 - 2,28 (m, 1 H), 1,25 (s a, 2 H), 1,09 - 1,37 (m, 1 H).

Compuesto 216: N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-metil-1-oxo-3,4,5,8,9,11-hexahidropirido[2,3]pirazolo[2,4-c][1,2,5]triazepina-10-carboxamida.



Etapa 1. N-(benciloxycarbonilamino)-N-metil-carbamato de terc-butilo. A una disolución de N-amino-N-metil-carbamato de terc-butilo (3,00 g, 20,52 mmoles, 1,00 eq) en dioxano (20,00 mL) se añadió una disolución de NaOH (820,80 mg, 20,52 mmoles, 1,00 eq) en H_2O (5,00 mL), seguido por CbzCl (4,55 g, 26,68 mmoles, 3,79 mL, 1,30 eq), la mezcla de reacción se agitó a 25°C durante una hora. La mezcla de reacción se diluyó con EA (200 mL) y se lavó con agua (80 mLx3), la fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (4,00 g, 14,27 mmoles, 69,54% de rendimiento) se obtuvo como aceite amarillo. LCMS: 303 [M+23].

Etapa 2. 2-[benciloxycarbonil[terc-butoxicarbonil(metil)amino]amino]acetato de metilo. A una mezcla de N-(benciloxycarbonilamino)-N-metil-carbamato de terc-butilo (4,00 g, 14,27 mmoles, 1,00 eq) y 2-bromoacetato de metilo (3,27 g, 21,41 mmoles, 2,02 mL, 1,50 eq) en DMF (10,00 mL) se añadió K_2CO_3 (2,96 g, 21,41 mmoles, 1,50 eq) en N_2 , la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EA (150 mL) y se lavó con agua (50 mLx3), la fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (3,50 g, 9,93 mmoles, 69,60% de rendimiento) como aceite amarillo. LCMS: 375 [M+23].

Etapa 3. N-[benciloxicarbonil(2-hidroxietil)amino]-N-metil-carbamato de terc-butilo. A una disolución de 2-[benciloxicarbonil-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]amino]acetato de metilo (3,50 g, 9,93 mmoles, 1,00 eq) en THF (30,00 mL) se añadió LiBH₄ (432,55 mg, 19,86 mmoles, 2,00 eq) en N₂ a 0°C, la mezcla de reacción se agitó a 20°C durante 2 horas. La reacción se desactivó con agua (150 mL) y después se extrajo con EA (200 mLx3), la fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (2,40 g, 7,40 mmoles, 74,51% de rendimiento) se obtuvo como aceite amarillo. LCMS: 347 [M+23].

Etapa 4. N-(2-hidroxietil)-N-(metilamino)carbamato de bencilo. A una disolución de N-[benciloxicarbonil(2-hidroxietil)amino]-N-metil-carbamato de terc-butilo (2,40 g, 7,40 mmoles, 1,00 eq) en dioxano (20,00 mL) se añadió HCl/dioxano (4 M, 20,00 mL, 10,81 eq), la mezcla de reacción se agitó a 25°C durante una hora. Los compuestos orgánicos se eliminaron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (1,80 g, en bruto, HCl) como aceite amarillo. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación.

Etapa 5. 3-[[benciloxicarbonil(2-hidroxietil)amino]-metil-carbamoil]-2,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo. A una mezcla de ácido 5-terc-butoxicarbonil-2,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridina-3-carboxílico (1,50 g, 5,61 mmoles, 1,00 eq) y N-(2-hidroxietil)-N-(metilamino)carbamato de bencilo (1,76 g, 6,73 mmoles, 1,20 eq, HCl) en DMF (20,00 mL) se añadieron PYBOP (3,50 g, 6,73 mmoles, 1,20 eq), HOBT (909,97 mg, 6,73 mmoles, 1,20 eq) y DIPEA (2,90 g, 22,45 mmoles, 3,92 mL, 4,00 eq), la mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EA (200 mL) y se lavó con agua (100 mLx3), la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice. La purificación adicional por HPLC preparativa (FA) proporcionó el compuesto del título (1,50 g, 2,53 mmoles, 45,17% de rendimiento, 80% de pureza) como sólido amarillo. LCMS: 474 [M+1].

Etapa 6. 3-[[benciloxicarbonil(2-metilsulfoniloxietil)amino]-metil-carbamoil]-2,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo. A una mezcla de 3-[[benciloxicarbonil(2-hidroxietil)amino]-metil-carbamoil]-2,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (500,00 mg, 1,06 mmoles, 1,00 eq) y TEA (214,52 mg, 2,12 mmoles, 293,86 µL, 2,00 eq) en DCM (10,00 mL) se añadió MsCl (242,85 mg, 2,12 mmoles, 164,09 µL, 2,00 eq) en N₂ a 0°C, la mezcla de reacción se agitó a 20°C durante 30 minutos. La reacción se desactivó con agua (30 mL) y después se extrajo con DCM (80 mLx2), las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto del título (380,00 mg, 661,34 µmoles, 62,39% de rendimiento, 96% de pureza) como sólido blanco. LCMS: 552 [M+1].

Etapa 7. O₃-bencil O₁₀-terc-butil 2-metil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-c][1,2,5]triazepina-3,10-dicarboxilato. A una disolución de 3-[[benciloxicarbonil(2-metilsulfoniloxietil)amino]metil-carbamoil]-2,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (380,00 mg, 688,89 µmoles, 1,00 eq) en THF (15,00 mL) se añadió NaH (55,11 mg, 1,38 mmoles, 60% de pureza, 2,00 eq) en N₂ a -10°C, la mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 16 horas. La reacción se desactivó con agua (20 mL) y después se extrajo con EA (50 mLx3), las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (130,00 mg, 285,39 µmoles, 41,43% de rendimiento) como sólido blanco. LCMS: 456 [M+1].

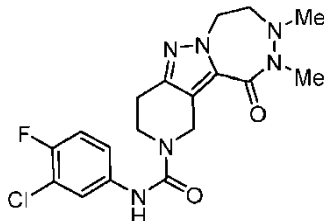
Etapa 8. 2-metil-1-oxo-3,4,5,8,9,11-hexahidropirido[2,3]pirazolo[2,4-c][1,2,5]triazepina-10-carboxilato de terc-butilo. A una disolución de O₃-bencil O₁₀-terc-butil 2-metil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-c][1,2,5]triazepina-3,10-dicarboxilato (250,00 mg, 548,84 µmoles, 1,00 eq) en MeOH (15,00 mL) se añadió Pd/C (50,00 mg, 10% en pureza) en N₂, la suspensión se degasificó al vacío y se purgó con H₂ tres veces, la mezcla se agitó en H₂ (103,42 kPa (15 psi)) a 25°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (145,00 mg, en bruto) como aceite amarillo. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación. LCMS: 322 [M+1].

Etapa 9. 2-metil-4,5,8,9,10,11-hexahidro-3H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-c][1,2,5]triazepin-1-ona. A una disolución de 2-metil-1-oxo-3,4,5,8,9,11-hexahidropirido[2,3]pirazolo[2,4-c][1,2,5]triazepina-10-carboxilato de terc-butilo (15,00 mg, 46,67 µmoles, 1,00 eq) en DCM (2,00 mL) se añadió TFA (384,97 mg, 3,38 mmoles, 249,98 µL, 72,34 eq), la mezcla de reacción se agitó a 25°C durante una hora. El disolvente se eliminó a presión reducida. El compuesto del título (15,00 mg, en bruto, TFA) se obtuvo como aceite amarillo. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación.

Etapa 10. N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-metil-1-oxo-3,4,5,8,9,11-hexahidropirido[2,3]pirazolo[2,4-c][1,2,5]triazepina-10-carboxamida. A una mezcla de 2-metil-4,5,8,9,10,11-hexahidro-3H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-c][1,2,5]triazepin-1-ona (15,00 mg, 44,74 µmoles, 1,00 eq, TFA) en DCM (2,00 mL) se añadió TEA (18,11 mg, 178,95 µmoles, 24,81 µL, 4,00 eq), seguido por N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)carbamato de fenilo (11,89 mg, 44,74 µmoles, 1,00 eq), la mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 2 horas. La mezcla se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con DCM (30 mLx2), las fases orgánicas se combinaron, se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (FA) para proporcionar el compuesto del título (11,00 mg, 26,60 µmoles, 59,46% de rendimiento, 95% de pureza) se obtuvo como sólido blanco. LCMS: 393/395 [M+1]; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,59 (dd, J =

2,63, 6,54 Hz, 1 H), 7,17 - 7,24 (m, 1 H), 7,02 - 7,09 (m, 1 H), 6,75 (s, 1 H), 4,69 (s, 2 H), 4,55 (t, $J = 7,76$ Hz, 1 H), 4,40 (t, $J = 6,42$ Hz, 2 H), 3,86 (t, $J = 5,81$ Hz, 2 H), 3,47 (c, $J = 6,72$ Hz, 2 H), 3,23 (s, 3 H), 2,85 (t, $J = 5,75$ Hz, 2 H).

Compuesto 217: N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2,3-dimetil-1-oxo-1,2,3,4,5,8,9,11-octahidro-10H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-10-carboxamida.



5

Etapa 1. O₅-terc-butil O₃-etil 2-alil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,5-dicarboxilato. A una disolución de O₅-terc-butil O₃-etil 2,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridina-3,5-dicarboxilato (20,00 g, 67,72 mmoles, 1,00 eq) y 3-bromoprop-1-eno (12,29 g, 101,58 mmoles, 1,50 eq) en DMF (200,00 mL) se añadió Cs₂CO₃ (55,16 g, 169,30 mmoles, 2,50 eq). Después la mezcla se agitó a 25°C durante 16 h. TLC (éter de petróleo:EtOAc = 3:1) mostró que O₅-terc-butil O₃-etil 2,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridina-3,5-dicarboxilato se consumió completamente y se formaron dos nuevos puntos. La mezcla se diluyó con 100 mL de agua y se extrajo con EtOAc (100 mL*3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 mL) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo = 50/1 a 3/1) para dar el compuesto del título (13,50 g, 40,25 mmoles, 59,44% de rendimiento) como sólido blanco y su regioisómero (9,50 g, 28,32 mmoles, 41,83% de rendimiento) como sólido blanco.

Etapa 2. Terc-butil etil 2-(2-oxoetil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,5-dicarboxilato. A una disolución de O₅-terc-butil O₃-etil 2-alil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,5-dicarboxilato (1,00 g, 2,98 mmoles, 1,00 eq) en THF (1,00 mL) y H₂O (500,00 µL) se añadió OsO₄ (75,80 mg, 298,15 µmoles, 15,47 µL, 0,10 eq), seguido por NaIO₄ (1,91 g, 8,94 mmoles, 495,63 µL, 3,00 eq) a 0°C. La mezcla se agitó a 25°C durante 5 hr. La mezcla se desactivó mediante Na₂S₂O₃ saturado (50 mL) y se extrajo con EA (80 mLx2). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se usó en la siguiente etapa directamente. El compuesto del título (700,00 mg, en bruto) se obtuvo como aceite incoloro.

Etapa 3. O₅-terc-butil O₃-etil 2-[2-[[terc-butoxicarbonil(metil)amino]-metil-amino]etil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,5-dicarboxilato. A una disolución de N-metil-N-(metilamino)carbamato de terc-butilo (432,14 mg, 2,70 mmoles, 1,30 eq) y O₅-terc-butil O₃-etil 2-(2-oxoetil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,5-dicarboxilato (700,00 mg, 2,07 mmoles, 1,00 eq) en EtOH (15,00 mL) se añadió HOAc (1,25 mg, 20,75 µmoles, 1,19 µL, 0,01 eq). La mezcla se agitó a 20°C durante 5 hr. NaBH₃CN (391,16 mg, 6,22 mmoles, 3,00 eq) se añadió y la mezcla se agitó a 20°C durante 16 hr. La mezcla se diluyó con H₂O (50 mL) y se extrajo con EA (60 mLx2). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (PE:EA = 15%-25%) y después HPLC preparativa (FA) para dar el compuesto del título (100,00 mg, 186,88 µmoles, 9,03% de rendimiento, 90% de pureza) como aceite incoloro. ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ = 4,38 - 4,60 (m, 4 H), 4,17 - 4,31 (m, 2 H), 3,51 - 3,67 (m, 2 H), 2,77 (s, 3 H), 2,67 (s, 2 H), 2,55 (s, 3 H), 1,40 (d, $J = 10,9$ Hz, 18 H), 1,31 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H).

Etapa 4. 2-[2-[metil(metilamino)amino]etil]-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridina-3-carboxilato de etilo. O₅-terc-butil O₃-etil 2-[2-[[terc-butoxicarbonil(metil)amino]-metil-amino]etil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,5-dicarboxilato (50,00 mg, 103,82 µmoles, 1,00 eq) se disolvió en HCl/dioxano (103,82 µmoles, 2,00 mL, 4M, 1,00 eq) y la mezcla se agitó a 25°C durante 1 hr. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (40,00 mg, en bruto, 2 HCl) como aceite incoloro.

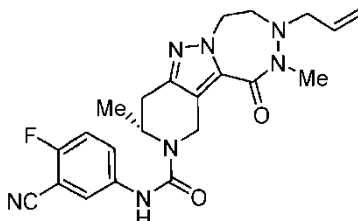
Etapa 5. 2,3-dimetil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-c][1,2,5]triazepina-10-carboxilato de terc-butilo. A una disolución de 2-[2-[metil(metilamino)amino]etil]-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridina-3-carboxilato de etilo (60,00 mg, 169,36 µmoles, 1,00 eq, 2HCl) en MeOH (500,00 µL) se añadió CH₃ONa (45,74 mg, 846,80 µmoles, 5,00 eq). La mezcla se agitó a 25°C durante 2 hr. La mezcla se agitó a 25°C durante otras 16 hr. Se añadió CH₃ONa adicional (20 mg) y la mezcla se agitó a 25°C durante otras 16 hr. La mezcla se concentró al vacío para dar un residuo. El residuo se disolvió en H₂O (500,00 µL) y THF (3,00 mL). A la disolución se añadieron Boc₂O (44,35 mg, 203,23 µmoles, 46,68 µL, 1,20 eq) y NaHCO₃ (28,46 mg, 338,72 µmoles, 13,18 µL, 2,00 eq). La mezcla se agitó a 25°C durante 3 hr. La mezcla se diluyó con H₂O (10 mL) y se extrajo con EA (20 mLx2). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (60,00 mg, en bruto) como aceite marrón.

Etapa 6. 2,3-dimetil-4,5,8,9,10,11-hexahidropirido[2,3]pirazolo[2,4-c][1,2,5]triazepin-1-ona. A una disolución de 2,3-dimetil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-c][1,2,5]triazepina-10-carboxilato de terc-butilo (70,00 mg, 208,71 µmoles, 1,00 eq) en DCM (1,00 mL) se añadió TFA (1,54 g, 13,51 mmoles, 1,00 mL, 64,71 eq), la mezcla se

agitó a 25°C durante 16 hr. La mezcla se concentró al vacío para dar el compuesto del título (77,00 mg, en bruto, TFA) como aceite marrón.

Etapa 7. N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2,3-dimetil-1-oxo-1,2,3,4,5,8,9,11-octahidro-10H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-10-carboxamida. A una disolución de 2,3-dimetil-4,5,8,9,10,11-hexahidropirido[2,3]pirazolo[2,4-c][1,2,5]triazepina-1-ona (75,00 mg, 214,71 μ moles, 1,00 eq, TFA) y N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)carbamato de fenilo (57,04 mg, 214,71 μ moles, 1,00 eq) en DCM (3,00 mL) se añadió TEA (108,63 mg, 1,07 mmoles, 148,81 μ L, 5,00 eq). La mezcla se agitó a 25°C durante 16 hr. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (FA) para proporcionar el compuesto del título (20,00 mg, 48,82 μ moles, 22,74% de rendimiento, 99,3% de pureza) como sólido blanco. LCMS: 407 [M+1]. ^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ = 7,61 (dd, J = 2,6, 6,5 Hz, 1 H), 7,19 - 7,25 (m, 1 H), 7,02 - 7,09 (t, 1 H), 6,70 (s, 1 H), 4,73 (s, 2 H), 4,53 (t, J = 6,1 Hz, 2 H), 3,88 (t, J = 5,8 Hz, 2 H), 3,61 (t, J = 6,1 Hz, 2 H), 3,25 (s, 3 H), 2,86 (t, J = 5,8 Hz, 2 H), 2,69 (s, 3 H).

Compuesto 218: (R)-3-alil-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,2,3,4,5,8,9,11-octahidro-10H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-10-carboxamida.



Etapa 1. N-[2-[terc-butil(dimetil)silil]oxietilamino]-N-metilcarbamato de terc-butilo. A una disolución de N-amino-N-metilcarbamato de terc-butilo (2,00 g, 13,68 mmoles, 1,00 eq) en DMF (20,00 mL) se añadieron 2-bromoetoxi-terc-butil-dimetil-silano (3,60 g, 15,05 mmoles, 1,10 eq) y DIEA (2,30 g, 17,78 mmoles, 3,11 mL, 1,30 eq). La mezcla se agitó a 90°C durante 32 hr. La mezcla se diluyó con H_2O (100 mL) y se extrajo con EA (100 mLx2). La fase orgánica combinada se lavó con H_2O (50 mLx2), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (PE/EA: 0%~10%) para obtener N-[2-[terc-butil(dimetil)silil]oxietilamino]-N-metilcarbamato de terc-butilo (4,00 g, 10,51 mmoles, 76,82% de rendimiento, 80% de pureza) como aceite incoloro.

Etapa 2. N-[alil-[2-[terc-butil(dimetil)silil]oxietil]amino]-N-metilcarbamato de terc-butilo. A una disolución de N-[2-[terc-butil(dimetil)silil]oxietilamino]-N-metilcarbamato de terc-butilo (4,00 g, 10,51 mmoles, 1,00 eq) y 3-bromoprop-1-eno (1,91 g, 15,76 mmoles, 1,50 eq) en DMF (40,00 mL) se añadió DIEA (1,77 g, 13,66 mmoles, 2,39 mL, 1,30 eq). Después la mezcla se calentó a 65°C durante 16 hr. La mezcla se diluyó con H_2O (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (200 mLx2). La fase orgánica combinada se lavó con H_2O (50 mLx2), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (PE:EA: 0%~5%) para dar N-[alil-[2-[terc-butil(dimetil)silil]oxietil]amino]-N-metilcarbamato de terc-butilo (2,80 g, 6,50 mmoles, 61,85% de rendimiento, 80% de pureza) como aceite incoloro.

Etapa 3. 2-[alil(metilamino)amino]etanol. A una disolución de N-[alil-[2-terc-butil(dimetil)silil]oxietil]amino]-N-metilcarbamato de terc-butilo (2,00 g, 4,64 mmoles, 1,00 eq) en EtOAc (20,00 mL) se añadió HCl/EtOAc (4 M, 10,00 mL, 8,62 eq). La mezcla se agitó a 10°C durante 3 hr. La mezcla se concentró al vacío para obtener 2-[alil(metilamino)amino]etanol (1,30 g, en bruto, HCl) como aceite marrón.

