

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 010 138**

51 Int. Cl.:

C07D 498/04	(2006.01) A61P 29/00	(2006.01)
C07D 498/10	(2006.01)	
C07D 519/00	(2006.01)	
A61K 31/444	(2006.01)	
A61K 31/506	(2006.01)	
A61P 1/16	(2006.01)	
A61P 9/04	(2006.01)	
A61P 9/12	(2006.01)	
A61P 13/12	(2006.01)	
A61P 25/28	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.04.2019** **PCT/US2019/027236**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **17.10.2019** **WO19200267**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.04.2019** **E 19786244 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.11.2024** **EP 3773577**

54 Título: **Inhibidores de ASK1 tricíclicos**

30 Prioridad:

12.04.2018 US 201862656764 P
21.08.2018 US 201862720863 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
01.04.2025

73 Titular/es:

TERNS, INC. (100.00%)
1065 E. Hillsdale Blvd.Suite 100
Foster City, California 94404, US

72 Inventor/es:

XU, YINGZI;
HALCOMB, RANDALL;
KIRSCHBERG, THORSTEN A. y
ROMERO, F. ANTHONY

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 3 010 138 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

Inhibidores de ASK1 tricíclicos

5 Referencia a solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica la prioridad de la Solicitud Provisional de EE. UU. N.º 62/656.764, presentada el 12 de abril de 2018, y la Solicitud Provisional de EE. UU. N.º 62/720.863, presentada el 21 de agosto de 2018.

10 Campo de la invención

La presente invención se refiere a compuestos, preferentemente compuestos inhibidores de la cinasa 1 reguladora de la señal de apoptosis (ASK1), a composiciones de los mismos y a métodos para su preparación, y a dichos compuestos para su uso en métodos de inhibición de ASK1 y el tratamiento de trastornos mediados por ASK1.

Estado de la técnica

ASK1, también conocida como proteína cinasa cinasa cinasa activada por mitógeno 5 (MAP3K5), es un miembro de la familia de las MAP cinasas cinasas cinasas ("MAP3K") y, como tal, una parte de la vía de la proteína cinasa activada por mitógeno. ASK1 puede desempeñar un papel importante en muchos trastornos relacionados con el estrés, incluidos los trastornos cardiovasculares y neurodegenerativos.

La familia MAP3K activa la proteína cinasa en el extremo N ("JNK") c-Jun y la cinasa p38 MAP (Ichijo *et al.* (1997) Science, 275, 90-94). ASK1 se activa por una diversidad de estímulos incluyendo estrés oxidativo, especies reactivas de oxígeno (ROS), LPS, TNF- α , FasL, estrés del RE y concentraciones de calcio intracelular aumentadas (Hattori *et al.* (2009) Cell Comm. Signal. 7:1-10; Takeda *et al.* (2007) Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 48: 1-8.27; Nagai *et al.* (2007) J. Biochem. Mol.

Biol. 40:1-6). La fosforilación de ASK1 puede provocar la apoptosis u otras respuestas celulares según el tipo de célula. Se ha informado que la activación y la señalización de ASK1 desempeñan un papel importante en una amplia gama de enfermedades, incluyendo los trastornos neurodegenerativos, cardiovascular, inflamatorios, autoinmunitarios y metabólicos. Además, ASK1 participa en la mediación del daño orgánico después de la isquemia y la reperfusión del corazón, el cerebro y los riñones (Watanabe *et al.* (2005) BBRC 333, 562-567; Zhang *et al.* (2014) Cell Death Dis. 5(10): e1467; Terada *et al.* (2007) BBRC 364: 1043-49).

Se ha informado que las ROS están asociadas con aumentos en la producción de citocinas inflamatorias, fibrosis, fibrosis, apoptosis y necrosis en el riñón (Singh *et al.* (2011) Nat. Rev. Endocrinol. 7(3):176-184; Brownlee M. (2001) Nature 414(6865):813-820; Mimura *et al.* (2010) Nat. Rev. Nephrol. 6(11):667-678). Además, el estrés oxidativo facilita la formación de productos finales de glicación avanzada (AGE, por sus siglas en inglés) que causan más daño renal y producción de ROS (Hung *et al.* (2009) Am. J. Nephrol. 29(3):192-202).

Por lo tanto, los agentes terapéuticos que funcionan como inhibidores de la señalización de ASK1 tienen el potencial de remediar o mejorar las vidas de los pacientes que necesitan tratamiento para enfermedades o afecciones tales como trastornos neurodegenerativos, cardiovasculares, inflamatorios, autoinmunitarios y metabólicos. En particular, los inhibidores de ASK1 tienen el potencial de tratar enfermedades cardiorrenales, incluyendo nefropatía, nefropatía diabética, nefropatía crónica, enfermedades fibróticas (incluyendo fibrosis pulmonar y renal), enfermedades respiratorias (incluyendo enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y lesión pulmonar aguda), hepatopatías agudas y crónicas (incluyendo esteatohepatitis no alcohólica (ENA)).

En el presente documento se proporcionan compuestos y composiciones que inhiben ASK1 y son útiles para tratar trastornos mediados por ASK1.

Técnica antecedentes relevante:

El documento US2012/004267 A1 se refiere a compuestos novedosos que tienen actividad inhibidora de enzimas y a su uso en el tratamiento de afecciones mediadas por ASK1, incluyendo trastornos autoinmunitarios, enfermedades inflamatorias, incluyendo nefropatía crónica, vasculopatías y enfermedades neurodegenerativas.

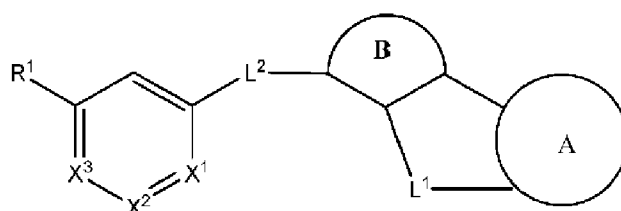
El documento US 2017/0196844 A1 se refiere a compuestos que tienen actividad inhibidora de la cinasa reguladora de la señal de apoptosis ("ASK1") y, por lo tanto, son útiles en el tratamiento de afecciones mediadas por ASK1, incluyendo trastornos autoinmunitarios, enfermedades inflamatorias, vasculopatías y enfermedades neurodegenerativas.

El documento US 2014/0228411 A1 se refiere a compuestos con actividad inhibidora de la cinasa reguladora de la señal de apoptosis ("ASK1") y, por lo tanto, es útil en el tratamiento de enfermedades tales como nefropatía, nefropatía diabética y la fibrosis renal.