Etapa 4. (6R)-3-[alil(2-hidroxietil)amino]-metil-carbamoil]-6-metil-2,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo. A una disolución de ácido (6R)-5-terc-butoxicarbonil-6-metil-2,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridina-3-carboxílico (1,00 g, 3,35 mmoles, 1,0 eq) y 2-[alil(metilamino)amino]etanol (888,61 mg, 5,33 mmoles, 1,50 eq, HCl) en DMF (20,00 mL) se añadieron PYBOP (203 g, 3,91 mmoles, 1,10 eq), HOBt (528,36 mg, 3,91 mmoles, 1,10 eq) y DIEA (2,30 g, 17,77 mmoles, 3,10 mL, 5,00 eq). La mezcla se agitó a 40°C durante 16 hr. La mezcla se diluyó con H_2O (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (200 mLx2). La fase orgánica combinada se lavó con H_2O (100 mLx2), HCl 1N (50 mL), NaHCO_3 saturado (50 mL), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía rápida (éter de petróleo/acetato de etilo: 60%~100%) para obtener (6R)-3-[alil(2-hidroxietil)amino]-metil-carbamoil]-6-metil-2,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (860,00 mg, 1,92 mmoles, 58,08% de rendimiento, 88% de pureza) como sólido blanco. LCMS: 394 [M+1].

Etapa 5. (6R)-3-[alil(2-metilsulfonioxietil)amino]-metil-carbamoil]-6-metil-2,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo. A una disolución de (6R)-3-[alil(2-hidroxietil)amino]-metil-carbamoil]-6-metil-2,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (800,00 mg, 1,79 mmoles, 1,00 eq) y DIEA (462,46 mg, 3,58 mmoles, 624,95 μ L, 2,00 eq) en DCM (8,00 mL) se añadió una disolución de MsCl (246,05 mg, 2,15 mmoles, 166,25 μ L, 1,20 eq) en DCM (500,00 μ L) en gotas a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 0,5 hr. MsCl (205,05 mg, 1,79 mmoles, 138,55 μ L, 1,00 eq) se añadió y la mezcla se agitó a 10°C durante 0,5 hr. La mezcla se diluyó con H_2O (50 mL) y se extrajo con DCM (100 mL). La fase orgánica se lavó con HCl 0,5N (20 mL), NaHCO_3 saturado (20 mL),

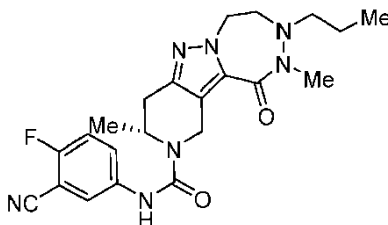
se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (800,00 mg, en bruto) como aceite incoloro. LCMS: 472 [M+1].

Etapa 6. (R)-3-alil-2,9-dimetil-1-oxo-1,2,3,4,5,8,9,11-octahidro-10H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-10-carboxilato de terc-butilo. A una disolución de (6R)-3-[[alil(2-metilsulfoniloxietil)amino]-metil-carbamoi]-6-metil-2,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (800,00 mg, 1,70 mmoles, 1,00 eq) en THF (10,00 mL) se añadió NaH (203,58 mg, 5,09 mmoles, 60% de pureza, 3,00 eq) a 0°C. La mezcla se agitó a 25°C durante 16 hr. Se añadió NaH adicional (203,58 mg) y la mezcla se calentó a 40°C durante 16 h. La mezcla se desactivó mediante HCl 0,5 N (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (80 mLx2). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (PE:EA: 30%~50%) para proporcionar el compuesto del título (450,00 mg, 970,81 µmoles, 57,11% de rendimiento, 81% de pureza) como sólido blanco. LCMS: 376 [M+1].

Etapa 7. (R)-3-alil-2,9-dimetil-2,3,4,5,8,9,10,11-octahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-10-carboxilato de terc-butilo (250,00 mg, 539,34 µmoles, 1,00 eq) en DCM (3,00 mL) se añadió TFA (3,12 g, 27,35 mmoles, 2,02 mL, 50,71 eq). La mezcla se agitó a 10°C durante 2 hr. La mezcla se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (212,00 mg, en bruto, TFA) como aceite marrón.

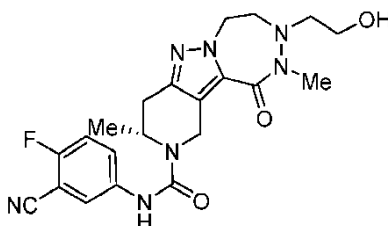
Etapa 8. (R)-3-alil-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,2,3,4,5,8,9,11-octahidro-10H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-10-carboxamida. A una disolución de (R)-3-alil-2,9-dimetil-2,3,4,5,8,9,10,11-octahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-10-carboxilato de terc-butilo (212,00 mg, 544,47 µmoles, 1,00 eq, TFA) en DCM (5,00 mL) se añadieron N-(3-ciano-4-fluorofenil)carbamato de fenilo (139,51 mg, 544,47 µmoles, 1,00 eq) y TEA (330,57 mg, 3,27 mmoles, 452,83 µL, 6,00 eq). La mezcla se agitó a 30°C durante 16 hr. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (FA) para proporcionar el compuesto del título (150,00 mg, 335,68 µmoles, 61,65% de rendimiento, 97,9% de pureza) como sólido blanco. Se produjeron 58,48 mg de producto deseado. LCMS: 438 [M+1]; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,82-7,84 (m, 1 H), 7,70-7,72 (m, 1 H), 7,29 (t, J = 9,05 Hz, 1 H), 5,83 (m, 1 H), 5,14 - 5,23 (m, 2 H), 4,96 - 5,09 (m, 2 H), 4,31 - 4,50 (m, 3 H), 3,61 (t, J = 6,36 Hz, 2 H), 3,45-3,47 (m, 2 H), 3,21 (s, 3 H), 3,04 (dd, 1 H), 2,66-2,70 (d, 1 H), 1,22 (d, J = 6,85 Hz, 3 H).

Compuesto 219: (R)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-2,9-dimetil-1-oxo-3-propil-1,2,3,4,5,8,9,11-octahidro-10H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-10-carboxamida.



A una disolución de (R)-3-alil-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,2,3,4,5,8,9,11-octahidro-10H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-10-carboxamida (compuesto 218, 25 mg, 57,15 µmoles, 1 eq) en MeOH (10 mL) se añadió Pd/C (2 mg, 10% de pureza, 1,00 eq) en N₂. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con H₂ varias veces. La mezcla se agitó en H₂ (137,89 kPa (20 psi)) a 15°C durante 20 min. La mezcla se combinó con (1753,5 mg) para diluir con MeOH (20 mL), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (FA) para proporcionar 13 mg del compuesto del título como un sólido blanco. LCMS: 440 [M+1]; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ = 7,81-7,83 (m, 1 H), 7,70-7,72 (m, 1 H), 7,28 (t, J = 8,97 Hz, 1 H), 4,92 - 5,08 (m, 2 H), 4,33 - 4,49 (m, 3 H), 3,56 (t, J = 6,40 Hz, 2 H), 3,21 (s, 3 H), 3,03-3,05 (dd, 1H), 2,79-2,81 (m, 2 H), 2,67 (d, J = 15,81 Hz, 1H), 1,42-1,48 (m, 2H), 1,21 (d, J = 6,90 Hz, 3 H), 0,86 (t, J = 7,40 Hz, 3 H).

Compuesto 220: (R)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-3-(2-hidroxietil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,2,3,4,5,8,9,11-octahidro-10H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-10-carboxamida.

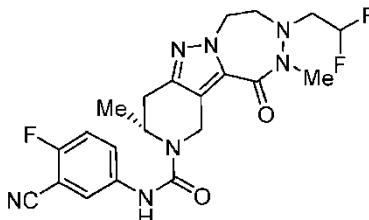


Etapa 1. (R)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-2,9-dimetil-1-oxo-3-(2-oxoetil)-1,2,3,4,5,8,9,11-octahidro-10H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-10-carboxamida. A una disolución de (R)-3-alil-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-

2,9-dimetil-1-oxo-1,2,3,4,5,8,9,11-octahidro-10H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-10-carboxamida (compuesto 218, 70 mg, 156,65 μ moles, 1,00 eq) en THF (4,00 mL) y H₂O (2,00 mL) se añadieron OsO₄ (7,97 mg, 31,33 μ moles, 1,63 μ L, 0,20 eq) y NaIO₄ (100,52 mg, 469,95 μ moles, 26,04 μ L, 3,00 eq). La mezcla se agitó a 15°C durante 6 hr. La mezcla se diluyó con H₂O (10 mL) y se extrajo con EA (20 mLx2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con Na₂S₂O₃ sat. (10 mLx2), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 1:1~0:1) para proporcionar el compuesto del título (40 mg, 91,02 μ moles, 58,11% de rendimiento) como aceite marrón.

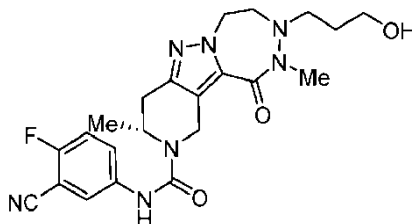
Etapa 2. (R)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-3-(2-hidroxietil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,2,3,4,5,8,9,11-octahidro-10H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-10-carboxamida. A una disolución de (R)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-2,9-dimetil-1-oxo-3-(2-oxoetil)-1,2,3,4,5,8,9,11-octahidro-10H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-10-carboxamida (20,00 mg, 45,51 μ moles, 1,00 eq) en THF (1,00 mL) y EtOH (100,00 μ L) se añadió NaBH₄ (5,16 mg, 136,53 μ moles, 3,00 eq) a 0°C. La mezcla se agitó a 15°C durante 30 min. La mezcla se desactivó con NH₄Cl sat. (10 mL) y se extrajo con EA (10 mLx2). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (FA). El compuesto del título (3,77 mg, 8,10 μ moles, 17,79% de rendimiento, 94,8% de pureza) se obtuvo como sólido blanco. LCMS: 442 [M+1]; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ = 7,83 (dd, *J* = 2,75, 5,56 Hz, 1 H), 7,71 (m, 1 H), 7,28 (t, *J* = 9,05 Hz, 1 H), 4,98 - 5,08 (m, 1 H), 4,97 (s, 1 H), 4,31 - 4,54 (m, 3 H), 3,68 (t, *J* = 6,30 Hz, 2 H), 3,59 (t, *J* = 5,56 Hz, 2 H), 3,27 (s, 3 H), 3,02 (dd, *J* = 5,75, 15,65 Hz, 1 H), 2,93 (d, *J* = 3,42 Hz, 2 H), 2,67 (d, *J* = 16,14 Hz, 1 H), 1,22 (d, *J* = 6,85 Hz, 3 H).

Compuesto 221: (R)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-3-(2,2-difluoroetil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,2,3,4,5,8,9,11-octahidro-10H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-10-carboxamida.



A una disolución de (R)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-2,9-dimetil-1-oxo-3-(2-oxoetil)-1,2,3,4,5,8,9,11-octahidro-10H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-10-carboxamida (20,00 mg, 45,51 μ moles, 1,00 eq) en DCM (2,00 mL) se añadió DAST (44,01 mg, 273,06 μ moles, 36,08 μ L, 6,00 eq) a -40°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 30 min. La mezcla se diluyó con H₂O (10 mL) y se extrajo con DCM (10 mLx2). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (FA) para dar el compuesto del título (3,67 mg, 7,65 μ moles, 16,81% de rendimiento, 96,2% de pureza) como sólido blanco. LCMS: 462 [M+1]; ¹H RMN (400MHz, CD₃OD) δ = 7,83 (dd, *J* = 2,7, 5,5 Hz, 1 H), 7,71 (m, 1 H), 7,28 (t, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 5,72 - 6,05 (m, 1 H), 4,92 - 5,07 (m, 2 H), 4,33 - 4,56 (m, 3 H), 3,70 (s, 2 H), 3,25 (s, 3H), 3,12 - 3,22 (m, 2 H), 3,04 (dd, *J* = 5,7, 15,8 Hz, 1H), 2,69 (d, *J* = 15,8 Hz, 1 H), 1,22 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H).

Compuesto 222: (R)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-3-(3-hidroxipropil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,2,3,4,5,8,9,11-octahidro-10H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-10-carboxamida.



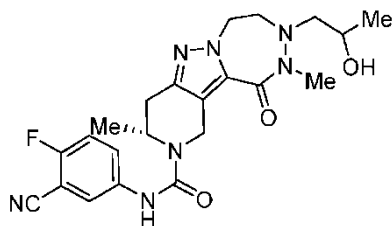
Etapa 1. (R)-3-(3-hidroxipropil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,2,3,4,5,8,9,11-octahidro-10H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-10-carboxilato de terc-butilo y (9R)-3-(2-hidroxipropil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,2,3,4,5,8,9,11-octahidro-10H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-10-carboxilato de terc-butilo. A una disolución de (R)-3-alil-2,9-dimetil-1-oxo-1,2,3,4,5,8,9,11-octahidro-10H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-10-carboxilato de terc-butilo (30,00 mg, 64,72 μ moles, 1,00 eq) y Rh(PPh₃)₃Cl (11,98 mg, 12,94 μ moles, 0,20 eq) en THF (1,00 mL) se añadió 1,3,2-benzodioxaborol (1 M, 40,42 μ L, 5,00 eq). La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hr. Después una disolución de NaOH (18,12 mg, 453,04 μ moles, 7,00 eq) en H₂O (500,00 μ L) se añadió a -30°C, H₂O₂ (205,07 mg, 1,81 mmoles, 173,79 μ L, 30% de pureza, 27,95 eq) se añadió y la mezcla se agitó a 10°C durante 1 hr. La mezcla se diluyó con H₂O (20 mL) y se extrajo con DCM (20 mLx2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaOH acuoso (0,25 N, 30 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (FA) para proporcionar (R)-3-(3-hidroxipropil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,2,3,4,5,8,9,11-octahidro-10H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-10-carboxilato de terc-butilo (10 mg, 25,41 μ moles, 39,27% de

rendimiento) como aceite incoloro y (9R)-3-(2-hidroxipropil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,2,3,4,5,8,9,11-octahidro-10H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-10-carboxilato de terc-butilo (2 mg, 5,08 μ moles, 7,85% de rendimiento) como aceite incoloro.

5 Etapa 2. (R)-3-(3-hidroxipropil)-2,9-dimetil-2,3,4,5,8,9,10,11-octahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-1-ona. A una mezcla de (R)-3-(3-hidroxipropil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,2,3,4,5,8,9,11-octahidro-10H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-10-carboxilato de terc-butilo (98 mg, 249,06 μ moles, 1 eq) en DCM (3 mL) se añadió TFA (4,62 g, 40,52 mmoles, 3 mL, 162,68 eq). La mezcla se agitó a 20°C durante 0,5 hr. La mezcla se concentró a presión reducida para dar un residuo. El compuesto del título (103 mg, en bruto, TFA) se obtuvo como aceite amarillo.

10 Etapa 3. (R)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-3-(3-hidroxipropil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,2,3,4,5,8,9,11-octahidro-10H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-10-carboxamida. A una disolución de (R)-3-(3-hidroxipropil)-2,9-dimetil-2,3,4,5,8,9,10,11-octahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-1-ona (103 mg, 252,83 μ moles, 1 eq, TFA) y 3-ciano-4-fluoro-benzoato de fenilo (60,99 mg, 252,83 μ moles, 1 eq) en DCM (5 mL) se añadió TEA (153,50 mg, 1,52 mmoles, 211,15 μ L, 6 eq). La mezcla se agitó a 20°C durante 16 hr. La mezcla se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (FA) para dar el compuesto del título (60,2 mg, 130,85 μ moles, 51,75% de rendimiento, 99,0% de pureza) como sólido blanco. LCMS: 456 [M+1]; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,77 (dd, J = 2,64, 5,40 Hz, 1 H), 7,56 - 7,62 (m, 1 H), 7,13 (t, J = 8,66 Hz, 1 H), 6,74 (s, 1 H), 5,15 (t, J = 6,71 Hz, 1 H), 4,83 (d, J = 16,31 Hz, 1 H), 4,47 - 4,48 (m, 1 H), 4,45 - 4,53 (m, 3 H), 3,69-3,72 (m, 2 H), 3,59 - 3,62 (m, 2 H), 3,25 (s, 3H), 2,91-3,08 (m, 3H), 2,67 (d, J = 16,06 Hz, 1H), 1,71 - 1,77 (m, 2 H), 1,19 (d, J = 6,90 Hz, 3 H).

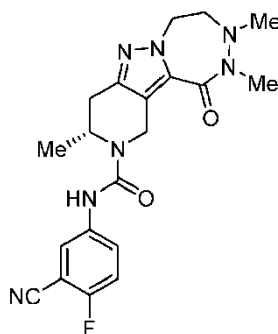
20 Compuesto 223: (9R)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-3-(2-hidroxipropil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,2,3,4,5,8,9,11-octahidro-10H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-10-carboxamida.



25 Etapa 1. (9R)-3-(2-hidroxipropil)-2,9-dimetil-2,3,4,5,8,9,10,11-octahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-1-ona. A una mezcla de (9R)-3-(2-hidroxipropil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,2,3,4,5,8,9,11-octahidro-10H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-10-carboxilato de terc-butilo (52,26 mg, 132,82 μ moles, 1 eq) en DCM (3 mL) se añadió TFA (4,62 g, 40,52 mmoles, 3,00 mL, 305,07 eq). La mezcla se agitó a 20°C durante 0,5 hr. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (40,5 mg, en bruto, TFA) como aceite amarillo.

30 Etapa 2. (9R)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-3-(2-hidroxipropil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,2,3,4,5,8,9,11-octahidro-10H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-10-carboxamida. A una disolución de (9R)-3-(2-hidroxipropil)-2,9-dimetil-2,3,4,5,8,9,10,11-octahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-1-ona (40,5 mg, 99,41 μ moles, 1 eq, TFA) y N-(3-ciano-4-fluoro-fenil)carbamato de fenilo (25,47 mg, 99,41 μ moles, 1 eq) en DCM (3 mL) se añadió TEA (60,36 mg, 596,46 μ moles, 83,02 μ L, 6 eq). La mezcla se agitó a 20°C durante 16 hr. La mezcla se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (FA). El compuesto del título (30,22 mg, 64,95 μ moles, 65,34% de rendimiento, 97,9% de pureza) se obtuvo como sólido blanco. LCMS: 456 [M+1]; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,79 (dd, J = 2,76, 5,40 Hz, 1 H), 7,52 - 7,66 (m, 1 H), 7,14 (t, J = 8,66 Hz, 1 H), 6,67 (s, 1 H), 5,06 - 5,25 (m, 1 H), 4,84 (m, J = 10,29 Hz, 1 H), 4,39 - 4,63 (m, 3 H), 3,56 - 3,91 (m, 3 H), 3,28 (d, J = 4,27 Hz, 3 H), 2,84 - 3,10 (m, 2 H), 2,58 - 2,74 (m, 2 H), 1,08 - 1,22 (m, 6 H).

40 Compuesto 224: (R)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-2,3,9-trimetil-1-oxo-1,2,3,4,5,8,9,11-octahidro-10H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-10-carboxamida.



Etapa 1. N-[2-[terc-butil(dimetil)silil]oxietilamino]-N-metil-carbamato de terc-butilo. A una disolución de N-amino-N-metil-carbamato de terc-butilo (10 g, 68,41 mmoles, 1 eq) y 2-bromoetoxi-terc-butil-dimetil-silano (18,00 g, 75,25 mmoles, 1,1 eq) en DMF (85 mL) se añadió DIEA (11,49 g, 88,93 mmoles, 15,49 mL, 1,3 eq). La mezcla se agitó a 90°C durante 48 hr. La mezcla se diluyó con 50 mL de agua y se extrajo con EtOAc (50 mLx3), y después las fases orgánicas combinadas se lavaron con HCl 0,5N (50 mLx1), agua (50 mLx2) y salmuera (50 mLx1), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo = 100/1 a 30/1 (9,7 g, 27,40 mmoles, 40,05% de rendimiento, 86% de pureza) para proporcionar el compuesto del título como líquido incoloro.

Etapa 2. N-[2-[terc-butil(dimetil)silil]oxietil-metil-amino]-N-metil-carbamato de terc-butilo. A una disolución de N-[2-[terc-butil(dimetil)silil]oxietilamino]-N-metil-carbamato de terc-butilo (5 g, 14,12 mmoles, 1 eq) en DMF (5 mL) se añadió MeI (12,03 g, 84,73 mmoles, 5,27 mL, 6 eq) a 15°C, y después la mezcla se calentó a 70°C con agitación durante 3 h. La mezcla se desactivó con HCl 0,5 N (30 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mLx4), y las fases orgánicas se lavaron con agua (30 mLx2) y salmuera (30 mLx1), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo = 100/1 a 30/1). El compuesto del título (2,7 g, 8,48 mmoles, 60,03% de rendimiento) se obtuvo como líquido amarillo.

Etapa 3. 2-[metil(metilamino)amino]etanol. A una disolución de N-[2-[terc-butil(dimetil)silil]oxietil-metil-amino]-N-metil-carbamato de terc-butilo (2,94 g, 9,23 mmoles, 1 eq) en dioxano (6 mL) se añadió HCl/dioxano (4 M, 6,92 mL, 3 eq), y después la mezcla se agitó a 15°C durante 3 h. La mezcla se concentró al vacío. El residuo no se purificó. El compuesto del título (1,35 g, en bruto, HCl) se obtuvo como aceite incoloro.

Etapa 4. (6R)-3-[[2-hidroxietil(metil)amino]-metil-carbamoil]-6-metil-2,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo. A una disolución de ácido (6R)-5-terc-butoxicarbonil-6-metil-2,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridina-3-carboxílico (1,0 g, 3,55 mmoles, 1 eq) en piridina (10 mL) se añadió EDCI (817,76 mg, 4,27 mmoles, 1,2 eq), y la mezcla se calentó a 15°C con agitación durante 16 h. La mezcla se diluyó con 20 mL de agua y se extrajo con EtOAc (20 mLx3), y las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución acuosa de HCl (1N, 30 mLx3), disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (20 mL) y salmuera (20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1 a 1/3). El compuesto del título (970 mg, 2,64 mmoles, 74,26% de rendimiento) se obtuvo como sólido rojo.

Etapa 5. (6R)-6-metil-3-[metil-[metil(2-metilsulfoniloxietil)amino]carbamoil]-2,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo.

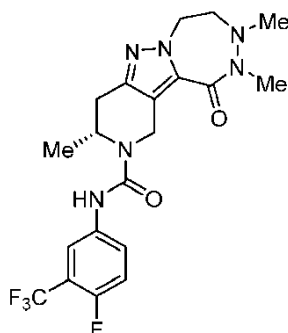
A una disolución de (6R)-3-[[2-hidroxietil(metil)amino]-metil-carbamoil]-6-metil-2,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (970 mg, 2,64 mmoles, 1 eq) y DIEA (1,36 g, 10,56 mmoles, 1,84 mL, 4 eq) en DCM (25 mL) se añadió MsCl (362,88 mg, 3,17 mmoles, 245,19 µL, 1,2 eq) a 0°C con agitación durante 1 h. La mezcla se diluyó con 20 mL de agua y se extrajo con DCM (20 mLx3), y las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución acuosa de HCl (1N, 30 mLx3), disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (20 mL) y salmuera (20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo no se purificó. El compuesto del título (1,2 g, en bruto) se obtuvo como sólido amarillo y se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 6. (R)-2,3,9-trimetil-1-oxo-1,2,3,4,5,8,9,11-octahidro-10H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-10-carboxilato de terc-butilo. A una disolución de (6R)-6-metil-3-[metil-[metil(2-metilsulfoniloxietil)amino]carbamoil]-2,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (1,2 g, en bruto, 2,69 mmoles, 1 eq) en THF (25 mL) se añadió NaH (269,31 mg, 6,73 mmoles, 60% de pureza, 2,5 eq) a 0°C, y después la mezcla se calentó a 40°C con agitación durante 16 h. La mezcla se desactivó con disolución acuosa de HCl (1 N, 10 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mLx3), y las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (30 mL) y salmuera (30 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo no se purificó y se usó en la siguiente etapa. Se obtuvieron 850 mg del compuesto del título como aceite amarillo.

Etapa 7. (R)-2,3,9-trimetil-2,3,4,5,8,9,10,11-octahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-1-ona. A una disolución de (R)-2,3,9-trimetil-1-oxo-1,2,3,4,5,8,9,11-octahidro-10H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-

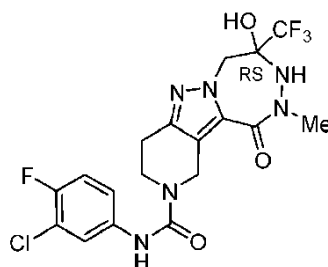
10-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 89% de pureza, 509,41 μ moles, 1 eq) en DCM (3 mL) se añadió TFA (462,00 mg, 4,05 mmoles, 0,3 mL, 7,95 eq) y la mezcla se agitó a 15°C durante 1 h. La mezcla se concentró al vacío. El residuo no se purificó y se usó directamente en la siguiente etapa. El compuesto del título (190 mg, en bruto, TFA) se obtuvo como aceite amarillo.

- 5 Etapa 8. (R)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-2,3,9-trimetil-1-oxo-1,2,3,4,5,8,9,11-octahidro-10H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-10-carboxamida. A una disolución de (R)-2,3,9-trimetil-2,3,4,5,8,9,10,11-octahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepin-1-ona (95 mg, 261,47 μ moles, 1 eq, TFA) en DCM (3 mL) se añadió TEA (158,75 mg, 1,57 mmoles, 218,36 μ L, 6 eq) y N-(3-ciano-4-fluoro-fenil)carbamato de fenilo (70,35 mg, 274,54 μ moles, 1,05 eq), y la mezcla se agitó a 15°C durante 16 h. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (FA) para obtener el compuesto del título (57 mg, 138,26 μ moles, 52,88% de rendimiento, 99,8% de pureza) como sólido blanco. LCMS: 412[M+1]; 1 H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,81 (dd, J = 2,76, 5,52 Hz, 1 H), 7,60 (m, J = 2,76, 4,58, 9,10 Hz, 1 H), 7,15 (t, J = 8,72 Hz, 1 H), 6,71 (s, 1 H), 5,14 - 5,23 (m, 1 H), 4,88 (d, J = 15,81 Hz, 1 H), 4,50 - 4,60 (m, 3 H), 3,64 (t, J = 6,09 Hz, 2 H), 3,27 (s, 3 H), 3,05 (dd, J = 5,96, 15,87 Hz, 1 H), 2,66 - 2,73 (m, 4 H), 1,19 (d, J = 6,90 Hz, 3 H).
- 15 Compuesto 225: (R)-N-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2,3,9-trimetil-1-oxo-1,2,3,4,5,8,9,11-octahidro-10H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-10-carboxamida.



- 20 A una disolución de (R)-2,3,9-trimetil-2,3,4,5,8,9,10,11-octahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepin-1-ona (95 mg, 261,47 μ moles, 1 eq, TFA) en DCM (3 mL) se añadió TEA (158,75 mg, 1,57 mmoles, 218,36 μ L, 6 eq) y N-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]carbamato de fenilo (82,15 mg, 274,54 μ moles, 1,05 eq). La mezcla se agitó a 15°C durante 16 h. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (FA) para obtener el compuesto del título (57 mg, 125,43 μ moles, 47,97% de rendimiento, 100% de pureza) como sólido blanco. LCMS: 455[M+1]; 1 H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,69 (dd, J = 2,70, 6,09 Hz, 1 H), 7,57 - 7,63 (m, 1 H), 7,13 (t, J = 9,41 Hz, 1 H), 6,65 (s, 1 H), 5,14 - 5,24 (m, 1 H), 4,87 (d, J = 15,69 Hz, 1 H), 4,49 - 4,59 (m, 3 H), 3,60 - 3,65 (m, 2 H), 3,25 (s, 3 H), 3,04 (dd, J = 5,90, 15,81 Hz, 1 H), 2,65 - 2,71 (m, 4 H), 1,17 (d, J = 6,90 Hz, 3 H).
- 25

Compuesto 226: N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-hidroxi-2-metil-1-oxo-4-(trifluorometil)-1,2,3,4,5,8,9,11-octahidro-10H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-10-carboxamida.



- 30 Etapa 1. 3-[benciloxycarbonilamino(metil)carbamoil]-2,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo. A una disolución de ácido 5-terc-butoxicarbonil-2,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridina-3-carboxílico (6,00 g, 22,45 mmoles, 1 eq) y N-(metilamino)carbamato de bencilo (6,32 g, 29,19 mmoles, 1,30 eq, HCl) en DMF (50,00 mL) se añadieron PYBOP (1,29 g, 2,47 mmoles, 0,11 eq), HOBt (3,34 g, 24,69 mmoles, 1,10 eq) y DIPEA (17,41 g, 134,69 mmoles, 23,52 mL, 6,00 eq) a 25°C. La mezcla se agitó a 25°C durante 3 h. LCMS indicó que la mayoría de ácido 5-terc-butoxicarbonil-2,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridina-3-carboxílico permaneció y se detectó un poco de producto deseado. La mezcla se diluyó con 50 mL de agua y se extrajo con acetato de etilo (30 mLx3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron para dar el residuo que se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , éter de petróleo/acetato de etilo = 1/0 a 1/1) para recuperar el ácido 5-terc-butoxicarbonil-2,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridina-3-carboxílico.
- 35

El ácido 5-terc-butoxicarbonil-2,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridina-3-carboxílico recuperado se disolvió en los 50 mL de DMF. A la disolución se añadieron PYBOP (12,85 g, 24,69 mmoles, 1,10 eq), HOBT (3,34 g, 24,69 mmoles, 1,10 eq), DIPEA (17,41 g, 134,69 mmoles, 23,52 mL, 6,00 eq) y N-(metilamino)carbamato de bencilo (6,32 g, 29,19 mmoles, 1,30 eq, HCl). La mezcla se agitó a 25°C durante 16 h. La mezcla se diluyó con 50 mL de agua y se extrajo con acetato de etilo (30 mLx3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ saturado (30 mL), HCl (1N, 30 mL) y salmuera (50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para dar el residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo = 1/0 a 1/1) para dar el compuesto del título (2,60 g, 5,31 mmoles, 23,65% de rendimiento, 87,7% de pureza) como sólido blanco.

Etapa 2. 3-[amino(metil)carbamoil]-2,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo. A una disolución de 3-[benciloxicarbonilamino(metil)carbamoil]-2,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (2,60 g, 6,05 mmoles, 1,00 eq) en MeOH (50,00 mL) se añadió Pd/C (500,00 mg, 10% de pureza) en N₂. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con H₂ varias veces. La mezcla se agitó en H₂ (103,43 kPa (15 psi)) a 25°C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con 30 mL de MeOH, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo = 30/1 a 1/4) para dar el compuesto del título (1,30 g, 4,18 mmoles, 69,12% de rendimiento, 95% de pureza) como sólido blanco.

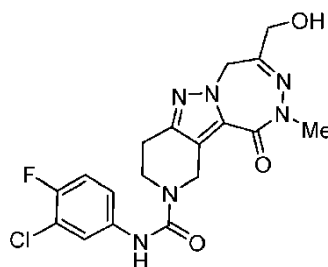
Etapa 3. 3-[(Z)-[1-(bromometil)-2,2,2-trifluoro-etiliden]amino]-metil-carbamoil]-2,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo. A una mezcla de 3-[amino(metil)carbamoil]-2,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (150,00 mg, 507,89 µmoles, 1,00 eq) y 3-bromo-1,1,1-trifluoro-propan-2-ona (145,47 mg, 761,84 µmoles, 79,06 µL, 1,50 eq) en DCM (15,00 mL) se añadió TsOH·H₂O (19,32 mg, 101,58 µmoles, 0,20 eq) en una porción a 25°C. La mezcla se agitó a 25°C durante 2 horas. Se añadió 3-bromo-1,1,1-trifluoro-propan-2-ona (77,59 mg, 406,31 µmoles, 42,17 µL, 0,80 eq) en la mezcla y la mezcla se agitó a 25°C durante otras 12 horas. La mezcla de reacción se desactivó mediante H₂O (5 mL), y después se extrajo con DCM (10x2 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (PE/EA = 1/1). El compuesto del título (210,00 mg, 448,46 µmoles, 88,30% de rendimiento) se obtuvo como sólido blanco. LCMS: 411 [M-56].

Etapa 4. 2-metil-1-oxo-4-(trifluorometil)-1,2,5,8,9,11-hexahidro-10H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-10-carboxilato de terc-butilo. A una disolución de 3-[(Z)-[1-(bromometil)-2,2,2-trifluoro-etiliden]amino]-metil-carbamoil]-2,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (100,00 mg, 213,55 µmoles, 1,00 eq) en DMF (5,00 mL) se añadió Cs₂CO₃ (139,16 mg, 427,10 µmoles, 2,00 eq) en una porción a 25°C en N₂. La mezcla se agitó a 25°C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (40 mL) y después se extrajo con EtOAc (10x2 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (éter de petróleo: acetato de etilo = 3:1). El compuesto del título (45,00 mg, 116,17 µmoles, 54,40% de rendimiento) se obtuvo como aceite amarillo.

Etapa 5. 2-metil-4-(trifluorometil)-2,5,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepin-1-ona. A una disolución de 2-metil-1-oxo-4-(trifluorometil)-1,2,5,8,9,11-hexahidro-10H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-10-carboxilato de terc-butilo (100,00 mg, 258,16 µmoles, 1,00 eq) en DCM (5,00 mL) se añadió TFA (29,44 mg, 258,16 µmoles, 19,12 µL, 1,00 eq) con agitación a 30°C durante 1 h. La mezcla se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (40,00 mg, 99,69 µmoles, 38,61% de rendimiento, TFA) como aceite amarillo, que se usó directamente para la siguiente etapa.

Etapa 6. N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-hidroxi-2-metil-1-oxo-4-(trifluorometil)-1,2,3,4,5,8,9,11-octahidro-10H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-10-carboxamida. A una disolución de 2-metil-4-(trifluorometil)-2,5,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepin-1-ona (35,00 mg, 87,23 µmoles, 1,00 eq, TFA) y TEA (52,96 mg, 523,38 µmoles, 72,55 µL, 6,00 eq) en DCM (8,00 mL) se añadió N-(3-cloro-4-fluorofenil)carbamato de fenilo (23,17 mg, 87,23 µmoles, 1,00 eq) con agitación a 30°C durante 1 h. La mezcla se evaporó directamente al vacío y se purificó por HPLC preparativa (FA) para proporcionar el compuesto del título como sólido blanco (12 mg, 29,46%). LCMS: 459[M+1]; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,58 (dd, J=2,63, 6,54 Hz, 1H), 7,16-7,24 (m, 1H), 7,02-7,10 (m, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,82-3,92 (t, 2H), 3,45 (s, 3H), 3,06 (d, J=1,71 Hz, 1H), 2,96 (m, J=6,19 Hz, 2H), 2,22 (s, 1H).

Compuesto 227: N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,2,5,8,9,11-hexahidro-10H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-10-carboxamida.



Etapa 1. 3-[[[Z]-[1-(acetoximetil)-2-cloro-etiliden]amino]-metil-carbamoil]-2,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo. A una disolución de 3-[amino(metil)carbamoil]-2,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (200,00 mg, 677,19 μ moles, 1,00 eq) y p-TsOH (11,66 mg, 67,72 μ moles, 0,10 eq) en DCM (15,00 mL) se añadió (3-cloro-2-oxo-propil)acetato (132,54 mg, 880,35 μ moles, 1,30 eq) con agitación a 25°C en N₂ durante 4 h. La mezcla se diluyó con 30 mL de DCM y se lavó con salmuera (50 mLx1). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa (PE:EtOAc = 1:1) para dar el compuesto del título (250,00 mg, 584,28 μ moles, 86,28% de rendimiento) como sólido blanco.

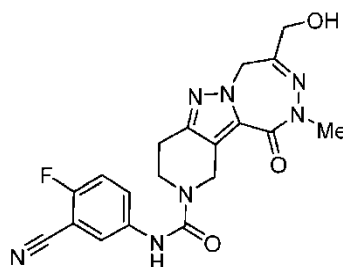
Etapa 2. 4-(acetoximetil)-2-metil-1-oxo-1,2,5,8,9,11-hexahidro-10H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-10-carboxilato de terc-butilo. A una disolución de 3-[[[Z]-[1-(acetoximetil)-2-cloro-etiliden]amino]-metil-carbamoil]-2,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (250,00 mg, 584,28 μ moles, 1,00 eq) en DMF (10,00 mL) se añadieron Cs₂CO₃ (380,74 mg, 1,17 mmoles, 2,00 eq) y TBAI (21,58 mg, 58,43 μ moles, 0,10 eq) con agitación a 25°C durante 2 h. La mezcla se diluyó con 20 mL de agua y se extrajo con EtOAc (20 mLx3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mLx1), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El compuesto del título (270,00 mg, en bruto) se obtuvo como aceite amarillo.

Etapa 3. 4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,2,5,8,9,11-hexahidro-10H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-10-carboxilato de terc-butilo. A una disolución de 4-(acetoximetil)-2-metil-1-oxo-1,2,5,8,9,11-hexahidro-10H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-10-carboxilato de terc-butilo (250,00 mg, 638,70 μ moles, 1,00 eq) en THF (10,00 mL) y H₂O (1,00 mL) se añadió LiOH·H₂O (53,60 mg, 1,28 mmoles, 2,00 eq) con agitación a 25°C durante 2 h. La mezcla se diluyó con 20 mL de agua y se extrajo con EtOAc (20 mLx3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa (PE:EtOAc = 1:3) al compuesto del título (160,00 mg, en bruto) como goma de color crudo.

Etapa 4. 4-(hidroximetil)-2-metil-2,5,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepin-1-ona. A una disolución de 4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,2,5,8,9,11-hexahidro-10H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-10-carboxilato de terc-butilo (40,00 mg, 114,49 μ moles, 1,00 eq) en DCM (3,00 mL) se añadió TFA (308,07 mg, 2,70 mmoles, 200,05 μ L, 23,60 eq) con agitación a 30°C durante 0,5 h. La mezcla se concentró al vacío a 30°C. El compuesto del título (45,00 mg, en bruto, TFA) se obtuvo como aceite amarillo.

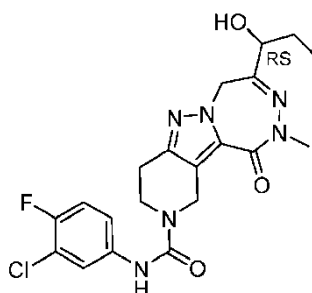
Etapa 5. N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,2,5,8,9,11-hexahidro-10H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-10-carboxamida. A una disolución de 4-(hidroximetil)-2-metil-2,5,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepin-1-ona (45,00 mg, 123,87 μ moles, 1,00 eq, TFA) y N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)carbamato de fenilo (34,55 mg, 130,06 μ moles, 1,05 eq) en DCM (5,00 mL) se añadió TEA (75,21 mg, 743,21 μ moles, 103,02 μ L, 6,00 eq) con agitación a 25°C durante 16 h. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (FA) para dar el compuesto del título (18,00 mg, 42,35 μ moles, 34,19% de rendimiento, 99% de pureza) como sólido blanco. LCMS: 421[M+1]; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,57 (dd, J = 2,63, 6,54 Hz, 1 H), 7,17 - 7,22 (m, 1 H), 7,03 - 7,09 (m, 1 H), 6,56 (s, 1 H), 4,87 (s, 2 H), 4,72 (s, 2 H), 4,51 (s, 2 H), 3,85 (t, J = 5,75 Hz, 2 H), 3,50 (s, 3 H), 2,83 (t, J = 5,75 Hz, 2 H).