El documento US 2016/0304523 A1 se refiere a una serie de derivados de bencimidazol tricíclicos, en particular dihidro-1H-imidazo[1,2-a]benzoimidazol, dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]benzoimidazol, dihidro-1H-pirazino[1,2-a]benzoimidazol, dihidro-1H-[1,4]oxazino[4,3-a]benzoimidazol y dihidrotiazolo[3,4-a]benzoimidazol y análogos de los mismos, que son potentes moduladores de la actividad del TNF α humano, que, por consiguiente, son beneficiosos en el tratamiento y/o prevención de diversas enfermedades humanas, incluyendo trastornos autoinmunitarios e inflamatorios; trastornos neurológicos y neurodegenerativos; trastornos del dolor y nociceptivos; trastornos cardiovasculares; trastornos metabólicos; trastornos oculares; y trastornos oncológicos.

Sumario

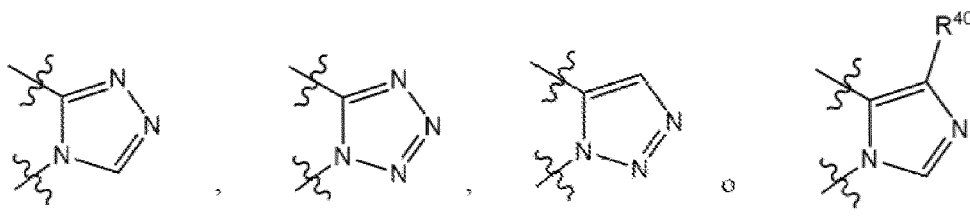
En el presente documento se divulga un compuesto de fórmula (IA):



(IA)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

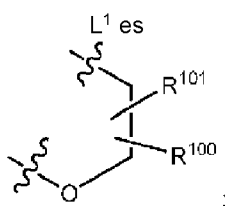
el anillo A se selecciona de:



y

R⁴⁰ es H, alquilo C₁-C₆ o halo;

el anillo B es arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 10 miembros;



R¹⁰⁰ y R¹⁰¹ son independientemente H; alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por 1-3 hidroxilo o halo; halo; cicloalquilo C₃-C₅ opcionalmente sustituido por 1-3 alquilo C₁-C₆, hidroxilo o halo; heterociclilo de 4 a 5 miembros opcionalmente sustituido por 1-3 alquilo C₁-C₆, hidroxilo o halo; o heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido por 1-3 alquilo C₁-C₆, hidroxilo o halo; o R¹⁰⁰ y R¹⁰¹ se toman junto con el átomo de carbono o átomos de carbono a los que están unidos para formar un cicloalquilo C₃-C₅;

L² es -CO-NH-, -NH-CO-, -SO₂-NH- o -NH-SO₂-;

R¹ es cicloalquilo C₃-C₈, arilo de 6 miembros, heteroarilo de 5 a 6 miembros, heterociclilo de 4 a 6 miembros, -CONR¹¹R¹² o -SO₂NR¹¹R¹², en donde cada cicloalquilo C₃-C₈, arilo de 6 miembros, heteroarilo de 5 a 6 miembros o heterociclilo de 4 a 6 miembros de R¹ está opcionalmente sustituido por 1-2 alquilo C₁-C₆ o por un cicloalquilo C₃-C₆ que está opcionalmente sustituido por 1-2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆ y alquino C₂-C₆;

R^{11} y R^{12} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, y cicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido;

o R^{11} y R^{12} se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclilo de 4 a 7 miembros;

X^1 , X^2 y X^3 son independientemente CR^2 o N;

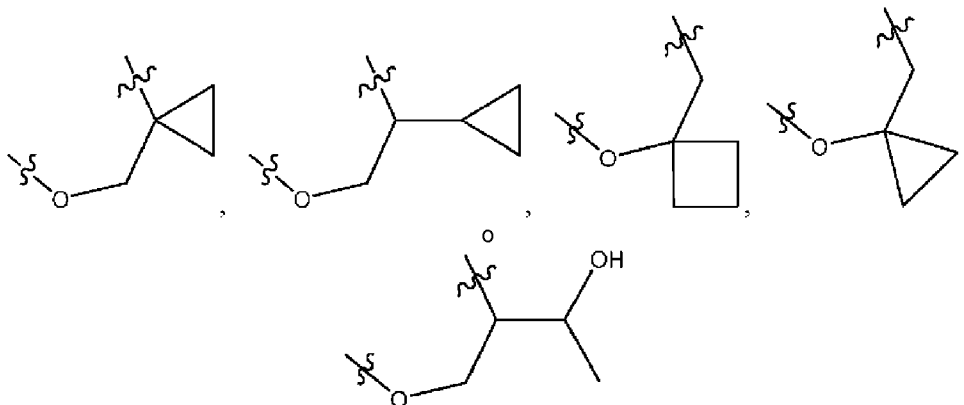
cada R^2 es independientemente hidrógeno; alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por 1-3 halo, $-CF_3$, $-OCF_3$, hidroxilo, $-CN$ o $-N(R^3)(R^4)$; alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido por 1-3 halo, $-CF_3$, $-OCF_3$, hidroxilo, $-CN$ o $-N(R^3)(R^4)$; cicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido por 1-3 halo, alquilo C_1-C_6 , $-CF_3$, $-OCF_3$, hidroxilo, $-CN$ o $-N(R^3)(R^4)$; arilo de 6 miembros opcionalmente sustituido por 1-3 halo, alquilo C_1-C_6 , $-CF_3$, $-OCF_3$, hidroxilo, $-CN$ o $-N(R^3)(R^4)$; heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido por 1-3 halo, alquilo C_1-C_6 , $-CF_3$, $-OCF_3$, hidroxilo, $-CN$ o $-N(R^3)(R^4)$; heterociclilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido por 1-3 halo, alquilo C_1-C_6 , $-CF_3$, $-OCF_3$, hidroxilo, $-CN$ o $-N(R^3)(R^4)$; o halo; y

R^3 y R^4 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por 1-3 halo, $-CF_3$, $-OCF_3$, hidroxilo o $-CN$; cicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido por 1-3 halo, alquilo C_1-C_6 , $-CF_3$, $-OCF_3$, hidroxilo o $-CN$; arilo de 6 miembros opcionalmente sustituido por 1-3 halo, alquilo C_1-C_6 , $-CF_3$, $-OCF_3$, hidroxilo o $-CN$; heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido por 1-3 halo, alquilo C_1-C_6 , $-CF_3$, $-OCF_3$, hidroxilo o $-CN$; o heterociclilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido por 1-3 halo, alquilo C_1-C_6 , $-CF_3$, $-OCF_3$, hidroxilo o $-CN$;

o R^3 y R^4 se toman junto con el átomo de nitrógeno o con los átomos intermedios a los que están unidos para formar un heterociclilo de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido por 1-3 halo, alquilo C_1-C_6 , $-CF_3$, $-OCF_3$, hidroxilo o $-CN$.