Compuesto 228: N-(3-ciano-4-fluorofenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,2,5,8,9,11-hexahidro-10H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-10-carboxamida.



A una disolución de 4-(hidroximetil)-2-metil-2,5,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepin-1-ona (85,00 mg, 233,97 μ moles, 1,00 eq, TFA) y N-(3-ciano-4-fluoro-fenil)carbamato de fenilo (62,95 mg, 245,67 μ moles, 1,05 eq) en DCM (5,00 mL) se añadió TEA (142,05 mg, 1,40 mmoles, 194,59 μ L, 6,00 eq) con agitación a 25°C durante 16 h. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (TFA) para dar el compuesto del título (12,05 mg, 28,71 μ moles, 12,27% de rendimiento, 98% de pureza) como sólido blanco. LCMS: 412[M+1]; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,77 (dd, J = 2,81, 5,50 Hz, 1 H), 7,57 - 7,64 (m, 1 H), 7,14 (t, J = 8,68 Hz, 1 H), 6,86 (s, 1 H), 4,88 (s, 2 H), 4,73 (s, 2 H), 4,51 (s, 2 H), 3,86 (t, J = 5,75 Hz, 2 H), 3,51 (s, 3 H), 2,84 (t, J = 5,75 Hz, 2 H).

Compuesto 229: N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-(1-hidroxipropil)-2-metil-1-oxo-1,2,5,8,9,11-hexahidro-10H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-10-carboxamida.



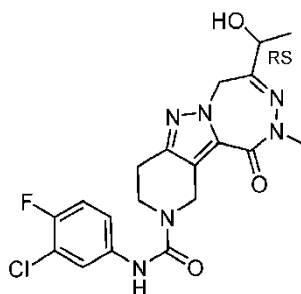
Etapa 1. 4-formil-2-metil-1-oxo-1,2,5,8,9,11-hexahidro-10H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-10-carboxilato de terc-butilo. A una disolución de 4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidropirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]triazepina-10-carboxilato de terc-butilo (600,00 mg, 1,72 mmoles, 1,00 eq) en DCM (30,00 mL) se añadió DMP (1,46 g, 3,43 mmoles, 1,06 mL, 2,00 eq) con agitación a 25°C durante 2 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, PE/EtOAc = 10/1 a 3/1) para proporcionar el compuesto del título (450,00 mg, 1,30 mmoles, 75,32% de rendimiento) como sólido amarillo claro.

Etapa 2. 4-(1-hidroxipropil)-2-metil-1-oxo-1,2,5,8,9,11-hexahidro-10H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-10-carboxilato de terc-butilo. A una disolución de 4-formil-2-metil-1-oxo-1,2,5,8,9,11-hexahidro-10H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-10-carboxilato de terc-butilo (50,00 mg, 143,94 µmoles, 1,00 eq) en THF (10,00 mL) se añadió EtMgBr (3 M, 57,58 µL, 1,20 eq) en gotas a -78°C en N₂. Después la mezcla se calentó a 25°C con agitación durante 1 h. Después EtMgBr (3 M, 719,70 µL, 15,00 eq) se añadió en tres porciones a -78°C y la mezcla se calentó a 25°C con agitación durante una hora cada vez. La mezcla se desactivó con 10 mL de agua y se extrajo con EtOAc (20 mLx3). La fase orgánica se recogió y se lavó con salmuera (20 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa (PE:EtOAc = 1:2) para dar el compuesto del título (14,00 mg, 37,09 µmoles, 25,77% de rendimiento) como aceite de color crudo.

Etapa 3. 4-(1-hidroxipropil)-2-metil-2,5,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-1-ona. A una disolución de 4-(1-hidroxipropil)-2-metil-1-oxo-1,2,5,8,9,11-hexahidro-10H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-10-carboxilato de terc-butilo (14,00 mg, 37,09 µmoles, 1,00 eq) en DCM (3,00 mL) se añadió TFA (77,00 mg, 675,32 µmoles, 50,00 µL, 18,21 eq). Después la mezcla se agitó a 25°C durante 1 h. La mezcla se concentró al vacío para dar el compuesto del título (15,00 mg, en bruto, TFA) como aceite amarillo y se usó en la siguiente etapa directamente.

Etapa 4. N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-(1-hidroxipropil)-2-metil-1-oxo-1,2,5,8,9,11-hexahidro-10H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-10-carboxamida. A una disolución de 4-(1-hidroxipropil)-2-metil-2,5,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-1-ona (15,00 mg, 38,33 µmoles, 1,00 eq, TFA) y N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)carbamato de fenilo (10,18 mg, 38,33 µmoles, 1,00 eq) in DCM (3,00 mL) se añadió TEA (31,03 mg, 306,64 µmoles, 42,51 µL, 8,00 eq), después la mezcla se agitó a 25°C durante 16 h. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (FA) para obtener el compuesto del título (6,01 mg, 13,12 µmoles, 34,23% de rendimiento, 98% de pureza) como sólido blanco. LCMS: 449[M+1]; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,57 (dd, J = 2,63, 6,54 Hz, 1 H), 7,17 - 7,23 (m, 1 H), 7,02 - 7,09 (m, 1 H), 5,11-5,15 (d, 1 H), 4,93 - 5,01 (m, 1 H), 4,71 (s, 2 H), 4,60 (s, 2 H), 4,44 (t, J = 5,20, 7,03 Hz, 1 H), 3,80 - 3,87 (m, 2 H), 3,48 (s, 3 H), 2,83 (t, J = 5,75 Hz, 2 H), 1,71 - 1,59 (m, 2 H), 0,83 (t, J = 7,40 Hz, 3 H).

Compuesto 230: N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-(1-hidroxietil)-2-metil-1-oxo-1,2,5,8,9,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-10-carboxamida.



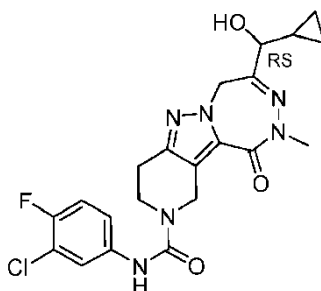
Etapa 1. 4-(1-hidroxietil)-2-metil-1-oxo-1,2,5,8,9,11-hexahidro-10H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-10-carboxilato de terc-butilo. A una disolución de 4-formil-2-metil-1-oxo-1,2,5,8,9,11-hexahidro-10H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-10-carboxilato de terc-butilo (100,00 mg, 287,88 µmoles, 1,00 eq) en THF (10,00 mL) se añadió en gotas MeMgBr (3 M, 576,67 µL, 6,00 eq) en tres porciones a -78°C en N₂. Después la mezcla se calentó a 25°C con agitación durante 4 h. La mezcla se desactivó con 10 mL de agua y se extrajo con

EtOAc (20 mLx3). Las fases orgánicas combinadas se recogieron y se lavaron con salmuera (20 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa (PE:EtOAc = 0:1) para dar el compuesto del título (24,00 mg, 66,04 μmoles , 22,94% de rendimiento) como aceite incoloro.

5 Etapa 2. 4-(1-hidroxietil)-2-metil-2,5,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepin-1-ona. A una disolución de 4-(1-hidroxietil)-2-metil-1-oxo-1,2,5,8,9,11-hexahidro-10H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-10-carboxilato de terc-butilo (24,00 mg, 66,04 μmoles , 1,00 eq) en DCM (1,00 mL) se añadió TFA (77,00 mg, 675,59 μmoles , 50,00 μL , 10,23 eq), después la mezcla se agitó a 25°C durante 1 h. La mezcla se concentró al vacío. El compuesto del título (25,00 mg, en bruto, TFA) se obtuvo como aceite amarillo y se usó en la siguiente etapa directamente.

10 Etapa 3. N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-(1-hidroxietil)-2-metil-1-oxo-1,2,5,8,9,11-hexahidro-10H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-10-carboxamida. A una disolución de 4-(1-hidroxietil)-2-metil-2,5,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepin-1-ona (25,00 mg, 66,26 μmoles , 1,00 eq, TFA) y N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)carbamato de fenilo (17,60 mg, 66,26 μmoles , 1,00 eq) en DCM (3,00 mL) se añadió TEA (53,64 mg, 530,05 μmoles , 73,47 μL , 8,00 eq), después la mezcla se agitó a 25°C durante 3 h. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (FA). El compuesto del título (16,00 mg, 36,06 μmoles , 54,42% de rendimiento, 98% de pureza) se obtuvo como sólido blanco. LCMS: 435 [M+1]; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,58 (dd, J = 2,76, 6,53 Hz, 1 H), 7,27 - 7,19 (m, J = 2,70, 4,05, 8,94 Hz, 1 H), 7,02 - 7,09 (m, 1 H), 6,53 (s, 1 H), 4,86 - 5,02 (m, 2 H), 4,71 (s, 2 H), 4,64 (m, J = 6,65 Hz, 1 H), 3,85 (t, J = 5,84 Hz, 2 H), 3,49 (s, 3 H), 2,84 (t, J = 5,77 Hz, 2 H), 1,42 (d, J = 6,65 Hz, 3

20 Compuesto 231: N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-(ciclopropil(hidroxi)metil)-2-metil-1-oxo-1,2,5,8,9,11-hexahidro-10H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-10-carboxamida.

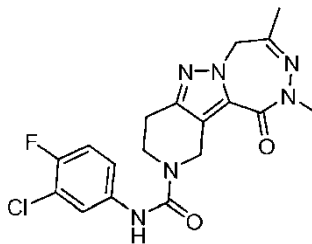


25 Etapa 1. 4-(ciclopropil(hidroxi)metil)-2-metil-1-oxo-1,2,5,8,9,11-hexahidro-10H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-10-carboxilato de terc-butilo. A una disolución de 4-formil-2-metil-1-oxo-1,2,5,8,9,11-hexahidro-10H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-10-carboxilato de terc-butilo (200,00 mg, 575,75 μmoles , 1,00 eq) en THF (10,00 mL) se añadió en gotas bromo(ciclopropil)magnesio (0,458 M, 5,03 mL, 4,00 eq) en N_2 a -78°C. La mezcla se calentó a 20°C con agitación durante 1 h. Después se añadió bromo(ciclopropil)magnesio (0,458 M, 5,03 mL, 4,00 eq) en gotas a 0°C y la mezcla se calentó a 20°C con agitación durante 1 h. Se añadió bromo(ciclopropil)magnesio (0,458 M, 12,57 mL, 10,00 eq) en gotas a 0°C y la mezcla se calentó a 20°C con agitación durante 2 h. La mezcla se combinó con un lote previo (200 mg) y se diluyó con 10 mL de DCM, se lavó con HCl (1N, 30 mL) y salmuera (20 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa (PE:EtOAc = 1:1) y HPLC preparativa (FA) para dar 13 mg del compuesto del título como sólido blanco.

35 Etapa 2. 4-(ciclopropil(hidroxi)metil)-2-metil-2,5,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepin-1-ona. A una disolución de 4-(ciclopropil(hidroxi)metil)-2-metil-1-oxo-1,2,5,8,9,11-hexahidro-10H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-10-carboxilato de terc-butilo (13,00 mg, 33,38 μmoles , 1,00 eq) en DCM (1,00 mL) se añadió TFA (38,94 mg, 341,48 μmoles , 25,28 μL , 10,23 eq), después la mezcla se agitó a 25°C durante 1 h. La mezcla se concentró al vacío. El residuo no se purificó. El compuesto del título (14,00 mg, en bruto, TFA) se obtuvo como aceite amarillo y se usó en la siguiente etapa directamente.

40 Etapa 3. N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-(ciclopropil(hidroxi)metil)-2-metil-1-oxo-1,2,5,8,9,11-hexahidro-10H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-10-carboxamida. A una disolución de 4-(ciclopropil(hidroxi)metil)-2-metil-2,5,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepin-1-ona (14,00 mg, 34,71 μmoles , 1,00 eq, TFA) y N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)carbamato de fenilo (9,22 mg, 34,71 μmoles , 1,00 eq) en DCM (3,00 mL) se añadió TEA (28,10 mg, 277,67 μmoles , 38,49 μL , 8,00 eq), después la mezcla se agitó a 25°C durante 3 h. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (FA) para dar el compuesto del título (8,50 mg, 18,20 μmoles , 52,44% de rendimiento, 98,7% de pureza) como sólido blanco. LCMS: 461 [M+1]; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,58 (dd, J = 2,64, 6,53 Hz, 1 H), 7,16 - 7,22 (m, 1 H), 7,03 - 7,09 (m, 1 H), 6,55 (s, 1 H), 5,07 - 5,13 (m, 1 H), 4,92 - 4,99 (m, 1 H), 4,72 (d, J = 2,89 Hz, 2H), 3,81-3,88 (m, 3 H), 3,49 (s, 3 H), 2,79 - 2,88 (m, 3 H), 0,98 - 1,09 (m, 1 H), 0,57 - 0,67 (m, 2 H), 0,45 - 0,54 (m, 2 H).

Compuesto 232: N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2,4-dimetil-1-oxo-1,2,5,8,9,11-hexahidro-10H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-10-carboxamida.



Etapa 1. 3-[[[E]-(2-hidroxi-1-metil-etiliden)amino]-metil-carbamoil]-2,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo. A una disolución de 3-[amino(metil)carbamoil]-2,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (300,00 mg, 1,02 mmoles, 1,00 eq) y p-TsOH (17,56 mg, 102,00 μ moles, 0,10 eq) en DCM (20,00 mL) se añadió 1-hidroxipropan-2-ona (377,81 mg, 5,10 mmoles, 349,82 μ L, 5,00 eq) con agitación a 20°C en N₂ durante 2 h. La mezcla se evaporó directamente. El residuo se purificó por TLC preparativa (PE:EA = 0:1) para dar el compuesto del título (240,00 mg, 682,98 μ moles, 66,96% de rendimiento) como aceite de color crudo.

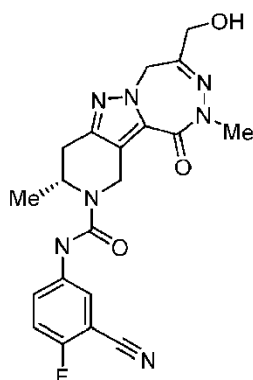
Etapa 2. 3-[metil-[(E)-(1-metil-2-metilsulfonilo-oxi-etiliden)amino]carbamoil]-2,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo. A una disolución de 3-[[[E]-(2-hidroxi-1-metil-etiliden)amino]-metil-carbamoil]-2,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (100,00 mg, 284,58 μ moles, 1,00 eq) en DCM (3,00 mL) se añadió piridina (45,02 mg, 569,15 μ moles, 45,94 μ L, 2,00 eq) seguido por MsCl (65,20 mg, 569,15 μ moles, 44,05 μ L, 2,00 eq). La mezcla se agitó a 20°C durante 20 hr. La mezcla se diluyó con H₂O (30 mL) y se extrajo con EA (50 mLx2). La fase orgánica combinada se lavó con Cu₂SO₄ saturado (30 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa (PE:EA = 1:1). El compuesto del título (70,00 mg, 162,98 μ moles, 57,27% de rendimiento) se obtuvo como aceite incoloro.

Etapa 3. 2,4-dimetil-1-oxo-1,2,5,8,9,11-hexahidro-10H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-10-carboxilato de terc-butilo. A una suspensión de NaH (9,31 mg, 232,84 μ moles, 60% de pureza, 2,00 eq) en THF (5,00 mL) se añadió una disolución de 3-[metil-[(E)-(1-metil-2-metilsulfonilo-oxi-etiliden)amino]carbamoil]-2,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (50,00 mg, 116,42 μ moles, 1,00 eq) en THF (500,00 μ L) a -10°C. La mezcla se agitó a 20°C durante 2 hr. La mezcla se desactivó mediante H₂O (10 mL) y se extrajo con EA (20 mLx2). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa (PE:EA = 1:1) para dar el compuesto de título (20,00 mg, 49,19 μ moles, 42,25% de rendimiento, 82% de pureza) como aceite incoloro.

Etapa 4. 2,4-dimetil-2,5,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepin-1-ona. A una disolución de 2,4-dimetil-1-oxo-1,2,5,8,9,11-hexahidro-10H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-10-carboxilato de terc-butilo (20,00 mg, 59,99 μ moles, 1,00 eq) en DCM (3,00 mL) se añadió TFA (3,08 g, 27,01 mmoles, 2,00 mL, 450,31 eq). La mezcla se agitó a 20°C durante 0,5 hr. El residuo se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (22,00 mg, en bruto, TFA) como aceite marrón.

Etapa 5. N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2,4-dimetil-1-oxo-1,2,5,8,9,11-hexahidro-10H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-10-carboxamida. A una disolución de 2,4-dimetil-2,5,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepin-1-ona (22,00 mg, 63,35 μ moles, 1,00 eq, TFA) en DCM (5,00 mL) se añadió TEA (32,05 mg, 316,75 μ moles, 43,90 μ L, 5,00 eq) seguido por 3-cloro-4-fluoro-benzoato de fenilo (15,88 mg, 63,35 μ moles, 1,00 eq). La mezcla se agitó a 20°C durante 16 hr. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (FA) para proporcionar el compuesto del título (16,00 mg, 35,25 μ moles, 55,65% de rendimiento, 89,2% de pureza) como sólido blanco. LCMS: 405 [M+1]; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8,98 (s, 1 H), 7,79 (dd, *J* = 2,57, 6,85 Hz, 1 H), 7,48 (m, *J* = 2,69, 4,28, 9,05 Hz, 1 H), 7,29 - 7,37 (m, 1 H), 4,99 (s, 2 H), 4,69 (s, 2H), 3,79 (t, *J* = 5,62 Hz, 2 H), 3,36 (s, 3 H), 2,77 (t, *J* = 5,56 Hz, 2 H), 2,24 (s, 3 H).

Compuesto 233: (R)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-4-(hidroximetil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,2,5,8,9,11-hexahidro-10H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-10-carboxamida.



Etapa 1. (R)-3-(2-((benciloxi)carbonil)-1-metilhidrazina-1-carbonil)-6-metil-2,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo. A una disolución de ácido (R)-5-(terc-butoxicarbonil)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridina-3-carboxílico (4,80 g, 17,06 mmoles, 1,00 eq) y N-(metilamino)carbamato de bencilo (4,81 g, 22,18 mmoles, 1,30 eq, HCl) en DMF (30,00 mL) se añadieron PYBOP (9,77 g, 18,77 mmoles, 1,10 eq), HOBT (2,54 g, 18,77 mmoles, 1,10 eq) y DIPEA (13,23 g, 102,37 mmoles, 17,88 mL, 6,00 eq). La mezcla se agitó a 25°C durante 3 hr. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (100 mL) y se extrajo con EA (100 mLx3). Las fases orgánicas combinadas se separaron, se lavaron con H₂O (100 mLx3), HCl 1N (80 mL) y NaHCO₃ (80 mL ac. sat.). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, PE/EA = 10:1 a 1:3) para dar el compuesto del título (6,80 g, 15,33 mmoles, 89,87% de rendimiento) como sólido blanco.

Etapa 2. (R)-6-metil-3-(1-metilhidrazina-1-carbonil)-2,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo. A una disolución de (R)-3-(2-((benciloxi)carbonil)-1-metilhidrazina-1-carbonil)-6-metil-2,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (2,00 g, 4,51 mmoles, 1,00 eq) en MeOH (20,00 mL) se añadió Pd/C (400,00 mg, 10% de pureza) en N₂. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con H₂ varias veces. La mezcla se agitó en H₂ (103,42 kPa (15 psi)) a 25°C durante 16 horas. La disolución de reacción se filtró directamente. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, PE/EA = 1:2-0:1 ~EA/MeOH = 50:1) para proporcionar el compuesto del título (1,20 g, 3,88 mmoles, 86,01% de rendimiento) como sólido blanco.

Etapa 3. (R,Z)-3-(2-(1-acetoxi-3-cloropropan-2-ilideno)-1-metilhidrazina-1-carbonil)-6-metil-2,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo. A una disolución de (R)-6-metil-3-(1-metilhidrazina-1-carbonil)-2,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (1,80 g, 5,82 mmoles, 1,00 eq) y (3-cloro-2-oxo-propil)acetato (1,14 g, 7,56 mmoles, 1,30 eq) en DCM (15,00 mL) se añadió p-TsOH (100,19 mg, 581,85 µmoles, 0,10 eq). La mezcla se agitó a 25°C durante 4 hr en N₂. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (PE:EA: 30%~50%) para proporcionar el compuesto del título (2,32 g, 5,25 mmoles, 90,21% de rendimiento) como sólido blanco.

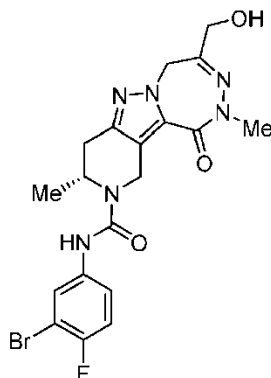
Etapa 4. (R)-4-(hidroximetil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,2,5,8,9,11-hexahidro-10H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-10-carboxilato de terc-butilo. A una disolución de (R,Z)-3-(2-(1-acetoxi-3-cloropropan-2-ilideno)-1-metilhidrazina-1-carbonil)-6-metil-2,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (2,00 g, 4,53 mmoles, 1,00 eq) en THF (30,00 mL) se añadió DBU (1,38 g, 9,06 mmoles, 1,37 mL, 2,00 eq). La mezcla se calentó a 70°C durante 16 hr. La mezcla se enfrió a 25°C y se añadió H₂O (10,00 mL). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 5 hr. La mezcla se diluyó con H₂O (100 mL) y se extrajo con EA (50 mLx2). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (PE:EA: 50%~100%) para dar 1 g del compuesto del título como sólido amarillo.

Etapa 5. (R)-4-(hidroximetil)-2,9-dimetil-2,5,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepin-1-ona. A una disolución de (R)-4-(hidroximetil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,2,5,8,9,11-hexahidro-10H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-10-carboxilato de terc-butilo (100,00 mg, 214,63 µmoles, 1,00 eq) en DCM (5,00 mL) se añadió TFA (7,21 g, 63,21 mmoles, 4,68 mL, 294,49 eq) a 0°C lentamente. La mezcla se agitó a 25°C durante 1 hr. La mezcla se concentró al vacío. El compuesto del título se obtuvo como aceite marrón.

Etapa 6. (R)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-4-hidroximetil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,2,5,8,9,11-hexahidro-10H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-10-carboxamida. A una disolución de (R)-4-(hidroximetil)-2,9-dimetil-2,5,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepin-2-ona (95,00 mg, 251,78 µmoles, 1,00 eq, TFA) y N-(3-ciano-4-fluoro-fenil)carbamato de fenilo (64,51 mg, 251,78 µmoles, 1,00 eq) en DCM (5,00 mL) se añadió TEA (127,39 mg, 1,26 mmoles, 174,50 µL, 5,00 eq). La mezcla se agitó a 25°C durante 3 hr. La mezcla se diluyó en H₂O (10 mL) y se extrajo con DCM (20 mLx2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con HCl 1N (10 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa (PE:EA = 0:1) y HPLC preparativa (base) para proporcionar el compuesto del título (25,00 mg, 57,18 µmoles, 22,71% de rendimiento, 97,31% de pureza) como sólido blanco. LCMS: 426[M+1]; ¹H RMN (400MHz, Acetona) δ = 8,55 (s, 1H),

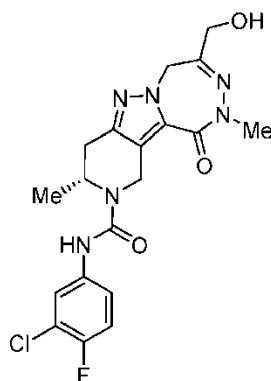
8,06 (dd, $J=2,7, 5,8$ Hz, 1H), 7,91 - 7,81 (m, 1H), 7,31 (t, $J=9,0$ Hz, 1H), 5,19 - 4,95 (m, 4H), 4,70 - 4,58 (m, 1H), 4,40 - 4,33 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 2,95-3,25 (dd, $J=6,1, 16,0$ Hz, 1H), 2,88 - 2,85 (m, 1H), 2,61-2,65 (d, $J=15,9$ Hz, 1H), 1,16 (d, $J=6,9$ Hz, 3H).

5 Compuesto 234: (R)-N-(3-bromo-4-fluorofenil)-4-(hidroximetil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,2,5,8,9,11-hexahidro-10H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-10-carboxamida.



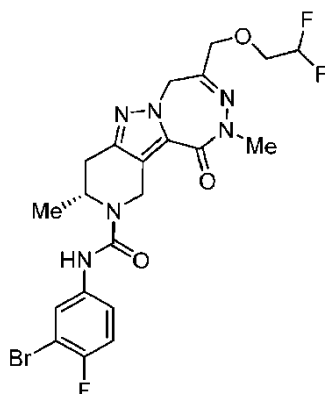
10 A una disolución de (R)-4-(hidroximetil)-2,9-dimetil-2,5,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-1-ona (52,00 mg, 137,81 μ moles, 1,00 eq, TFA) y N-(3-bromo-4-fluoro-fenil)carbamato de fenilo (42,74 mg, 137,81 μ moles, 1,00 eq) en DCM (5,00 mL) se añadió TEA (69,72 mg, 689,05 μ moles, 95,51 μ L, 5,00 eq). La mezcla se agitó a 25°C durante 3 hr. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (base) dos veces para dar el compuesto del título (20,00 mg, 40,48 μ moles, 29,37% de rendimiento, 97% de pureza) como sólido blanco. LCMS: 479/481[M+1]; ^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ = 7,74 (dd, $J=2,6, 6,1$ Hz, 1H), 7,31 - 7,29 (m, 1H), 7,06 (t, $J=8,5$ Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 5,20 - 5,11 (m, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,86 (s, 1H), 4,87 - 4,84 (m, 1H), 4,57 - 4,46 (m, 3H), 3,53 (s, 3H), 3,33 (d, $J=2,8$ Hz, 1H), 3,03 (dd, $J=5,5, 15,6$ Hz, 1H), 2,80 (t, $J=5,2$ Hz, 1H), 2,67 (d, $J=16,1$ Hz, 1H), 1,18 (d, $J=6,9$ Hz, 3H).

15 Compuesto 235: (R)-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-(hidroximetil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,2,5,8,9,11-hexahidro-10H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-10-carboxamida.



20 A una disolución de (R)-4-(hidroximetil)-2,9-dimetil-2,5,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-1-ona (52,00 mg, 137,81 μ moles, 1,00 eq, TFA) y N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)carbamato de fenilo (36,61 mg, 137,81 μ moles, 1,00 eq) en DCM (5,00 mL) se añadió TEA (69,72 mg, 689,05 μ moles, 95,51 μ L, 5,00 eq). La mezcla se agitó a 25°C durante 3 hr. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (FA) y después se purificó por TLC preparativa (PE:EA= 0:1). Purificación adicional mediante HPLC preparativa (base) para proporcionar el compuesto del título (8,00 mg, 17,86 μ moles, 12,96% de rendimiento, 97,1% de pureza) como sólido blanco. LCMS: 435[M+1]; ^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ = 7,61 (dd, $J=2,6, 6,5$ Hz, 1 H), 7,18 - 7,25 (m, 1 H), 7,04 - 7,11 (m, 1 H), 6,55 (s, 1 H), 5,16 (m, $J=6,5$ Hz, 1 H), 4,90 (s, 2 H), 4,86 (s, 1 H), 4,45 - 4,56 (m, 3 H), 3,53 (s, 3 H), 3,33 (d, $J=2,3$ Hz, 1 H), 2,98 - 3,07 (m, 1 H), 2,80 (s, 1 H), 2,67 (m, $J=15,8$ Hz, 1 H), 1,18 (d, $J=6,9$ Hz, 3 H).

25 Compuesto 236: (R)-N-(3-bromo-4-fluorofenil)-4-((2,2-difluoroetoxi)metil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,2,5,8,9,11-hexahidro-10H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-10-carboxamida.

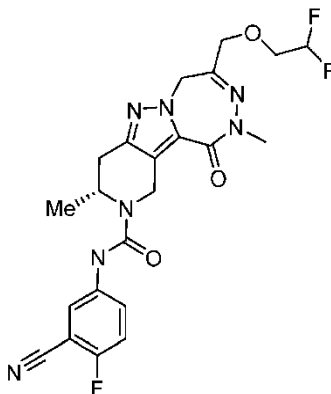


Etapa 1. (R)-4-((2,2-difluoroetoxi)metil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,2,5,8,9,11-hexahidro-10H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-10-carboxilato de terc-butilo. A una disolución de (R)-4-(hidroximetil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,2,5,8,9,11-hexahidro-10H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-10-carboxilato de terc-butilo (50,00 mg, 107,32 μ moles, 1,00 eq) en DMF (1,00 mL) se añadió NaH (8,59 mg, 214,63 μ moles, 60% de pureza, 2,00 eq) a -40°C . La mezcla se agitó a -20°C durante 0,5 hr. Después una disolución de trifluorometanosulfonato de 2,2-difluoroetilo (68,93 mg, 321,95 μ moles, 3,00 eq) en DMF (300,00 μ L) se añadió a -20°C . La mezcla de reacción se agitó a -20°C durante 0,5 hr. La mezcla de reacción se desactivó mediante NH_4Cl saturado (10 mL) y se extrajo con EA (20 mLx2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H_2O (20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El compuesto del título (40,00 mg, en bruto) se obtuvo como aceite incoloro.

Etapa 2. (R)-4-((2,2-difluoroetoxi)metil)-2,9-dimetil-2,5,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-1-ona. A una disolución de (R)-4-((2,2-difluoroetoxi)metil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,2,5,8,9,11-hexahidro-10H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-10-carboxilato de terc-butilo (40,00 mg, 93,58 μ moles, 1,0 eq) en DCM (2,00 mL) se añadió TFA (27,01 mmoles, 2,00 mL, 288,66 eq). La mezcla se agitó a 25°C durante 1 hr. La mezcla se concentró al vacío. El compuesto del título (43,00 mg, en bruto, TFA) se obtuvo como aceite marrón.

Etapa 3. (R)-N-(3-bromo-4-fluorofenil)-4-((2,2-difluoroetoxi)metil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,2,5,8,9,11-hexahidro-10H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-10-carboxamida. A una disolución de (R)-4-((2,2-difluoroetoxi)metil)-2,9-dimetil-2,5,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-1-ona (40,00 mg, 90,63 μ moles, 1,00 eq, TFA) y N-(3-bromo-4-fluoro-fenil)carbamato de fenilo (28,11 mg, 90,63 μ moles, 1,00 eq) en DCM (4,00 mL) se añadió TEA (45,85 mg, 453,15 μ moles, 62,81 μ L, 5,00 eq). La mezcla se agitó a 25°C durante 5 hr. La mezcla se diluyó con H_2O (15 mL) y se extrajo con DCM (20 mLx2). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativo (base) para proporcionar el compuesto del título (18,00 mg, 32,63 μ moles, 36,01% de rendimiento, 98,5% de pureza) como sólido blanco. LCMS: 543/545[M+1] $^+$; ^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ = 7,75 (dd, J = 2,7, 6,1 Hz, 1 H), 7,24 - 7,28 (m, 1 H), 7,02 - 7,11 (m, 1 H), 6,54 (s, 1 H), 5,77 - 6,10 (m, 1 H), 5,12 - 5,21 (m, 1 H), 4,93 - 5,04 (m, 2 H), 4,87 (d, J = 15,9 Hz, 1 H), 4,49 (d, J = 15,9 Hz, 1 H), 4,41 (s, 2 H), 3,66 - 3,77 (m, 2 H), 3,51 (s, 3 H), 3,35 (d, J = 4,0 Hz, 1 H), 3,03 (dd, J = 6,0, 16,1 Hz, 1 H), 2,68 (d, J = 16,1 Hz, 1 H), 1,17 (d, J = 6,9 Hz, 3 H).

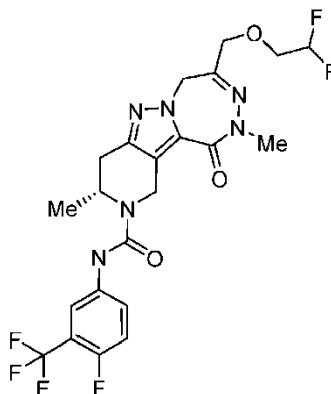
Compuesto 237: (R)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-4-((2,2-difluoroetoxi)metil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,2,5,8,9,11-hexahidro-10H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-10-carboxamida.



A una mezcla de (R)-4-((2,2-difluoroetoxi)metil)-2,9-dimetil-2,5,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-1-ona (150,00 mg, 339,87 μ moles, 1,00 eq, TFA) en DCM (3,00 mL) se añadió TEA (137,57 mg, 1,36 mmoles, 188,45 μ L, 4,00 eq), seguido por N-(3-ciano-4-fluoro-fenil)carbamato de fenilo (87,08 mg, 339,87 μ moles, 1,00 eq), la mezcla de reacción se agitó a 20°C durante 3 horas. La mezcla se diluyó en agua (20 mL) y se extrajo con

DCM (30 mLx3), las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (base) para proporcionar el compuesto del título (48,00 mg, 96,11 µmoles, 28,28% de rendimiento, 98% de pureza) como sólido blanco. LCMS: 490[M+1]; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,79 (dd, J=2,82, 5,46 Hz, 1H), 7,58 (m, J=2,82, 4,55, 9,07 Hz, 1H), 7,14 (t, J=8,72 Hz, 1H), 6,52-6,72 (m, 1H), 5,75-6,09 (m, 1H), 5,15 (m, J=6,27 Hz, 1H), 4,91-5,03 (m, 2H), 4,87 (d, J=15,81 Hz, 1H), 4,50 (d, J=15,69 Hz, 1H), 4,33-4,44 (m, 2H), 3,66-3,77 (m, 2H), 3,50 (s, 3H), 3,34 (d, J=3,14 Hz, 1H), 2,98-3,06 (m, 1H), 2,68 (d, J=16,19 Hz, 1H), 1,14-1,19 (d, 3H).

Compuesto 238: (R)-4-((2,2-difluoroetoxi)metil)-N-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,2,5,8,9,11-hexahidro-10H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepin-10-carboxamida.



A una mezcla de (R)-4-((2,2-difluoroetoxi)metil)-2,9-dimetil-2,5,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepin-1-ona (150,00 mg, 339,87 µmoles, 1,00 eq, TFA) en DCM (3,00 mL) se añadió TEA (137,57 mg, 1,36 mmoles, 188,45 µL, 4,00 eq), seguido por N-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]carbamato de fenilo (101,69 mg, 339,87 µmoles, 1,00 eq), la mezcla de reacción se agitó a 20°C durante 3 horas. La mezcla se diluyó en agua (20 mL) y se extrajo con DCM (30 mLx3), las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (base) para proporcionar el compuesto del título (30,00 mg, 53,53 µmoles, 15,75% de rendimiento, 95% de pureza) como sólido blanco. LCMS: 533[M+1]; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,68 (dd, J=2,82, 6,09 Hz, 1H), 7,56-7,62 (m, 1H), 7,14 (t, J=9,47 Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 5,76-6,08 (m, 1H), 5,16 (m, J=6,02 Hz, 1H), 4,92-5,02 (m, 2H), 4,88 (d, J=15,69 Hz, 1H), 4,46-4,55 (m, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,65-3,76 (m, 2H), 3,50 (s, 3H), 3,34 (d, J=4,27 Hz, 1H), 2,97-3,07 (m, 1H), 2,67 (d, J=16,44 Hz, 1H), 1,14-1,21 (d, 3H).

Ejemplo 1: Ensayo de montaje de HBV

La interferencia de compuestos de esta invención con el montaje de la cápside de HBV podría medirse usando un ensayo de montaje *in vitro* en base a la desactivación de la fluorescencia, que se desarrolló según un método descrito por Zlotnick y colaboradores (Nature Biotechnology 2006, 24:358). En un ensayo típico, una proteína C150 de HBV mutante (aminoácidos 1-150, C49A, C61A, C107A, 150C) se clona en un vector de expresión basado en T7 ARN polimerasa, se expresa en *E. coli* y se purifica hasta homogeneidad como un dímero. La proteína del núcleo de HBV purificada se desala y se marca con tinte BODIPY-FL.

En una realización no limitante, el ensayo de montaje se realiza en el formato de plato de 96 pocillos. Las reacciones del montaje se realizan en tampón Hepes 50 mM, pH 7,5 y NaCl 150 mM. Los compuestos se pre-incuban con la proteína CA de HBV durante 15 min, y las reacciones del montaje se inician mediante la adición de NaCl. La reacción se deja continuar durante 1 hora a temperatura ambiente. Los cambios en la fluorescencia entre muestras tratadas con DMSO y tratadas con compuesto se graban y se analizan para la modulación del montaje.

Ejemplo 2: Ensayo de inhibición de la replicación de HBV

La inhibición de la replicación de HBV mediante los compuestos descritos se determinaron en células infectadas o transfectadas con HBV o células con HBV integrado de forma estable, tal como células HepG2.2.15 (Sells et al. 1987). En este ejemplo, las células HepG2.2.15 se mantuvieron en medio de cultivo celular que contenía suero bovino fetal (FBS) al 10%, geneticina, L-glutamina, penicilina y estreptomycin. Las células HepG2.2.15 se sembraron en platos de 96 pocillos a una densidad de 40.000 células/pocillo y se trataron con compuestos diluidos en serie a una concentración de DMSO final de 0,5% o solo o en combinación añadiendo fármacos en un formato de caja de verificador. Las células se incubaron con compuestos durante tres días, después de lo cual el medio se eliminó y se añadió medio fresco que contenía los compuestos a las células y se incubaron durante otros tres días. En el día 6, el sobrenadante se eliminó y se trató con DNasa a 37°C durante 60 minutos, seguido por inactivación enzimática a 75°C durante 15 minutos. El ADN de HBV encapsidado se liberó de los viriones y se unió de forma covalente a HBV polimerasa mediante incubación en tampón de lisis (Affymetrix QS0010) que contenía 2,5 µg de proteinasa K a 50°C durante 40 minutos. El ADN de HBV se desnaturizó mediante adición de NaOH 0,2 M y se detectó usando un kit de

ensayo QuantiGene de ADN ramificado (BDNA) según la recomendación del fabricante (Affymetrix). Los niveles de ADN de HBV se cuantificaron también usando pPCR, en base a la amplificación de la extracción de ADN de HBV encapsidado con la solución QuickExtraction (Epicentre Biotechnologies) y la amplificación de ADN de HBV usando sondas de PCR específicas para HBV que pueden hibridar con el ADN de HBV y una sonda marcada de forma fluorescente para la cuantificación. Además, la viabilidad celular de las células de HepG2.2.15 incubadas con los compuestos de prueba solos o en combinación se determinó usando reactivo CellTiter-Glo según el protocolo del fabricante (Promega). La señal de fondo media de los pocillos que contenían solo medio de cultivo se restó de todas las demás muestras, y el porcentaje de inhibición a cada concentración del compuesto se calculó normalizando las señales de las células HepG2.2.15 tratadas con DMSO al 5% usando la ecuación E1.

$$E1: \% \text{ de inhibición} = (\text{DMSO}_{\text{prom}} - X_i) / \text{DMSO}_{\text{prom}} \times 100\%$$

Donde $\text{DMSO}_{\text{prom}}$ es la señal media calculada a partir de los pocillos que se trataron con control de DMSO (0% de control de inhibición) y X_i es la señal medida a partir de los pocillos individuales. Los valores CE_{50} , concentraciones efectivas que alcanzaron el efecto inhibitor del 50%, se determinaron mediante ajuste no lineal usando software Graphpad Prism (San Diego, CA) y la ecuación E2:

$$E2: Y = Y_{\text{min}} + (Y_{\text{max}} - Y_{\text{min}}) / (1 + 10^{(\text{LogCE}_{50} - X) \times \text{Pendiente}})$$

Donde Y representa los valores del porcentaje de inhibición y X representa el logaritmo de las concentraciones de compuesto.