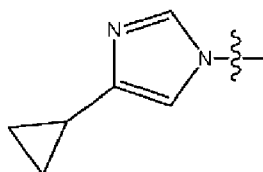
En algunas realizaciones, el anillo B es fenilo.

En algunas realizaciones, L^1 es $-O-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-CH(Me)-$, $-O-CH_2-C(Me)_2-$, $-O-CH(Me)-CH_2-$, $-O-CH_2-CH(CH_2OH)-$, $-O-CH_2-CH(CH_2F)-$,



En algunas realizaciones, L^2 es $-CO-NH-$.

En algunas realizaciones, R^1 es:



En algunas realizaciones, X^1 es N o CR^2 ; y R^2 es halo.

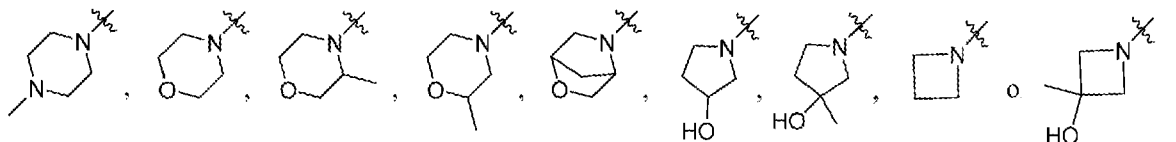
En algunas realizaciones, X^2 es CH.

En algunas realizaciones, X^3 es CR^2 ;

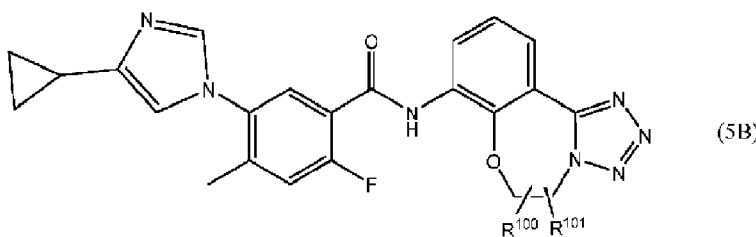
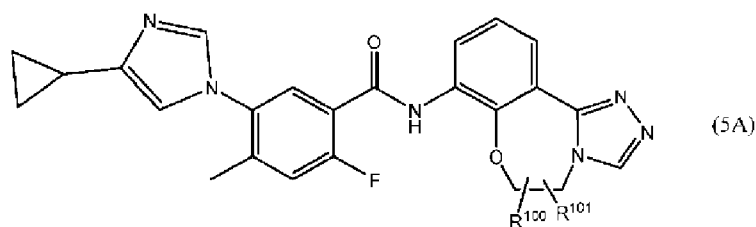
R^2 es hidrógeno; alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por 1-2 halo o hidroxilo; alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido por 1-2 halo o hidroxilo; heterociclilo de 4-10 miembros opcionalmente sustituido por 1-2 alquilo C_1-C_6 o hidroxilo; o $-N(R^3)(R^4)$; y R^3 y R^4 son independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

o R^3 y R^4 se toman junto con el átomo de nitrógeno o con los átomos intermedios a los que están unidos para formar un heterociclilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido por 1-2 alquilo C_1-C_6 o hidroxilo.

En algunas realizaciones, X^3 es CR^2 ; y R^2 es H, $-CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$,



En algunas realizaciones, se divulga en el presente documento un compuesto de fórmula (5A) o (5B):



en donde:

R^{100} y R^{101} son independientemente H; alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por 1-3 hidroxilo o halo; halo; cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido por 1-3 alquilo C_1-C_6 , hidroxilo o halo; heterociclilo de 4 a 5 miembros opcionalmente sustituido por 1-3 alquilo C_1-C_6 , hidroxilo o halo; o heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido por 1-3 alquilo C_1-C_6 , hidroxilo o halo; o R^{100} y R^{101} se toman junto con el átomo de carbono o átomos de carbono a los que están unidos para formar un cicloalquilo C_3-C_5 .

También se divulga en el presente documento un compuesto seleccionado de la Tabla 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Además, se divulga en el presente documento una composición farmacéutica que comprende cualquier compuesto divulgado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

También se divulga en el presente documento un compuesto de acuerdo con la fórmula (IA) para su uso en terapia.

También se divulga en el presente documento un compuesto de acuerdo con la fórmula (IA) para su uso en el tratamiento de un trastorno que está mediado por ASK1, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquier compuesto divulgado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo.

El trastorno que está mediado por ASK1 es hipertensión arterial pulmonar (HAP), nefropatía diabética, insuficiencia cardíaca, una vasculopatía, un trastorno neurodegenerativo, una enfermedad inflamatoria o una hepatopatía. En algunas realizaciones, el trastorno es una hepatopatía. En algunas realizaciones, la hepatopatía es una hepatopatía crónica. En algunas realizaciones, la hepatopatía es esteatohepatitis no alcohólica (ENA).

Lo anterior es un resumen de la divulgación y, por lo tanto, por necesidad contiene simplificaciones, generalizaciones

y omisiones de detalles. Por consiguiente, los expertos en la técnica apreciarán que el resumen es solo ilustrativo y no pretende ser limitante de ningún modo. Otros aspectos, características y ventajas de los compuestos, composiciones, métodos de tratamiento y/o procesos descritos en el presente documento, como se define mediante las reivindicaciones, se harán evidentes en la descripción detallada expuesta en el presente documento.

5

Descripción detallada

Definiciones

10 Cualquier referencia en la descripción a métodos de tratamiento se refiere a los compuestos o composiciones de la invención para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia.

Como se usa en el presente documento, se aplicarán las siguientes definiciones a menos que se indique de otro modo. Además, si algún término o símbolo usado en el presente documento no se define como se expone a continuación, tendrá su significado habitual en la técnica.

15

"Que comprende" pretende significar que las composiciones y los métodos incluyen los elementos enumerados, pero no excluyen otros. "Que consiste esencialmente en" cuando se usa para definir las composiciones y los métodos, significará excluir otros elementos de cualquier significado esencial para la combinación. Por ejemplo, una composición que consiste esencialmente en los elementos como se definen en el presente documento no excluiría otros elementos que no afecten materialmente a la una o más características básicas y novedosas de la invención reivindicada. "Que consiste en" significará excluir más que una cantidad traza de, por ejemplo, otros ingredientes y etapas de método sustanciales enumeradas. Las realizaciones definidas por cada uno de estos términos de transición están dentro del alcance de la presente invención.

25

"Trastorno mediado por ASK1" incluye, sin limitación, esteatohepatitis no alcohólica (ENA); una hepatopatía, incluyendo hepatopatía crónica; hipertensión arterial pulmonar (HAP); nefropatía diabética; insuficiencia cardíaca; vasculopatías tales como lesión por isquemia/reperfusión (músculo cardíaco), lesión por isquemia/reperfusión (riñón), lesión por isquemia/reperfusión (otros tejidos), remodelación cardíaca, lesión vascular, aterosclerosis e isquemia cerebral; trastornos neurodegenerativos tales como enfermedad poliQ, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), enfermedad de Alzheimer (EA), enfermedad de Parkinson (EP), glaucoma de tensión normal, epilepsia del lóbulo temporal mesial, compresión progresiva de la médula cervical y sordera neurosensorial/distrofia retiniana; enfermedades inflamatorias tales como esclerosis múltiple, artritis reumatoide (AR); cánceres/tumores, tales como cáncer de piel, cáncer de colon, cáncer gástrico, cáncer de mama, cáncer de hígado, melanoma y similares.

35

"Cantidad eficaz" o dosis de un compuesto o una composición, se refiere a la cantidad del compuesto o la composición que produce un resultado previsto según lo deseado basándose en la divulgación en el presente documento. Las cantidades eficaces se pueden determinar mediante procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos celulares o animales experimentales, por ejemplo, y sin limitación, determinando la DL₅₀ (la dosis letal para el 50 % de la población) y la DE₅₀ (la dosis terapéuticamente eficaz en el 50 % de la población).

40

Como se usa en el presente documento, el término "excipiente" significa una sustancia inerte o inactiva que puede usarse en la producción de un fármaco o producto farmacéutico, tal como un comprimido que contiene un compuesto de la invención como principio activo. El término excipiente puede abarcar diversas sustancias, incluyendo, sin limitación, cualquier sustancia usada como aglutinante, disgregante, recubrimiento, auxiliar de compresión/encapsulación, crema o loción, lubricante, soluciones para administración parenteral, materiales para comprimidos masticables, edulcorante o saporífero, agente de suspensión/gelificación o agente de granulación húmeda. Los aglutinantes incluyen, por ejemplo, carbómeros, povidona, goma xantana, etc.; los recubrimientos incluyen, por ejemplo, acetato ftálico de celulosa, etilcelulosa, goma gellan, maltodextrina, recubrimientos entéricos, etc.; los auxiliares de compresión/encapsulación incluyen, por ejemplo, carbonato de calcio, dextrosa, fructosa dc (dc = "directamente comprimible"), miel dc, lactosa (anhidrato o monohidrato; opcionalmente junto con aspartamo, celulosa o celulosa microcristalina), almidón de, sacarosa, etc.; los disgregantes incluyen, por ejemplo, croscarmelosa sódica, goma gellan, almidón glicolato de sodio, etc.; cremas o lociones incluyen, por ejemplo, maltodextrina, carrageninas, etc.; los lubricantes incluyen, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico, estearilfumarato de sodio, etc.; los materiales para comprimidos masticables incluyen, por ejemplo, dextrosa, fructosa dc, lactosa (monohidrato, opcionalmente junto con aspartamo o celulosa), etc.; los agentes de suspensión/gelificación incluyen, por ejemplo, carragenina, almidón glicolato de sodio, goma xantana, etc.; los edulcorantes incluyen, por ejemplo, aspartamo, dextrosa, fructosa dc, sorbitol, sacarosa dc, etc.; y los agentes de granulación húmeda incluyen, por ejemplo, carbonato de calcio, maltodextrina, celulosa microcristalina, etc.

60

"Paciente" se refiere a mamíferos e incluye mamíferos humanos y no humanos. Los ejemplos de pacientes incluyen, pero sin limitación, ratones, ratas, hámsteres, cobayas, cerdos, conejos, gatos, perros, cabras, ovejas, vacas y seres humanos. En algunas realizaciones, paciente se refiere a un ser humano. "Farmacéuticamente aceptable" se refiere a seguro y no tóxico, preferentemente para administración *in vivo*, más preferentemente, para administración humana.

65

"Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal que es farmacéuticamente aceptable. Un compuesto descrito

en el presente documento puede administrarse como una sal farmacéuticamente aceptable. "Profármaco" se refiere a un compuesto que, después de la administración, se metaboliza o se convierte de otro modo en un compuesto biológicamente activo o más activo (o fármaco) con respecto a al menos una propiedad.

- 5 Un profármaco, con respecto al fármaco, se modifica químicamente de manera que lo hace, con respecto al fármaco, menos activo o inactivo, pero la modificación química es tal que el fármaco correspondiente se genera por procesos metabólicos u otros procesos biológicos tras la administración del profármaco. Un profármaco puede tener, con respecto al fármaco activo, estabilidad metabólica o características de transporte alteradas, menos efectos secundarios o menos toxicidad, o un sabor mejorado (por ejemplo, véase la referencia Nogrady, 1985, Medicinal Chemistry A Biochemical Approach, Oxford University Press, Nueva York, páginas 388-392). Un profármaco puede sintetizarse usando reactivos distintos a los que emplean el fármaco correspondiente.

15 "Sal" se refiere a un compuesto iónico formado entre un ácido y una base. Cuando el compuesto proporcionado en el presente documento contiene una funcionalidad ácida, dichas sales incluyen, sin limitación, sales de metales alcalinos, de metales alcalinotérreos y de amonio. Como se usan en el presente documento, las sales de amonio incluyen sales que contienen bases nitrogenadas protonadas y bases nitrogenadas alquiladas. Los cationes de ejemplo y no limitantes útiles en sales farmacéuticamente aceptables incluyen Na, K, Rb, Cs, NH₄, Ca, Ba, imidazolio y cationes amonio basados en aminoácidos de origen natural. Cuando los compuestos utilizados en el presente documento contienen una funcionalidad básica, dichas sales incluyen, sin limitación, sales de ácidos orgánicos, tales como ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos, y ácidos minerales, tales como haluros de hidrógeno, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares. Los aniones de ejemplo y no limitantes útiles en sales farmacéuticamente aceptables incluyen oxalato, maleato, acetato, propionato, succinato, tartrato, cloruro, sulfato, bisulfato, fosfato mono, di y tribásico, mesilato, tosilato y similares.