Los compuestos descritos seleccionados se probaron en el ensayo de replicación de HBV (ensayo BDNA), como se describe anteriormente, y un grupo representativo de estos compuestos activos se muestra en la Tabla 7. La Tabla 7 muestra los valores CE_{50} obtenidos por el ensayo BDNA para un grupo de compuestos seleccionados. En la Tabla 7, "A" representa $1 < \text{CE}_{50} \leq 100$; "B" representa $100 < \text{CE}_{50} \leq 500$; "C" representa $500 < \text{CE}_{50} \leq 1000$; y "D" representa $\text{CE}_{50} > 1000$.

Tabla 7. Actividad en el ensayo BDNA (CE_{50})

ID del compuesto	Nombre del compuesto	CE_{50} del ADN (nM)
001	N-(3-bromofenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
002	4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-N-(m-tolil)-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
003	N-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	B
004	N-(3-bromo-2-fluorofenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
005	N-(3,4-difluorofenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
006	4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-N-(3,4,5-trifluorofenil)-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
007	N-(3-cloro-2,4-difluorofenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
008	4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-N-(3-(trifluorometil)fenil)-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A

ID del compuesto	Nombre del compuesto	CE ₅₀ del ADN (nM)
009	N-(3-etilfenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
010	N-(3-bromo-2,4-difluorofenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
011_E1	(S*)-N-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
011_E2	(R*)-N-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
012	N-(3,4-diclorofenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
013	N-(5-cloro-2,4-difluorofenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
014	N-(5-bromo-2,4-difluorofenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
015	N-(3-bromo-4,5-difluorofenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
016	N-(2,5-dimetilfenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
017	N-(5-bromo-2-metilfenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
018	N-(5-bromo-4-fluoro-2-metilfenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
019	4-(hidroximetil)-2-metil-N-(3-metilciclohexil)-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	C
020	4-(hidroximetil)-N-(3-yodofenil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
021	N-(3-(difluorometil)fenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
022	N-(3-cloro-4-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
023	N-(2,3-dicloro-4-fluorofenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A

ID del compuesto	Nombre del compuesto	CE ₅₀ del ADN (nM)
024	N-(3,4-dicloro-2-fluorofenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
025	N-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
026	N-(3-cloro-4-metilfenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
027	N-(4,5-dicloro-2-fluorofenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
028_E1	(S*)-N-(3-cloro-4,5-difluorofenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
029	4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-N-(3-(pentafluoro-16-sulfanil)fenil)-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
030	N-(3-clorofenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
031_E1	(S*)-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
031_E2	(R*)-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
032_E1	(S*)-N-(3-bromo-4-fluorofenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
033_E1	(S*)-N-(2-bromo-3-fluoropiridin-4-il)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
034_E1	(S*)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
035_E1	(S*)-N-(4-fluoro-3-metilfenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
036	4-(fluorometil)-2-metil-1-oxo-N-(3-(trifluorometil)fenil)-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
037_E1	(S*)-N-(3-clorofenil)-4-(fluorometil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
038_E1	(S*)-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-(fluorometil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A

ID del compuesto	Nombre del compuesto	CE ₅₀ del ADN (nM)
039_E1	(S*)-N-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-4-(fluorometil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
040_E1	(S*)-N-(3-bromo-4-fluorofenil)-4-(fluorometil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
041_E1	(S*)-N-(2-bromo-3-fluoropiridin-4-il)-4-(fluorometil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
042_E1	(S*)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-4-(fluorometil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
043_E1	(S*)-N-(4-fluoro-3-metilfenil)-4-(fluorometil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
044_E1	(S*)-N-(3-cloro-4,5-difluorofenil)-4-(fluorometil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
045	N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-(hidroximetil)-N,2-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	B
046	N-(3-clorofenil)-4-(hidroximetil)-2,8,8-trimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	B
047	N-(3-clorofenil)-4-(hidroximetil)-2,8-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	B
048	N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-metil-4-(metilsulfanilmetil)-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxamida	A
049_E1	(S*)-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-metil-4-(((S*)-metilsulfinil)metil)-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	B
049_E2	(S*)-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-metil-4-(((R*)-metilsulfinil)metil)-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
049_E3	(R*)-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-metil-4-(((R*)-metilsulfinil)metil)-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
049_E4	(R*)-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-metil-4-(((S*)-metilsulfinil)metil)-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	B
050	N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-metil-4-((metilsulfonil)metil)-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
051	metilcarbonato de (10-((3-cloro-4-fluorofenil)carbamoil)-2-metil-1-oxo-1,2,4,5,8,9,10,11-octahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepin-4-il)metilo	A

ID del compuesto	Nombre del compuesto	CE ₅₀ del ADN (nM)
052	Acetato de (10-((3-cloro-4-fluorofenil)carbamoil)-2-metil-1-oxo-1,2,4,5,8,9,10,11-octahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepin-4-il)metilo	A
053	Isopropilcarbonato de (10-((3-cloro-4-fluorofenil)carbamoil)-2-metil-1-oxo-1,2,4,5,8,9,10,11-octahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepin-4-il)metilo	A
054	((10-((3-cloro-4-fluorofenil)carbamoil)-2-metil-1-oxo-1,2,4,5,8,9,10,11-octahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepin-4-il)metil)carbonato de terc-butilo	A
055	Pivalato de (10-((3-cloro-4-fluorofenil)carbamoil)-2-metil-1-oxo-1,2,4,5,8,9,10,11-octahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepin-4-il)metilo	A
056	Etilcarbonato de (10-((3-cloro-4-fluorofenil)carbamoil)-2-metil-1-oxo-1,2,4,5,8,9,10,11-octahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepin-4-il)metilo	A
057	Carbamato de (10-((3-cloro-4-fluorofenil)carbamoil)-2-metil-1-oxo-1,2,4,5,8,9,10,11-octahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepin-4-il)metilo	A
058	N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-4-[(dimetilamino)metil]-2-metil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxamida	A
059	N,N-dimetilcarbamato de [10-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)carbamoil]-2-metil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepin-4-il]metilo	A
060_E1	(S*)-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-etil-4-(hidroximetil)-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
060_E2	(R*)-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-etil-4-(hidroximetil)-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
061	N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2,5-dimetil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxamida	A
062	N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2,4-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
063	N-(3-clorofenil)-2,4-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazol[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
064	N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2,4,4-trimetil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidropirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxamida	A
065	N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-4-(metoximetil)-2-metil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxamida	A
066	N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-metil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-c][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxamida	A

ID del compuesto	Nombre del compuesto	CE ₅₀ del ADN (nM)
067	2-alil-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-c][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxamida	A
068	N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1-oxo-2-propil-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-c][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxamida	A
069_E1	(4S*,9S*)-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-(hidroximetil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
069_E2	(4R*,9S*)-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-(hidroximetil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
069_E3	(4R*,9R*)-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-(hidroximetil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	B
069_E4	(4S*,9R*)-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-(hidroximetil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
070	N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-4-(hidroximetil)-2,9-dimetil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxamida	A
071	10-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)carbamoil]-2-metil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-4-carboxilato de metilo	D
072	N10-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-metil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-4,10-dicarboxamida	A
073	N10-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-N4,2-dimetil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-4,10-dicarboxamida	A
074	N10-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-N4,N4,2-trimetil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-4,10-dicarboxamida	A
075	(9R)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2,9-dimetil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-c][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxamida	A
076	(R)-N-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
077	(R)-N-(3-bromo-4-fluorofenil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
078	(R)-N-(2-bromo-3-fluoropiridin-4-il)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
079	(R)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
080	(R)-N-(4-fluoro-3-metilfenil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A

ID del compuesto	Nombre del compuesto	CE ₅₀ del ADN (nM)
081	(R)-N-(3-cloro-4,5-difluorofenil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
082_E1	(4S*,9R)-N-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-4-(hidroximetil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
082_E2	(4R*,9R)-N-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-4-(hidroximetil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
083_E1	(4S*,9R)-N-(4-fluoro-3-metilfenil)-4-(hidroximetil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
083_E2	(4R*,9R)-N-(4-fluoro-3-metilfenil)-4-(hidroximetil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
084_E1	(4S*,9R)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-4-(hidroximetil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
084_E2	(4R*,9R)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-4-(hidroximetil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
085_E1	(4S*,9R)-N-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-4-(fluorometil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
085_E2	(4R*,9R)-N-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-4-(fluorometil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
086_E1	(4S*,9R)-N-(4-fluoro-3-metilfenil)-4-(fluorometil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
086_E2	(4R*,9R)-N-(4-fluoro-3-metilfenil)-4-(fluorometil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
087_E1	(4S*,9R)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-4-(fluorometil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
087_E2	(4R*,9R)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-4-(fluorometil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
088_E1	(4S*,9R)-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-(fluorometil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
088_E2	(4R*,9R)-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-(fluorometil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
089_E1	(4S*,9R)-N-(5-bromo-2,4-difluorofenil)-4-(hidroximetil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A

ID del compuesto	Nombre del compuesto	CE ₅₀ del ADN (nM)
089_E2	(4R*,9R)-N-(5-bromo-2,4-difluorofenil)-4-(hidroximetil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
090_E1	(4S*,9R)-N-(5-cloro-2,4-difluorofenil)-4-(hidroximetil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
090_E2	(4R*,9R)-N-(5-cloro-2,4-difluorofenil)-4-(hidroximetil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
091_E1	(4S*,9R)-N-(3-cloro-2,4-difluorofenil)-4-(hidroximetil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
091_E2	(4R*,9R)-N-(3-cloro-2,4-difluorofenil)-4-(hidroximetil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
092_E1	(4S*,9R)-N-(3-bromo-2,4-difluorofenil)-4-(hidroximetil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
092_E2	(4R*,9R)-N-(3-bromo-2,4-difluorofenil)-4-(hidroximetil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
093_D1	(4S*,9R)-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-((dimetilamino)metil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
093_D2	(4R*,9R)-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-((dimetilamino)metil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
094_D1	(4S*,9R)-N-(3-bromo-4-fluorofenil)-4-((dimetilamino)metil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
094_D2	(4R*,9R)-N-(3-bromo-4-fluorofenil)-4-((dimetilamino)metil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
095_D1	(4S*,9R)-N-(2-bromo-3-fluoropiridin-4-il)-4-((dimetilamino)metil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	B
095_D2	(4R*,9R)-N-(2-bromo-3-fluoropiridin-4-il)-4-((dimetilamino)metil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	B
096_D1	(4S*,9R)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-4-((dimetilamino)metil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	B
096_D2	(4R*,9R)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-4-((dimetilamino)metil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
097_D1	(4S*,9R)-4-((dimetilamino)metil)-N-(4-fluoro-3-metilfenil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A

ID del compuesto	Nombre del compuesto	CE ₅₀ del ADN (nM)
097_D2	(4R*,9R)-4-((dimetilamino)metil)-N-(4-fluoro-3-metilfenil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
098_D1	(4S*,9R)-4-((dimetilamino)metil)-N-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
098_D2	(4R*,9R)-4-((dimetilamino)metil)-N-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
099_D1	(4S*,9R)-N-(5-cloro-2,4-difluorofenil)-4-((dimetilamino)metil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	B
099_D2	(4R*,9R)-N-(5-cloro-2,4-difluorofenil)-4-((dimetilamino)metil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	B
100_D1	(4S*,9R)-N-(5-bromo-2,4-difluorofenil)-4-((dimetilamino)metil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	B
100_D2	(4R*,9R)-N-(5-bromo-2,4-difluorofenil)-4-((dimetilamino)metil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
101	N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-4-(etoximetil)-2-metil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxamida	A
102	4-(aliloximetil)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-metil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxamida	A
103	N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-metil-1-oxo-4-(propoximetil)-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxamida	A
104	N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-4-(ciclopropilmetoximetil)-2-metil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxamida	A
105	N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-4-(2,2-difluoroetoximetil)-2-metil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxamida	A
106	N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-metil-1-oxo-4-(2,2,2-trifluoroetoximetil)-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxamida	A
107	N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-4-(hidroximetil)-1-oxo-2-(trideuteriometil)-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxamida	A

ID del compuesto	Nombre del compuesto	CE ₅₀ de ADN (nM)
108_D1	(4S*,9R)-N-(5-bromo-2,4-difluorofenil)-4-((2,2-difluoroetoxi)metil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	B
108_D2	(4R*,9R)-N-(5-bromo-2,4-difluorofenil)-4-((2,2-difluoroetoxi)metil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
109_D1	(4S*,9S*)-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-9-etil-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	B
109_D2	(4S*,9R*)-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-9-etil-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	B
109_D3	(4R*,9R*)-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-9-etil-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	C
109_D4	(4R*,9S*)-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-9-etil-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	B
110_D1	(4S*,9R)-N10-(3-cloro-2,4-difluorofenil)-N4,2,9-trimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-4,10(2H)-dicarboxamida	C
110_D2	(4R*,9R)-N10-(3-cloro-2,4-difluorofenil)-N4,2,9-trimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-4,10(2H)-dicarboxamida	A
111_D1	(4S*,9R)-N10-(5-cloro-2,4-difluorofenil)-N4,2,9-trimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-4,10(2H)-dicarboxamida	D
111_D2	(4R*,9R)-N10-(5-cloro-2,4-difluorofenil)-N4,2,9-trimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-4,10(2H)-dicarboxamida	A
112_D1	(4S*,9R)-N10-(3-ciano-4-fluorofenil)-N4,2,9-trimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-4,10(2H)-dicarboxamida	D
112_D2	(4R*,9R)-N10-(3-ciano-4-fluorofenil)-N4,2,9-trimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-4,10(2H)-dicarboxamida	A
113	4-(aminometil)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-metil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxamida	A
114_E1	(S*)-4-(aminometil)-N-(3-ciano-4-fluoro-fenil)-2-metil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxamida	A
115_D1	(4S*,9R)-4-(aminometil)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
115_D2	(4R*,9R)-4-(aminometil)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	N/A

ID del compuesto	Nombre del compuesto	CE ₅₀ de ADN (nM)
116_D1	(4S*,9R)-4-(aminometil)-N-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
116_D2	(4R*,9R)-4-(aminometil)-N-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
117_D1	(4S*,9R)-4-(aminometil)-N-(3-bromo-4-fluorofenil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
117_D2	(4R*,9R)-4-(aminometil)-N-(3-bromo-4-fluorofenil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
118	N10-(3-cloro-2,4-difluorofenil)-N4,2-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-4,10(2H)-dicarboxamida	A
119	N10-(5-cloro-2,4-difluorofenil)-N4,2-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-4,10(2H)-dicarboxamida	B
120	N10-(3-ciano-4-fluorofenil)-N4,2-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-4,10(2H)-dicarboxamida	B
121_D1	(4S*,9R)-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-((2,2-difluoroetoxi)metil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
121_D2	(4R*,9R)-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-((2,2-difluoroetoxi)metil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
122_D1	(4S*,9R)-N-(3-bromo-4-fluorofenil)-4-((2,2-difluoroetoxi)metil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
122_D2	(4R*,9R)-N-(3-bromo-4-fluorofenil)-4-((2,2-difluoroetoxi)metil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
123_D1	(4S*,9R)-N-(2-bromo-3-fluoropiridin-4-il)-4-((2,2-difluoroetoxi)metil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	B
123_D2	(4R*,9R)-N-(2-bromo-3-fluoropiridin-4-il)-4-((2,2-difluoroetoxi)metil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
124_D1	(4S*,9R)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-4-((2,2-difluoroetoxi)metil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
124_D2	(4R*,9R)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-4-((2,2-difluoroetoxi)metil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
125_D1	(4S*,9R)-4-((2,2-difluoroetoxi)metil)-N-(4-fluoro-3-metilfenil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A

ID del compuesto	Nombre del compuesto	CE ₅₀ de ADN (nM)
125_D2	(4R*,9R)-4-((2,2-difluoroetoxi)metil)-N-(4-fluoro-3-metilfenil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
126_D1	(4S*,9R)-4-((2,2-difluoroetoxi)metil)-N-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	B
126_D2	(4R*,9R)-4-((2,2-difluoroetoxi)metil)-N-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
127_D1	(4S*,9R)-N-(5-cloro-2,4-difluorofenil)-4-((2,2-difluoroetoxi)metil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	B
127_D2	(4R*,9R)-N-(5-cloro-2,4-difluorofenil)-4-((2,2-difluoroetoxi)metil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A

ID del compuesto	Nombre del compuesto	CE ₅₀ de ADN (nM)
128	N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-metil-1-oxo-4-(trifluorometoximetil)-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxamida	A
129	N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-(etilsulfonamidometil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
130	N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-metil-1-oxo-4-(((2,2,2-trifluoroetil)sulfonamido)metil)-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
131	N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-(3,3-difluoroazetidina-1-carbonil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
132	N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-(3,3-difluoropirrolidina-1-carbonil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
133	N10-(3-cloro-4-fluorofenil)-N4,2-dimetil-1-oxo-N4-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-4,10(2H)-dicarboxamida	A
134	N10-(3-cloro-4-fluorofenil)-N4-(2,2-difluoroetil)-N4,2-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-4,10(2H)-dicarboxamida	A
135	N10-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-metil-1-oxo-N4-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-4,10(2H)-dicarboxamida	A
136	N10-(3-cloro-4-fluorofenil)-N4-(2,2-difluoroetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-4,10(2H)-dicarboxamida	A

ID del compuesto	Nombre del compuesto	CE ₅₀ de ADN (nM)
137_E1	(S*)-N-(3-cloro-2,4,5-trifluorofenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
138_E1	(S*)-N-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	B
139_E1	(S*)-N-(5-cloro-2-fluorofenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
140_E1	(S*)-N-(5-bromo-2,3-difluorofenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
141_E1	(S*)-N-(5-bromo-2-fluorofenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
142_E1	(S*)-N-(2,4-difluoro-3-metilfenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
143_E1	(S*)-N-(2,4-difluoro-5-metilfenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
144_E1	(S*)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-N-(2,4,5-trifluoro-3-metilfenil)-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
145_E1	(S*)-N-(5-ciano-2-fluorofenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	D
146_E1	(S*)-N-(3-ciano-2-fluorofenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
147_E1	(S*)-N-(2,4-difluoro-5-(trifluorometil)fenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
148_E1	(S*)-N-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	B
149_E1	(S*)-N-(2,4-difluoro-3-(trifluorometil)fenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
150_E1	(S*)-N-(2-bromo-5-fluoropiridin-4-il)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
151_E1	(S*)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-N-(2,3,4,5-tetrafluorofenil)-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
152_D1	(4S*,9R)-N10-(3-cloro-2,4-difluorofenil)-N4-(2,2-difluoroetil)-N4,2,9-trimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-4,10(2H)-dicarboxamida	A