25 "Cantidad terapéuticamente eficaz" o dosis de un compuesto o una composición se refiere a la cantidad del compuesto o la composición que da como resultado la reducción o inhibición de los síntomas o una prolongación de la supervivencia en un paciente. Los resultados pueden requerir múltiples dosis del compuesto o la composición.

30 "Tratar" o "tratamiento" de una enfermedad en un paciente se refiere a 1) prevenir que la enfermedad aparezca en un paciente que tiene predisposición o que no muestre síntomas de la enfermedad; 2) inhibir la enfermedad o detener su desarrollo; o 3) mejorar o provocar la regresión de la enfermedad. Como se usa en el presente documento, "tratamiento" o "tratar" es un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados incluyendo resultados clínicos. Para los fines de la presente divulgación, los resultados beneficiosos o deseados incluyen, pero sin limitación, uno o más de los siguientes: disminuir uno o más síntomas resultantes de la enfermedad o trastorno, disminuir la extensión de la enfermedad o trastorno, estabilizar la enfermedad o trastorno (por ejemplo, prevenir o retrasar el empeoramiento de la enfermedad o trastorno), retrasar la aparición o reaparición de la enfermedad o trastorno, retrasar o ralentizar la progresión de la enfermedad o trastorno, mejorar la enfermedad o patología, proporcionar una remisión (ya sea parcial o total) de la enfermedad o trastorno, disminuir la dosis de uno o más medicamentos necesarios para tratar la enfermedad o trastorno, mejorar el efecto de otro medicamento usado para tratar la enfermedad o trastorno, retrasar la progresión de la enfermedad o trastorno, aumentar la calidad de vida y/o prolongar la supervivencia de un paciente. "Tratamiento" también abarca una reducción de la consecuencia patológica de la enfermedad o trastorno. Los métodos de la invención contemplan uno cualquiera o más de estos aspectos de tratamiento.

45 Un "isotópomo" de un compuesto es un compuesto en el que uno o más átomos del compuesto se han reemplazado por isótopos de esos mismos átomos. Por ejemplo, cuando H se ha reemplazado por D o T, o ¹²C se ha reemplazado por ¹¹C o ¹⁴N se ha reemplazado por ¹⁵N. Por ejemplo, y sin limitación, el reemplazo de por D puede en algunos casos conducir a tasas reducidas de metabolismo y, por lo tanto, a semividas más largas. El reemplazo de H por T puede proporcionar radioligandos potencialmente útiles en estudios de unión. El reemplazo de ¹²C por el isótopo de semivida corta ¹¹C puede proporcionar ligandos útiles en la exploración por tomografía por emisión de positrones (PET). El reemplazo de ¹⁴N por ¹⁵N proporciona compuestos que se pueden detectar/monitorizar mediante espectroscopia de ¹⁵N RMN. Por ejemplo, y sin limitación, un isotópomo de un compuesto que contiene -CH₂CH₃ es ese compuesto pero que contiene -CD₂CD₃ en lugar de -CH₂CH₃.

55 "Estereoisómero" o "estereoisómeros" se refieren a compuestos que difieren en la estereogenicidad de los átomos constituyentes, tales como, sin limitación, en la quiralidad de uno o más estereocentros o relacionados con la configuración *cis* o *trans* de un doble enlace carbono-carbono o carbono-nitrógeno. Los estereoisómeros incluyen enantiómeros y diastereómeros.

60 "Tautómero" se refiere a formas alternas de un compuesto que difieren en la posición de un protón, tales como tautómeros enol-ceto e imina-enamina, o las formas tautoméricas de grupos heteroarilo que contienen un átomo anular unido tanto a un resto -NH- anular a un resto =N- anular, tales como pirazoles, imidazoles, bencimidazoles, triazoles y tetrazoles.

65 "Alquilo" se refiere a grupos hidrocarbilo alifáticos saturados monovalentes que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 10 átomos de carbono, y más preferentemente de 1 a 6 átomos de carbono. Este término incluye, a modo de ejemplo, grupos hidrocarbilo lineales y ramificados tales como metilo (CH₃-), etilo (CH₃CH₂-), *n*-

propilo ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2-$), isopropilo ($(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$), *n*-butilo ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), isobutilo ($(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2-$), *sec*-butilo ($(\text{CH}_3)(\text{CH}_3\text{CH}_2)\text{CH}-$), *t*-butilo ($(\text{CH}_3)_3\text{C}-$), *n*-pentilo ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$) y neopentilo ($(\text{CH}_3)_3\text{CCH}_2-$). Alquilo C_x se refiere a un grupo alquilo que tiene x número de átomos de carbono.

5 "Alquileno" se refiere a un grupo hidrocarbilo alifático saturado divalente que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 10 átomos de carbono, y más preferentemente de 1 a 6 átomos de carbono. Este término incluye, a modo de ejemplo, grupos hidrocarbilo lineales y ramificados tales como metileno ($-\text{CH}_2-$), etileno ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}(\text{Me})-$), propileno ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}(\text{Me})\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}(\text{Et})-$) y similares.

10 "Alquenilo" se refiere a grupos hidrocarbilo monovalentes lineales o ramificados que tienen de 2 a 6 átomos de carbono y preferentemente de 2 a 4 átomos de carbono y que tienen al menos 1 y preferentemente de 1 a 2 sitios de insaturación de vinilo ($>\text{C}=\text{C}<$). Tales grupos se ilustran, por ejemplo, por vinilo, alilo y but-3-en-1-ilo. Dentro de este término se incluyen los isómeros *cis* y *trans* o mezclas de estos isómeros. Alqueno C_x se refiere a un grupo alquenilo que tiene x número de átomos de carbono.

15 "Alquinilo" se refiere a grupos hidrocarbilo monovalentes lineales o ramificados que tienen de 2 a 6 átomos de carbono y preferentemente de 2 a 3 átomos de carbono y que tienen al menos 1 y preferentemente de 1 a 2 sitios de insaturación acetilénica ($-\text{C}\equiv\text{C}-$). Los ejemplos de tales grupos alquinilo incluyen acetilenilo ($-\text{C}\equiv\text{CH}$) y propargilo ($-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$). Alquinilo C_x se refiere a un grupo alquinilo que tiene x número de átomos de carbono.

20 "Alquilo sustituido" se refiere a un grupo alquilo que tiene de 1 a 5, preferentemente de 1 a 3, o más preferentemente de 1 a 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, aminotiocarbonilo, aminocarbonilamino, aminotiocarbonilamino, aminocarboniloxi, aminosulfonilo, aminosulfoniloxi, aminosulfonilamino, amidino, arilo, arilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, ariltio, ariltio sustituido, arilamino, arilamino sustituido, heteroarilamino, heteroarilamino sustituido, cicloalquilamino, cicloalquilamino sustituido, heterocicloalquilamino, heterocicililamino sustituido, carboxilo, éster carboxílico, (éster carboxílico)amino, (éster carboxílico)oxi, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquiloxi, cicloalquiloxi sustituido, cicloalquiltio, cicloalquiltio sustituido, guanidino, guanidino sustituido, halo, hidroxilo, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroariloxi, heteroariloxi sustituido, heteroariltio, heteroariltio sustituido, heterocíclicas, heterocíclico sustituido, heterocicililoxi, heterocicililoxi sustituido, heterocicililtio, heterocicililtio sustituido, nitro, SO_3H , sulfonilo sustituido, sulfoniloxi, sulfonilamino, tioacilo, tiol, alquiltio y alquiltio sustituido, en donde dichos sustituyentes se definen en el presente documento.

35 "Alquenilo sustituido" se refiere a grupos alquenilo que tiene de 1 a 3 sustituyentes, y preferentemente de 1 a 2 sustituyentes, seleccionados del grupo que consiste en alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, aminotiocarbonilo, aminocarbonilamino, aminotiocarbonilamino, aminocarboniloxi, aminosulfonilo, aminosulfoniloxi, aminosulfonilamino, amidino, arilo, arilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, ariltio, ariltio sustituido, arilamino, arilamino sustituido, heteroarilamino, heteroarilamino sustituido, cicloalquilamino, cicloalquilamino sustituido, heterocicloalquilamino, heterocicililamino sustituido, carboxilo, éster carboxílico, (éster carboxílico)amino, (éster carboxílico)oxi, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquiloxi, cicloalquiloxi sustituido, cicloalquiltio, cicloalquiltio sustituido, guanidino, guanidino sustituido, halo, hidroxilo, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroariloxi, heteroariloxi sustituido, heteroariltio, heteroariltio sustituido, heterocíclicas, heterocíclico sustituido, heterocicililoxi, heterocicililoxi sustituido, heterocicililtio, heterocicililtio sustituido, nitro, SO_3H , sulfonilo sustituido, sulfoniloxi, sulfonilamino, tioacilo, tiol, alquiltio y alquiltio sustituido, en donde dichos sustituyentes se definen en el presente documento y con la condición de que cualquier sustitución de hidroxilo o tiol no esté unida a un átomo de carbono de vinilo (insaturado).

50 "Alquinilo sustituido" se refiere a grupos alquinilo que tienen de 1 a 3 sustituyentes, y preferentemente de 1 a 2 sustituyentes, seleccionados del grupo que consiste en alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, aminotiocarbonilo, aminocarbonilamino, aminotiocarbonilamino, aminocarboniloxi, aminosulfonilo, aminosulfoniloxi, aminosulfonilamino, amidino, arilo, arilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, ariltio, ariltio sustituido, arilamino, arilamino sustituido, heteroarilamino, heteroarilamino sustituido, cicloalquilamino, cicloalquilamino sustituido, heterocicloalquilamino, heterocicililamino sustituido, carboxilo, éster carboxílico, (éster carboxílico)amino, (éster carboxílico)oxi, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquiloxi, cicloalquiloxi sustituido, cicloalquiltio, cicloalquiltio sustituido, guanidino, guanidino sustituido, halo, hidroxilo, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroariloxi, heteroariloxi sustituido, heteroariltio, heteroariltio sustituido, heterocíclicas, heterocíclico sustituido, heterocicililoxi, heterocicililoxi sustituido, heterocicililtio, heterocicililtio sustituido, nitro, SO_3H , sulfonilo sustituido, sulfoniloxi, sulfonilamino, tioacilo, tiol, alquiltio y alquiltio sustituido, en donde dichos sustituyentes se definen en el presente documento y con la condición de que cualquier sustitución de hidroxilo o tiol no esté unida a un átomo de carbono acetilénico.

"Alcoxi" se refiere al grupo $-\text{O}-$ alquilo, en donde alquilo se define en el presente documento. Alcoxi incluye, a modo de ejemplo, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, *t*-butoxi, *sec*-butoxi y *n*-pentoxi.

65 "Alcoxi sustituido" se refiere al grupo $-\text{O}-$ (alquilo sustituido) en donde alquilo sustituido se define en el presente documento. Los grupos alquilo sustituidos preferidos en $-\text{O}-$ (alquilo sustituido) incluyen grupos alquilo halogenados y

particularmente grupos metilo halogenados tales como trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo y similares.

"Acilo" se refiere a los grupos H-C(O)-, alquil-C(O)-, alquil sustituido-C(O)-, alquenil-C(O)-, alquenil sustituido-C(O)-, alquilil-C(O)-, alquilil sustituido-C(O)-, cicloalquil-C(O)-, cicloalquil sustituido-C(O)-, aril-C(O)-, aril sustituido-C(O)-, heteroaril-C(O)-, heteroaril sustituido-C(O)-, heterocíclico-C(O)- y heterocíclico sustituido-C(O)-, en donde el alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se definen en el presente documento. Acilo incluye el grupo "acetilo" CH₃C(O)-.

"Acilamino" se refiere a los grupos -NR³⁰C(O)alquilo, -NR³⁰C(O)alquilo sustituido, -NR³⁰C(O)cicloalquilo, -NR³⁰C(O)cicloalquilo sustituido, -NR³⁰C(O)alquenilo, -NR³⁰C(O)alquenilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, -NR³⁰C(O)alquinilo, -NR³⁰C(O)alquinilo sustituido, -NR³⁰C(O)arilo, -NR³⁰C(O)arilo sustituido, -NR³⁰C(O)heteroarilo, -NR³⁰C(O)heteroarilo sustituido, -NR³⁰C(O)heterocíclico y -NR³⁰C(O)heterocíclico sustituido, en donde R³⁰ es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido; y en donde el alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se definen en el presente documento.

"Aciloxi" se refiere a los grupos alquil-C(O)O-, alquil sustituido-C(O)O-, alquenil-C(O)O-, alquenil sustituido-C(O)O-, alquilil-C(O)O-, alquilil sustituido-C(O)O-, aril-C(O)O-, aril sustituido-C(O)O-, cicloalquil-C(O)O-, cicloalquil sustituido-C(O)O-, heteroaril-C(O)O-, heteroaril sustituido-C(O)O-, heterocíclico-C(O)O- y heterocíclico sustituido-C(O)O-, en donde el alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se definen en el presente documento. "Amino" se refiere al grupo -NH₂.