ID del compuesto	Nombre del compuesto	CE ₅₀ de ADN (nM)
152_D2	(4R*,9R)-N10-(3-cloro-2,4-difluorofenil)-N4-(2,2-difluoroetil)-N4,2,9-trimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-4,10(2H)-dicarboxamida	A
153_D1	(4S*,9R)-N10-(3-ciano-2,4-difluorofenil)-N4-(2,2-difluoroetil)-N4,2,9-trimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-4,10(2H)-dicarboxamida	B
153_D2	(4R*,9R)-N10-(3-ciano-2,4-difluorofenil)-N4-(2,2-difluoroetil)-N4,2,9-trimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-4,10(2H)-dicarboxamida	A
154_D1	(4S*,9R)-N10-(5-cloro-2,4-difluorofenil)-N4-(2,2-difluoroetil)-N4,2,9-trimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-4,10(2H)-dicarboxamida	C
154_D2	(4R*,9R)-N10-(5-cloro-2,4-difluorofenil)-N4-(2,2-difluoroetil)-N4,2,9-trimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-4,10(2H)-dicarboxamida	A
155_D1	(4S*,9R)-N10-(3-ciano-4-fluorofenil)-N4-(2,2-difluoroetil)-N4,2,9-trimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-4,10(2H)-dicarboxamida	C
155_D2	(4R*,9R)-N10-(3-ciano-4-fluorofenil)-N4-(2,2-difluoroetil)-N4,2,9-trimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-4,10(2H)-dicarboxamida	A
156_D1	(4S*,9R)-N10-(3-ciano-2,4-difluorofenil)-N4,2,9-trimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-4,10(2H)-dicarboxamida	D
156_D2	(4R*,9R)-N10-(3-ciano-2,4-difluorofenil)-N4,2,9-trimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-4,10(2H)-dicarboxamida	A
157_D1	(4S*,9R)-N-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-4-(hidroximetil)-2,9-dimetil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxamida	A
157_D2	(4R*,9R)-N-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-4-(hidroximetil)-2,9-dimetil-1-oxo-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxamida	A
158	N10-(3-cloro-2,4-difluorofenil)-N4-(2,2-difluoroetil)-N4,2-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-4,10(2H)-dicarboxamida	A
159	N10-(5-cloro-2,4-difluorofenil)-N4-(2,2-difluoroetil)-N4,2-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-4,10(2H)-dicarboxamida	A
160	N10-(3-ciano-4-fluorofenil)-N4-(2,2-difluoroetil)-N4,2-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-4,10(2H)-dicarboxamida	A
161	N10-(3-ciano-2,4-difluorofenil)-N4-(2,2-difluoroetil)-N4,2-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-4,10(2H)-dicarboxamida	A
162	4-(acetamidometil)-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A

ID del compuesto	Nombre del compuesto	CE ₅₀ de ADN (nM)
163	N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-metil-1-oxo-4-((2,2,2-trifluoroacetamido)metil)-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
164	N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-metil-1-oxo-4-(((trifluorometil)sulfonamido)metil)-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	B
165	N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-metil-4-(metilsulfonamidometil)-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
166	((10-((3-cloro-4-fluorofenil)carbamoil)-2-metil-1-oxo-1,2,4,5,8,9,10,11-octahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-4-il)metil)carbamato de metilo	A
167_E1	(S*)-4-(acetamidometil)-N-(3-ciano-2,4-difluorofenil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
168_E1	(S*)-4-(acetamidometil)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
169_E1	(S*)-4-(acetamidometil)-N-(3-cloro-2,4-difluorofenil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
170_E1	(S*)-4-(acetamidometil)-N-(3-bromo-2,4-difluorofenil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
171_E1	(S*)-4-(acetamidometil)-N-(3-bromo-4-fluorofenil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
172_E1	(S*)-4-(acetamidometil)-N-(2,4-difluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
173_E1	(S*)-4-(acetamidometil)-N-(5-cloro-2,4-difluorofenil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
174_E1	(S*)-4-(acetamidometil)-N-(5-bromo-2,4-difluorofenil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
175_E1	(S*)-4-(acetamidometil)-N-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
176_D1	(4S*,9R)-4-(acetamidometil)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	B
176_D2	(4R*,9R)-4-(acetamidometil)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A

ID del compuesto	Nombre del compuesto	CE ₅₀ de ADN (nM)
177_D1	(4S*,9R)-4-(acetamidometil)-N-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
177_D2	(4R*,9R)-4-(acetamidometil)-N-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
178_D1	(4S*,9R)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-2,9-dimetil-4-(metilsulfonamidometil)-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	B
178_D2	(4R*,9R)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-2,9-dimetil-4-(metilsulfonamidometil)-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
179_D1	(4S*,9R)-N-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2,9-dimetil-4-(metilsulfonamidometil)-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
179_D2	(4R*,9R)-N-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2,9-dimetil-4-(metilsulfonamidometil)-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
180_D1	((((4S*,9R)-10-((3-ciano-4-fluorofenil)carbamoil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,2,4,5,8,9,10,11-octahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepin-4-il)metil)carbamato de metilo	A
180_D2	((((4R*,9R)-10-((3-ciano-4-fluorofenil)carbamoil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,2,4,5,8,9,10,11-octahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepin-4-il)metil)carbamato de metilo	A
181_D1	((((4S*,9R)-10-((4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)carbamoil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,2,4,5,8,9,10,11-octahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepin-4-il)metil)carbamato de metilo	A
181_D2	((((4R*,9R)-10-((4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)carbamoil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,2,4,5,8,9,10,11-octahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepin-4-il)metil)carbamato de metilo	A
182_D1	(4S*,9R)-4-(((2,2-difluoroetil)amino)metil)-N-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
182_D2	(4R*,9R)-4-(((2,2-difluoroetil)amino)metil)-N-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
183_D1	(4S*,9R)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-4-(((2,2-difluoroetil)amino)metil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
183_D2	(4R*,9R)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-4-(((2,2-difluoroetil)amino)metil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A

ID del compuesto	Nombre del compuesto	CE ₅₀ de ADN (nM)
184_D1	(4S*,9R)-N-(3-bromo-4-fluorofenil)-4-(((2,2-difluoroetil)amino)metil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
184_D2	(4R*,9R)-N-(3-bromo-4-fluorofenil)-4-(((2,2-difluoroetil)amino)metil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
185_D1	(4S*,9R)-4-(((2,2-difluoroetil)amino)metil)-N-(4-fluoro-3-metilfenil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
185_D2	(4R*,9R)-4-(((2,2-difluoroetil)amino)metil)-N-(4-fluoro-3-metilfenil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
186_E1	(S*)-N-(3-ciano-2,4-difluorofenil)-4-(((2,2-difluoroetil)amino)metil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
187_E1	(S*)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-4-(((2,2-difluoroetil)amino)metil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
188_E1	(S*)-N-(3-cloro-2,4-difluorofenil)-4-(((2,2-difluoroetil)amino)metil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
189_E1	(S*)-N-(3-bromo-2,4-difluorofenil)-4-(((2,2-difluoroetil)amino)metil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
190_E1	(S*)-N-(3-bromo-4-fluorofenil)-4-(((2,2-difluoroetil)amino)metil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
191_E1	(S*)-N-(2,4-difluoro-3-(trifluorometil)fenil)-4-(((2,2-difluoroetil)amino)metil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
192_E1	(S*)-N-(5-cloro-2,4-difluorofenil)-4-(((2,2-difluoroetil)amino)metil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
193_E1	(S*)-N-(5-bromo-2,4-difluorofenil)-4-(((2,2-difluoroetil)amino)metil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
194_E1	(S*)-4-(((2,2-difluoroetil)amino)metil)-N-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
195	N10-(3-ciano-2,4-difluorofenil)-N4,2-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-4,10(2H)-dicarboxamida	A
196	N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-metil-1-oxo-4-[(2-oxopirrolidin-1-il)metil]-5,8,9,11-tetrahidro-4H-pirido[2,3]pirazolo[2,4-d][1,2,5]oxadiazepina-10-carboxamida	N/A

ID del compuesto	Nombre del compuesto	CE ₅₀ de ADN (nM)
197	N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-metil-1-oxo-4-(propionamidometil)-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
198	N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-(ciclopropanocarboxamidometil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
199	N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-metil-1-oxo-4-((3,3,3-trifluoropropanamido)metil)-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
200	N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-(isobutiramidometil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
201	N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-metil-1-oxo-4-(pivalamidometil)-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
202	((10-((3-cloro-4-fluorofenil)carbamoil)-2-metil-1-oxo-1,2,4,5,8,9,10,11-octahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepin-4-il)metil)carbamato de etilo	A
203	((10-((3-cloro-4-fluorofenil)carbamoil)-2-metil-1-oxo-1,2,4,5,8,9,10,11-octahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepin-4-il)metil)carbamato de ciclopropilo	A
204	N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-((3,3-dimetilureido)metil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
205	N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-((2-cianoacetamido)metil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
206	N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-((2-hidroxiacetamido)metil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
207	((10-((3-cloro-4-fluorofenil)carbamoil)-2-metil-1-oxo-1,2,4,5,8,9,10,11-octahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepin-4-il)metil)carbamato de 2,2,2-trifluoroetilo	A
208	N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-(etilsulfonamidometil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
209	N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-4,5,8,9,10,11-hexahidro-[1,2,5]oxadiazepino[5,4-b]indazol-10-carboxamida	C
210	(4S*,9R)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-2,9-dimetil-1-oxo-4-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
211	(S*)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-4-((2,2-difluoroetoxi)metil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A

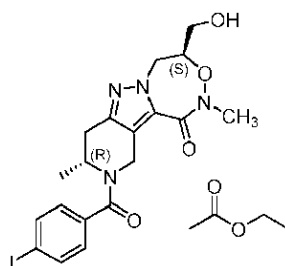
ID del compuesto	Nombre del compuesto	CE ₅₀ de ADN (nM)
212	(S*)-4-((2,2-difluoroetoxi)metil)-N-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2-metil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
213	(R)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-2,4,4,9-tetrametil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
214	(R)-N-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2,4,4,9-tetrametil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida	A
216	N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-metil-1-oxo-1,2,3,4,5,8,9,11-octahidro-10H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-10-carboxamida	B
217	N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2,3-dimetil-1-oxo-1,2,3,4,5,8,9,11-octahidro-10H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-10-carboxamida	A
218	(R)-3-alil-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,2,3,4,5,8,9,11-octahidro-10H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-10-carboxamida	A
219	(R)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-3-(2,2-difluoroetil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,2,3,4,5,8,9,11-octahidro-10H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-10-carboxamida	A
220	(R)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-3-(2-hidroxietil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,2,3,4,5,8,9,11-octahidro-10H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-10-carboxamida	B
221	(R)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-2,9-dimetil-1-oxo-3-propil-1,2,3,4,5,8,9,11-octahidro-10H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-10-carboxamida	A
222	(R)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-3-(3-hidroxiopropil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,2,3,4,5,8,9,11-octahidro-10H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-10-carboxamida	B
223	(9R)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-3-(2-hidroxiopropil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,2,3,4,5,8,9,11-octahidro-10H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-10-carboxamida	B
224	(R)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-2,3,9-trimetil-1-oxo-1,2,3,4,5,8,9,11-octahidro-10H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-10-carboxamida	A
225	(R)-N-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2,3,9-trimetil-1-oxo-1,2,3,4,5,8,9,11-octahidro-10H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-10-carboxamida	A
226	N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-hidroxi-2-metil-1-oxo-4-(trifluorometil)-1,2,3,4,5,8,9,11-octahidro-10H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-10-carboxamida	D
227	N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,2,5,8,9,11-hexahidro-10H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-10-carboxamida	A
228	N-(3-ciano-4-fluorofenil)-4-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,2,5,8,9,11-hexahidro-10H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-10-carboxamida	A

ID del compuesto	Nombre del compuesto	CE ₅₀ de ADN (nM)
229	N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-(1-hidroxipropil)-2-metil-1-oxo-1,2,5,8,9,11-hexahidro-10H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-10-carboxamida	B
230	N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-(1-hidroxietil)-2-metil-1-oxo-1,2,5,8,9,11-hexahidro-10H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-10-carboxamida	A
231	N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-(ciclopropil(hidroxi)metil)-2-metil-1-oxo-1,2,5,8,9,11-hexahidro-10H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-10-carboxamida	B
232	N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2,4-dimetil-1-oxo-1,2,5,8,9,11-hexahidro-10H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-10-carboxamida	A
233	(R)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-4-(hidroximetil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,2,5,8,9,11-hexahidro-10H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-10-carboxamida	A
234	(R)-N-(3-bromo-4-fluorofenil)-4-(hidroximetil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,2,5,8,9,11-hexahidro-10H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-10-carboxamida	A
235	(R)-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-(hidroximetil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,2,5,8,9,11-hexahidro-10H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-10-carboxamida	A
236	(R)-N-(3-bromo-4-fluorofenil)-4-((2,2-difluoroetoxi)metil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,2,5,8,9,11-hexahidro-10H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-10-carboxamida	A
237	(R)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-4-((2,2-difluoroetoxi)metil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,2,5,8,9,11-hexahidro-10H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-10-carboxamida	A
238	(R)-4-((2,2-difluoroetoxi)metil)-N-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,2,5,8,9,11-hexahidro-10H-pirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]triazepina-10-carboxamida	B

*Enantiómero o diastereómero puro pero desconocido.

Ejemplo 3: Forma cristalina del análogo de intermedio 18

El compuesto 215 en forma cristalina, que es el análogo de ácido yodobenzoico del intermedio 18, se describe en la presente memoria.



- 5 La estructura cristalina por rayos X se muestra en la Figura 1. La Tabla 8 también muestra los datos del cristal y el refinado de la estructura para este intermedio.

Tabla 8. Datos del cristal y refinado de la estructura.

Fórmula empírica	C ₂₃ H ₂₉ I N ₄ O ₆
------------------	---

Peso de la fórmula	584,40
Temperatura	173(2) K
Longitud de onda	1,54178 Å
Sistema cristalino, grupo espacial	Monoclínico, P 21
Dimensiones de la celda unitaria	a = 5,2409(7) Å α = 90 grados. b = 19,141(2) Å β = 99,804(6) grados. c = 12,9592(15) Å γ = 90 grados.
Volumen	1281,0(3) Å ³
Z, densidad calculada	2, 1,515 Mg/m ³
Coeficiente de absorción	10,196 mm ⁻¹
F(000)	592
Tamaño del cristal	0,25 x 0,10 x 0,08 mm
Intervalo de theta para la recogida de datos	3,46 a 67,23 grados.
Índices limitantes	-5 ≤ h ≤ 6, -22 ≤ k ≤ 22, -15 ≤ l ≤ 15
Reflejos recogidos/únicos	9564 / 4208 [R(int) = 0,0479]
Compleitud a θ = 67,23	97,4%
Corrección de absorción	Semi-empírica a partir de equivalentes
Transmisión máx. y mín.	0,3182 y 0,1437
Método de refinado	Mínimos cuadrados de matriz completa en F ²
Datos / limitaciones / parámetros	4208 / 1 / 311
Bondad de ajuste en F ²	1,087
Índices R finales [$\sum I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0,0456, wR2 = 0,1152
Índices R (todos los datos)	R1 = 0,0523, wR2 = 0,1222
Parámetro de estructura absoluta	0,078(9)
Mayor diferencia pico y agujero	0,931 y -0,569 e.Å ⁻³

La Tabla 9 también muestra las coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y los parámetros de desplazamiento isotrópico equivalente ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para el intermedio.

Tabla 9. Coordenadas atómicas y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalente.

	X	y	z	U(eq)
I(1)	2937(1)	5453(1)	-515(1)	50(1)
O(1)	8677(10)	4897(2)	4622(4)	48(1)
O(2)	8496(10)	3521(2)	6400(4)	46(1)
O(3)	12572(11)	2866(3)	7830(5)	57(1)
O(4)	-1079(9)	6970(2)	3889(4)	46(1)

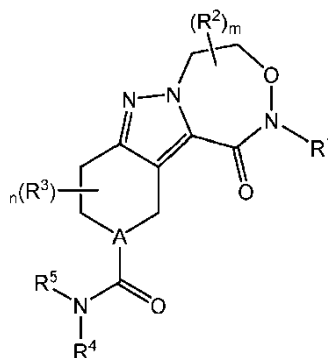
N(1)	6070(10)	4702(3)	7026(4)	37(1)
N(2)	4327(11)	5136(3)	7358(4)	40(1)
N(3)	2310(10)	6353(3)	4757(4)	38(1)
N(4)	9283(13)	3932(3)	5604(5)	49(1)
C(1)	9483(14)	3805(4)	7432(6)	46(2)
C(2)	7211(14)	4172(3)	7782(5)	43(1)
C(3)	3569(11)	5571(3)	6568(4)	35(1)
C(4)	1694(12)	6154(3)	6567(5)	39(1)
C(5)	2121(14)	6704(3)	5762(5)	40(1)
C(6)	4451(13)	5851(3)	4740(5)	40(1)
C(7)	4851(9)	5429(4)	5724(4)	34(1)
C(8)	6436(12)	4862(3)	6034(5)	35(1)
C(9)	8225(13)	4557(3)	5371(5)	37(1)
C(10)	10442(15)	3215(4)	8132(6)	50(2)
C(11)	11166(16)	3614(4)	5079(6)	52(2)
C(12)	712(12)	6552(3)	3879(5)	36(1)
C(13)	1240(12)	6265(3)	2862(5)	35(1)
C(14)	3170(15)	6560(4)	2406(6)	49(2)
C(15)	3618(15)	6325(4)	1444(6)	50(2)
C(16)	2130(14)	5808(4)	930(5)	44(2)
C(17)	236(14)	5506(6)	1390(5)	51(2)
C(18)	-282(15)	5735(4)	2335(6)	49(2)
C(19)	4496(15)	7147(4)	6121(7)	54(2)
O(1')	-1840(30)	3792(6)	473(10)	152(4)
O(2')	-3660(40)	3365(8)	1631(11)	175(6)
C(1')	-640(100)	2470(14)	770(30)	340(30)
C(2')	-2150(90)	3320(20)	969(15)	340(30)
C(3')	-4410(30)	4042(6)	1973(13)	110(4)
C(4')	-5960(40)	3988(9)	2697(16)	138(6)

Como puede verse, la estereoconfiguración del análogo del intermedio 18 es 4S, 9R. Por consiguiente, se conoce la estereoconfiguración de compuestos derivados del intermedio 18.