"Amino sustituido" se refiere al grupo -NR³¹R³², donde R³¹ y R³² se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclicas, heterocíclico sustituido, arilamino, arilamino sustituido, heteroarilamino, heteroarilamino sustituido, cicloalquilamino, cicloalquilamino sustituido, heterocicloalquilamino, heterocicloalquilamino sustituido, sulfonilamino y sulfonilamino sustituido, y en donde R³¹ y R³² están unidos opcionalmente, junto con el nitrógeno unido a los mismos para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido, siempre que R³¹ y R³² no sea ninguno hidrógeno, y en donde el alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se definen en el presente documento. Cuando R³¹ es hidrógeno y R³² es alquilo, el grupo amino sustituido a veces se denomina en el presente documento alquilamino. Cuando R³¹ y R³² son alquilo, el grupo amino sustituido a veces se denomina en el presente documento dialquilamino. Cuando se hace referencia a un amino monosustituido, significa que cualquiera de R³¹ o R³² es hidrógeno pero no ambos. Cuando se hace referencia a un amino disustituido, significa que ninguno de R³¹ o R³² es hidrógeno.

"Aminocarbonilo" se refiere al grupo -C(O)NR³³R³⁴, donde R³³ y R³⁴ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido y donde R³³ y R³⁴ están opcionalmente unidos junto con el nitrógeno unido a los mismos para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido y en donde el alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se definen en el presente documento.

"Aminotiocarbonilo" se refiere al grupo -C(S)NR³³R³⁴, donde R³³ y R³⁴ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido y donde R³³ y R³⁴ están opcionalmente unidos junto con el nitrógeno unido a los mismos para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido y en donde el alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se definen en el presente documento. "Aminocarbonilamino" se refiere al grupo -NR³⁰C(O)NR³³R³⁴, donde R³⁰ es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, y R³³ y R³⁴ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido y donde R³³ y R³⁴ están opcionalmente unidos junto con el nitrógeno unido a los mismos para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido y en donde el alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se definen en el presente documento.

"Aminotiocarbonilamino" se refiere al grupo $-NR^{30}C(S)NR^{33}R^{34}$, donde R^{30} es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, y R^{33} y R^{34} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, alquino, alquino sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido y donde R^{33} y R^{34} están opcionalmente unidos junto con el nitrógeno unido a los mismos para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido y en donde el alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se definen en el presente documento.

"Aminocarbonilo" se refiere al grupo $-O-C(O)NR^{33}R^{34}$, donde R^{33} y R^{34} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, alquino, alquino sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido y donde R^{33} y R^{34} están opcionalmente unidos junto con el nitrógeno unido a los mismos para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido y en donde el alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se definen en el presente documento.

"Aminosulfonilo" se refiere al grupo $-SO_2NR^{33}R^{34}$, donde R^{33} y R^{34} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, alquino, alquino sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido y donde R^{33} y R^{34} están opcionalmente unidos junto con el nitrógeno unido a los mismos para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido y en donde el alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se definen en el presente documento.

"Aminosulfonilo" se refiere al grupo $-O-SO_2NR^{33}R^{34}$, donde R^{33} y R^{34} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, alquino, alquino sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido y donde R^{33} y R^{34} están opcionalmente unidos junto con el nitrógeno unido a los mismos para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido y en donde el alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se definen en el presente documento.

"Aminosulfonilamino" se refiere al grupo $-NR^{30}-SO_2NR^{33}R^{34}$, donde R^{30} es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, y R^{33} y R^{34} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, alquino, alquino sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido y donde R^{33} y R^{34} están opcionalmente unidos junto con el nitrógeno unido a los mismos para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido y en donde el alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se definen en el presente documento.

"Amidino" se refiere al grupo $-C(=NR^{35})NR^{33}R^{34}$, donde R^{33} , R^{34} y R^{35} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, alquino, alquino sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido y donde R^{33} y R^{34} están opcionalmente unidos junto con el nitrógeno unido a los mismos para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido y en donde el alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se definen en el presente documento.

"Arilo" o "Ar" se refiere a un grupo carbocíclico aromático monovalente de 6 a 14 átomos de carbono que tiene un solo anillo (por ejemplo, fenilo (Ph)) o múltiples anillos condensados (por ejemplo, naftilo o antrilo) cuyos anillos condensados pueden ser o no aromáticos (por ejemplo, 2-benzoxazolinona, 2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona-7-ilo y similares) siempre que el punto de unión esté en un átomo de carbono aromático. Los grupos arilo preferidos incluyen fenilo y naftilo.

"Arilo sustituido" se refiere a grupos arilo que están sustituidos por de 1 a 5, preferentemente de 1 a 3, o más preferentemente de 1 a 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, aminotiocarbonilo, aminocarbonilamino, aminotiocarbonilamino, aminocarbonilo, aminosulfonilo, aminosulfonilo, aminosulfonilamino, amidino, arilo, arilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, ariltio, ariltio sustituido, arilamino, arilamino sustituido, heteroarilamino, heteroarilamino sustituido, cicloalquilamino,