- 5 Aunque la invención se ha descrito con referencia a realizaciones específicas, es evidente que otras realizaciones y variaciones de esta invención pueden concebirse por otros expertos en la técnica sin apartarse del alcance de la invención. Se pretende que las reivindicaciones anexas estén construidas para incluir todas las realizaciones y variaciones equivalentes dichas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula IA:



IA,

O una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

5 A es N o C(H);

R¹ es H, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₁-C₆ o alquil C₁-C₆-OH;

10 R², en cada caso, se selecciona independientemente de -OH, halo, alquilo C₁-C₆, alquilenilo C₁-C₆, alquil C₀-C₆-cicloalquilo C₃-C₆, alquil C₀-C₆-heterocicloalquilo C₂-C₆, alquil C₀-C₆-OR⁶, alquil C₀-C₆-N(R⁷)₂, alquil C₀-C₆-SR⁸, alquil C₀-C₆-S(O)R⁸, alquil C₀-C₆-S(O)₂R⁸, alquil C₀-C₆-C(O)OR⁹, alquil C₀-C₆-OC(O)R⁹, alquil C₀-C₆-OC(O)OR⁹, alquil C₀-C₆-OC(O)N(R⁷)₂, y alquil C₀-C₆-C(O)N(R⁷)₂, en los que alquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos, cada uno seleccionado independientemente de -OH y halo;

R³, en cada caso, se selecciona independientemente de -OH, halo, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, -O-alquilo C₁-C₆ y alquil C₁-C₆-OH;

15 R⁴ se selecciona de (CR^aR^b)_p-heteroarilo C₁-C₉, (CR^aR^b)_p-arilo C₆-C₁₂, (CR^aR^b)_p-cicloalquilo C₃-C₇ y (CR^aR^b)_p-heterocicloalquilo C₂-C₆, en los que heteroarilo, arilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 grupos, cada uno seleccionado independientemente de -OH, halo, -CN, -SF₅, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, -O-alquilo C₁-C₆ y alquil C₁-C₆-OH;

R⁵ se selecciona de H, alquilo C₁-C₆ y alquil C₁-C₆-OH;

R⁶ se selecciona de H, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquenilo C₁-C₆ y alquil C₀-C₆-cicloalquilo C₃-C₆;

20 R⁷ se selecciona de H, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-OR¹⁰, -C(O)alquilo C₁-C₆, -C(O)haloalquilo C₁-C₆, -C(O)-alquil C₁-C₆-OR¹⁰, -C(O)alquil C₁-C₆-CN, -C(O)-cicloalquilo C₃-C₇, -C(O)O-alquilo C₁-C₆, -C(O)O-haloalquilo C₁-C₆, -C(O)O-cicloalquilo C₃-C₇, -C(O)N(R¹⁰)₂, -S(O)₂-alquilo C₁-C₆, -S(O)₂-haloalquilo C₁-C₆ y -S(O)₂-cicloalquilo C₃-C₇;

25 En el que dos grupos R⁷ junto con el N al que están unidos forman un heterociclo C₂-C₆, en el que el heterociclo C₂-C₆ está además independientemente y opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes oxo o halógeno;

R⁸ se selecciona de H y alquilo C₁-C₆;

R⁹ se selecciona de H y alquilo C₁-C₆;

R¹⁰ se selecciona de H y alquilo C₁-C₆;

30 R^a, en cada caso, se selecciona independientemente de H, -OH, halo, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, -O-alquilo C₁-C₆ y alquil C₁-C₆-OH;

R^b, en cada caso, se selecciona independientemente de H y alquilo C₁-C₆;

m es 0, 1, 2, 3 o 4;

n es 0, 1, 2, 3 o 4; y

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

2. El compuesto según la reivindicación 1, en el que A es N.

3. El compuesto según las reivindicaciones 1 o 2, en el que R¹ es:

(a) alquilo C₁-C₆ o alqueno C₁-C₆; y/o

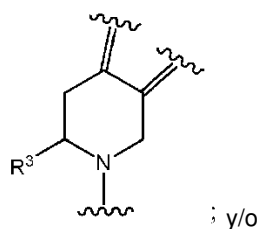
(b) -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH=CH₂ o -CD₃.

5 4. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que m es 1 o 2; y cada R² se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquil C₀-C₆-OR⁶, alquil C₁-C₆-N(R⁷)₂, alquil C₀-C₆-SR⁸, alquil C₀-C₆-S(O)R⁸, alquil C₀-C₆-S(O)₂R⁸, alquil C₀-C₆-C(O)OR⁹, alquil C₀-C₆-OC(O)R⁹, alquil C₀-C₆-OC(O)OR⁹, alquil C₀-C₆-OC(O)N(R⁷)₂ y alquil C₀-C₆-C(O)N(R⁷)₂.

5. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que:

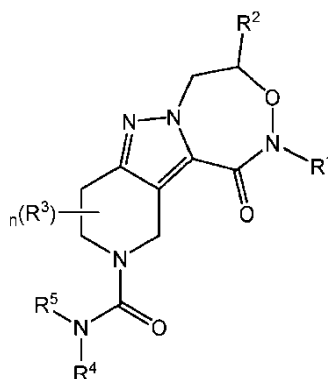
10 (a) n es 0, 1 o 2; y cada R³ es independientemente alquilo C₁-C₆; y/o

(b) R³ está en la posición:



(c) n es 1 y R³ es metilo.

6. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, que tiene la estructura de Fórmula II:



II,

O una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

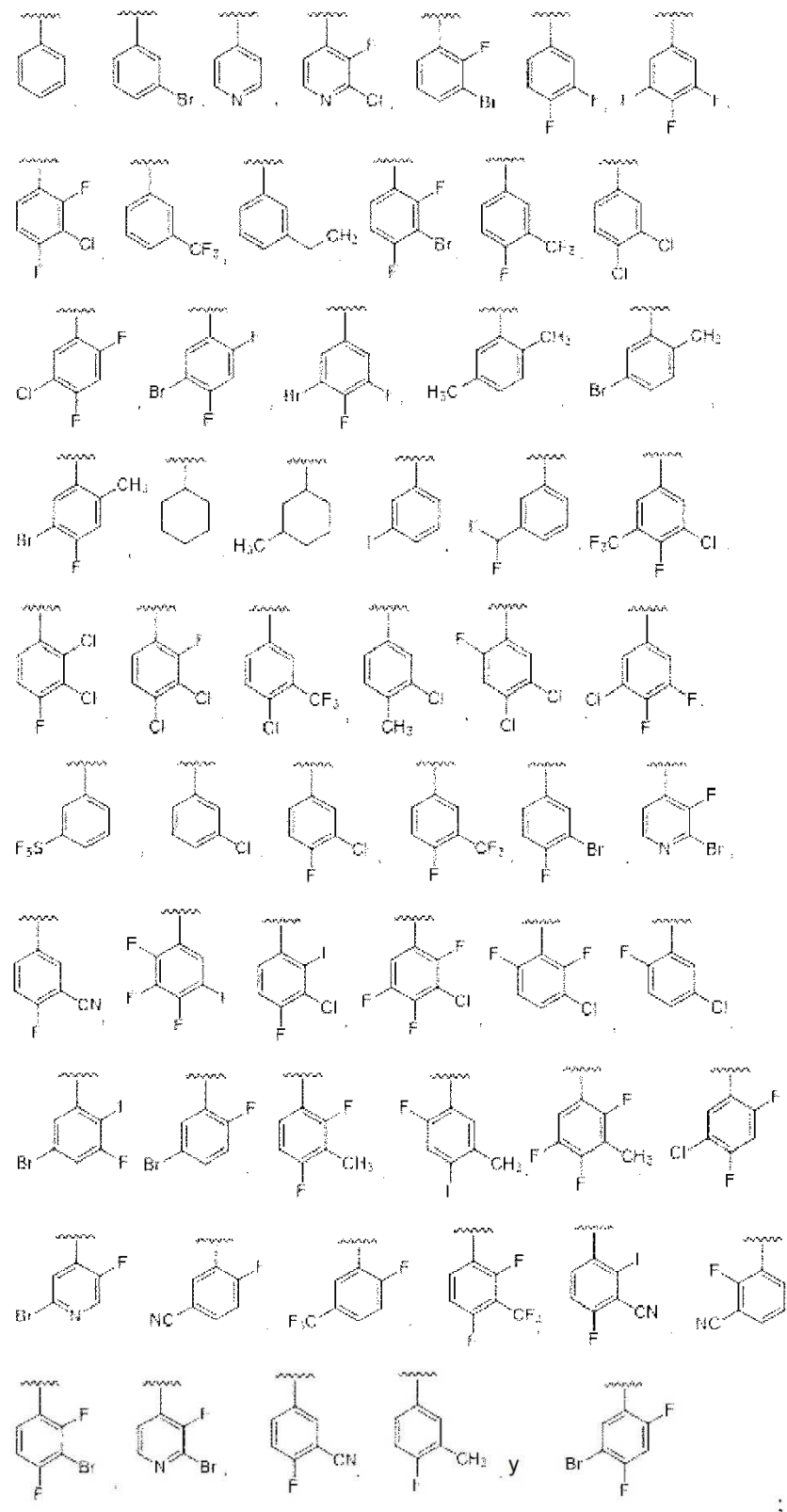
7. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que R² se selecciona del grupo que consiste en -CH₃, -CH₂OH, -CH₂F, -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -CH₂OCH₂CH₂CH₃, -CH₂OCH₂-ciclopropilo, -CH₂OCH₂CHF₂, -CH₂OCH₂CF₃, -CH₂OCH₂CH=CH₂, -CH₂SCH₃, -CH₂S(O)CH₃, -CH₂-S(O)₂CH₃, -CH₂OC(O)OCH₃, -CH₂OC(O)OCH(CH₃)₂, -CH₂OC(O)OC(CH₃)₃, -CH₂OC(O)OCH₂CH₃, -CH₂OC(O)CH₃, -CH₂OC(O)C(CH₃)₃, -C(O)OH, -C(O)OCH₃, -CH₂OC(O)NH₂, -CH₂OC(O)N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃, -C(O)N(CH₃)₂, -CH₂N(CH₃)₂, -CH₂OCF₃, -C(O)-3,3-difluoroazetidina, -C(O)-3,3-difluoropirrolidina, -C(O)N(CH₃)(CH₂CHF₂), -C(O)N(CH₃)(CH₂CF₃), -C(O)N(H)(CH₂CHF₂), -C(O)N(H)(CH₃), -C(O)N(H)(CH₂CF₃), -CH₂N(H)(C(O)CH₃), -CH₂N(H)(C(O)CF₃), -CH₂N(H)(C(O)OCH₃), -CH₂N(H)(S(O)₂CH₃), -CH₂N(H)(S(O)₂CF₃), -CH₂-pirrolidin-2-ona, -CH₂N(H)(C(O)CH₂CH₃), -CH₂N(H)(C(O)-ciclopropilo), -CH₂N(H)(C(O)CH₂CF₃), -CH₂N(H)(C(O)CH(CH₃)₂), -CH₂N(H)(C(O)C(CH₃)₃), -CH₂N(H)(C(O)OCH₂CH₃), -CH₂N(H)(C(O)O-ciclopropilo), -CH₂N(H)(C(O)N(CH₃)₂), -CH₂N(H)(C(O)CH₂CN), -CH₂N(H)(C(O)CH₂OH), -CH₂N(H)(C(O)OCH₂CF₃), -CH₂N(H)(S(O)₂CH₂CH₃), -CH₂N(H)(S(O)₂CH₂CF₃) y -CH₂N(H)(S(O)₂-ciclopropilo).

8. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que R⁴ es:

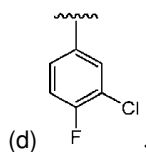
30 (a) heteroarilo C₁-C₅, arilo C₆ o cicloalquilo C₃-C₇ cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos, cada uno seleccionado independientemente de -OH, halo, -CN, -SF₅, alquilo C₁-C₆ y haloalquilo C₁-C₆; y/o

(b) fenilo, piridinilo o ciclohexilo, en los que R^4 está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos, cada uno independientemente seleccionado de -F, -Br, -Cl, -I, -CN, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, -CHF₂ y -SF₅; y/o

(c) seleccionado del grupo que consiste en:



y/o



9. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que R⁵ es H.

10. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que

- 5 R², en cada caso, se selecciona independientemente de -CH₃, -CH₂OH, -CH₂F, -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -CH₂OCH₂CH₂CH₃, -CH₂OCH₂-ciclopropilo, -CH₂OCH₂CHF₂, -CH₂OCH₂CF₃, -CH₂OCH₂CH=CH₂, -CH₂SCH₃, -CH₂S(O)CH₃, -CH₂-S(O)₂CH₃, -CH₂OC(O)OCH₃, -CH₂OC(O)OCH(CH₃)₂, -CH₂OC(O)OC(CH₃)₃, -CH₂OC(O)OCH₂CH₃, -CH₂OC(O)CH₃, -CH₂OC(O)C(CH₃)₃, -C(O)OH, -C(O)OCH₃, -CH₂OC(O)NH₂, -CH₂OC(O)N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃, -C(O)N(CH₃)₂, y -CH₂N(CH₃)₂;

R⁵ es H;

10 p es 0; y

en el que:

(a) R¹ es alquilo C₁-C₆;

R³, en cada caso, se selecciona independientemente de alquilo C₁-C₆;

- 15 R⁴ se selecciona de (CR^aR^b)_p-heteroarilo C₁-C₉ y (CR^aR^b)_p-arilo C₆-C₁₂, en el que el heteroarilo o arilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos, cada uno seleccionado independientemente de halo, -CN, -SF₅, alquilo C₁-C₆ y haloalquilo C₁-C₆;

m es 0, 1 o 2; y

n es 0, 1 o 2; y/o

(b) R¹ es CH₃;

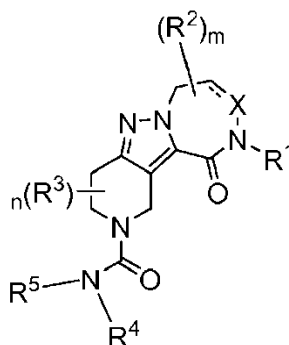
20 R³ es CH₃;

R⁴ es fenilo, piridinilo o ciclohexilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en -F, -Br, -Cl, -CN, -CH₃ y -CF₃;

m es 1; y

n es 0 o 1.

25 11. Un compuesto de Fórmula III:



III,

O una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

===== es un enlace sencillo o doble;

X es N-R^c;

30 R¹ es H, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₁-C₆ o alquil C₁-C₆-OH;

- 5 R^2 , en cada caso, se selecciona independientemente de $-\text{OH}$, halo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquilenilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquil $\text{C}_0\text{-C}_6$ -cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, alquil $\text{C}_0\text{-C}_6$ -heterocicloalquilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquil $\text{C}_0\text{-C}_6\text{-OR}^6$, alquil $\text{C}_0\text{-C}_6\text{-N(R}^7)_2$, alquil $\text{C}_0\text{-C}_6\text{-SR}^8$, alquil $\text{C}_0\text{-C}_6\text{-S(O)R}^8$, alquil $\text{C}_0\text{-C}_6\text{-S(O)}_2\text{R}^8$, alquil $\text{C}_0\text{-C}_6\text{-C(O)OR}^9$, alquil $\text{C}_0\text{-C}_6\text{-OC(O)R}^9$, alquil $\text{C}_0\text{-C}_6\text{-OC(O)OR}^9$, alquil $\text{C}_0\text{-C}_6\text{-OC(O)N(R}^7)_2$ y alquil $\text{C}_0\text{-C}_6\text{-C(O)N(R}^7)_2$, en los que alquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos, cada uno independientemente seleccionado de $-\text{OH}$ y halo;
- R^3 , en cada caso, se selecciona independientemente de $-\text{OH}$, halo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, $-\text{O}$ -alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ y alquil $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-OH}$;
- 10 R^4 se selecciona de $(\text{CR}^a\text{R}^b)_p$ -heteroarilo $\text{C}_1\text{-C}_9$, $(\text{CR}^a\text{R}^b)_p$ -arilo- $\text{C}_6\text{-C}_{12}$, $(\text{CR}^a\text{R}^b)_p$ -cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_7$, y $(\text{CR}^a\text{R}^b)_p$ -heterocicloalquilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, en los que heteroarilo, arilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 grupos, cada uno seleccionado independientemente de $-\text{OH}$, halo, $-\text{CN}$, $-\text{SF}_5$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, $-\text{O}$ -alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ y alquil $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-OH}$;
- R^5 se selecciona de H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ y alquil $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-OH}$;
- R^6 se selecciona de H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquilenilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ y alquil $\text{C}_0\text{-C}_6$ -cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$;
- 15 R^7 se selecciona de H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquil $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-OR}^{10}$, $-\text{C(O)}$ alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, $-\text{C(O)}$ -haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, $-\text{C(O)}$ alquil $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-OR}^{10}$, $-\text{C(O)}$ -alquil $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-CN}$, $-\text{C(O)}$ -cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_7$, $-\text{C(O)O}$ -alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, $-\text{C(O)O}$ -haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, $-\text{C(O)O}$ -cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_7$, $-\text{C(O)N(R}^{10})_2$, $-\text{S(O)}_2$ -alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, $-\text{S(O)}_2$ -haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ y $-\text{S(O)}_2$ -cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_7$;
- O en el que dos grupos R^7 junto con el N al que están unidos forman un heterociclo $\text{C}_2\text{-C}_6$, en el que el heterociclo $\text{C}_2\text{-C}_6$ está además independientemente y opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes oxo o halógeno;
- 20 R^8 se selecciona de H y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$;
- R^9 se selecciona de H y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$;
- R^{10} se selecciona de H y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$;
- R^a , en cada caso, se selecciona independientemente de H, $-\text{OH}$, halo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, $-\text{O}$ -alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ y alquil $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-OH}$;
- 25 R^b , en cada caso, se selecciona independientemente de H y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$;
- R^c es ausente, H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquilenilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o alquil $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-OH}$;
- m es 0, 1, 2, 3 o 4;
- n es 0, 1, 2, 3 o 4; y
- p es 0, 1, 2, 3 o 4.
- 30 12. El compuesto según la reivindicación 11, en el que:
- (a) n es 0, 1 o 2; y cada R^3 es independientemente alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$; y/o
- (b) R^4 es fenilo, piridinilo o ciclohexilo, en el que R^4 está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos, cada uno independientemente seleccionado de $-\text{F}$, $-\text{Br}$, $-\text{Cl}$, $-\text{I}$, $-\text{CN}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$ y $-\text{SF}_5$; y/o
- (c) R^1 es CH_3 ;
- 35 R^2 se selecciona del grupo que consiste en: H, haloalquilo C_{1-4} , OH, alquilo C_{1-4} , CH_2OH , CH(OH)CH_3 , $\text{CH(OH)CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH(OH)ciclopropilo}$ y $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CHF}_2$;
- R^3 es H o CH_3 ;
- R^4 es
-
- R^5 es H;
- 40 R^c es ausente, H, alquilo C_{1-4} , $\text{CH}_2\text{CH=CH}_2$, CH_3CHF_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ o $\text{CH}_2\text{CH(OH)CH}_3$;
- m es 0, 1 o 2; y

no es 0 o 1.

13. El compuesto según la reivindicación 1 en el que el compuesto es:

(4R*,9R*)-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-(hidroximetil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida (compuesto 069_E3);

5 (4R*,9R)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-4-(hidroximetil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida (compuesto 084_E2);

(4R*,9R)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-4-(fluorometil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida (compuesto 087_E2);

10 (4R*,9R)-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-((2,2-difluoroeteoxi)metil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida (compuesto 121_D2); o

(4R*,9R)-N-(2-bromo-3-fluoropiridin-4-il)-4-((2,2-difluoroeteoxi)metil)-2,9-dimetil-1-oxo-1,4,5,8,9,11-hexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina-10(2H)-carboxamida (compuesto 123_D2);

O una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

15 14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-13, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-13 o una composición farmacéutica según la reivindicación 14 para usar como un medicamento.

16. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-13 o una composición farmacéutica según la reivindicación 14 para usar en un método de tratamiento de una infección por HBV.

Fig. 1