- cicloalquilamino sustituido, heterocicloalquilamino, heterocicilamino sustituido, carboxilo, éster carboxílico, (éster carboxílico)amino, (éster carboxílico)oxi, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquiloxi, cicloalquiloxi sustituido, cicloalquiltio, cicloalquiltio sustituido, guanidino, guanidino sustituido, halo, hidroxilo, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroariloxi, heteroariloxi sustituido, heteroariltio, heteroariltio sustituido, heterocíclicas, heterocíclico sustituido, heterociciloxi, heterociciloxi sustituido, heterociciltio, heterociciltio sustituido, nitro, SO_3H , sulfonilo sustituido, sulfoniloxi, sulfonilamino, tioacilo, tiol, alquiltio y alquiltio sustituido, en donde dichos sustituyentes se definen en el presente documento.
- "Arliloxi" se refiere al grupo $-\text{O}-\text{arilo}$, donde arilo es como se define en el presente documento, que incluye, a modo de ejemplo, fenoxi y naftoxi.
- "Arliloxi sustituido" se refiere al grupo $-\text{O}-(\text{arilo sustituido})$, donde arilo sustituido es como se define en el presente documento.
- "Arlitio" se refiere al grupo $-\text{S}-\text{arilo}$, donde arilo es como se define en el presente documento.
- "Arlitio sustituido" se refiere al grupo $-\text{S}-(\text{arilo sustituido})$, donde arilo sustituido es como se define en el presente documento.
- "Arlamino" se refiere al grupo $-\text{NR}^{37}(\text{arilo})$, donde arilo es como se define en el presente documento y R^{37} es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido.
- "Arlamino sustituido" se refiere al grupo $-\text{NR}^{37}(\text{arilo sustituido})$, donde R^{37} es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, donde arilo sustituido es como se define en el presente documento.
- "Carbonilo" se refiere al grupo divalente $-\text{C}(\text{O})-$ que es equivalente a $-\text{C}(=\text{O})-$.
- "Carboxi" o "carboxilo" se refiere a $-\text{COOH}$ o sales del mismo.
- "Éster carboxílico" o "carboxi éster" se refiere a los grupos $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ alquilo, $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -alquilo sustituido, $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -alquenilo, $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -alquenilo sustituido, $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -alquinilo, $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -alquinilo sustituido, $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -arilo, $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -arilo sustituido, $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -cicloalquilo, $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -cicloalquilo sustituido, $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -heteroarilo, $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -heteroarilo sustituido, $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -heterocíclico y $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -heterocíclico sustituido, en donde el alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se definen en el presente documento.
- "(Éster carboxílico)amino" se refiere al grupo $-\text{NR}^{30}-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -alquilo, $-\text{NR}^{30}-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -alquilo sustituido, $-\text{NR}^{30}-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -alquenilo, $-\text{NR}^{30}-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -alquenilo sustituido, $-\text{NR}^{30}-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -alquinilo, $-\text{NR}^{30}-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -alquinilo sustituido, $-\text{NR}^{30}-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -arilo, $-\text{NR}^{30}-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -arilo sustituido, $-\text{NR}^{30}-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -cicloalquilo, $-\text{NR}^{30}-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -cicloalquilo sustituido, $-\text{NR}^{30}-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -heteroarilo, $-\text{NR}^{30}-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -heteroarilo sustituido, $-\text{NR}^{30}-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -heterocíclico y $-\text{NR}^{30}-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -heterocíclico sustituido, en donde R^{30} es alquilo o hidrógeno, y en donde el alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se definen en el presente documento.
- "(Éster carboxílico)oxi" se refiere al grupo $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -alquilo, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -alquilo sustituido, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -alquenilo, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -alquenilo sustituido, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -alquinilo, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -alquinilo sustituido, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -arilo, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -arilo sustituido, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -cicloalquilo, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -cicloalquilo sustituido, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -heteroarilo, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -heteroarilo sustituido, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -heterocíclico y $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -heterocíclico sustituido, en donde el alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se definen en el presente documento.
- "Ciano" se refiere al grupo $-\text{C}\equiv\text{N}$.
- "Cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo cíclicos saturados o insaturados pero no aromáticos de 3 a 10 átomos de carbono, preferentemente de 3 a 8 átomos de carbono, y más preferentemente de 3 a 6 átomos de carbono, que tienen anillos cíclicos simples o múltiples, incluyendo sistemas anulares condensados, puenteados y espiro. Cicloalquilo C_x se refiere a un grupo cicloalquilo que tiene x número de átomos de carbono anulares. Los ejemplos de grupos cicloalquilo adecuados incluyen, por ejemplo, adamantilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclooctilo. Uno o más de los anillos pueden ser arilo, heteroarilo o heterocíclico, siempre que el punto de unión sea a través del anillo carbocíclico saturado no aromático y no heterocíclico. "Cicloalquilo sustituido" se refiere a un grupo cicloalquilo que tiene de 1 a 5 o preferentemente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tiona, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, aminotiocarbonilo, aminocarbonilamino, aminotiocarbonilamino, aminocarboniloxi, aminosulfonilo, aminosulfoniloxi, aminosulfonilamino, amidino, arilo, arilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, ariltio, ariltio sustituido, carboxilo, éster carboxílico, (éster carboxílico)amino, (éster carboxílico)oxi, ciano,

cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquiloxi, cicloalquiloxi sustituido, cicloalquiltio, cicloalquiltio sustituido, guanidino, guanidino sustituido, halo, hidroxi, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroariloxi, heteroariloxi sustituido, heteroariltio, heteroariltio sustituido, heterocíclicas, heterocíclico sustituido, heterocicililoxi, heterocicililoxi sustituido, heterocicililtio, heterocicililtio sustituido, nitro, SO₃H, sulfonilo sustituido, sulfoniloxi, tioacilo, tiol, alquiltio y alquiltio sustituido. en donde dichos sustituyentes se definen en el presente documento.

"Cicloalquilo" se refiere a -O-cicloalquilo.

"Cicloalquilo" se refiere a un grupo de 3 a 6 miembros de un anillo de carbono saturado. "Cicloalquilo sustituido" se refiere a -O-(cicloalquilo sustituido).

"Cicloalquilamino" se refiere al grupo -NR³⁷(cicloalquilo), donde R³⁷ es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido.

"Cicloalquilamino sustituido" se refiere al grupo -NR³⁷(cicloalquilo sustituido), donde R³⁷ es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido y cicloalquilo sustituido es como se define en el presente documento. "Cicloalquilnitio" se refiere a -S-cicloalquilo.

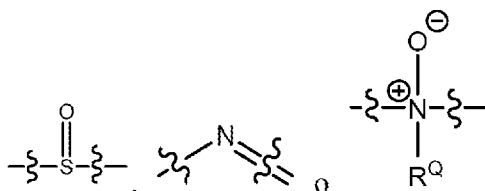
"Cicloalquiltio sustituido" se refiere a -S-(cicloalquilo sustituido).

"Guanidino" se refiere al grupo -NHC(=NH)NH_2 .

"Guanidino sustituido" se refiere a $\text{-NR}^{36}\text{C(=NR}^{36})\text{N(R}^{36})_2$, donde cada R^{36} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido y dos grupos R^{36} unidos a un átomo de nitrógeno de guanidino común se unen opcionalmente junto con el nitrógeno unido al mismo para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido, con la condición de que al menos un R^{36} no sea hidrógeno, y en donde dichos sustituyentes son como se definen en el presente documento.

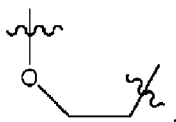
"Halo" o "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo y preferentemente es flúor o cloro. "Hidroxil" o "hidroxilo" se refiere al grupo -OH.

"Heteroalquileo" se refiere a un alquileo grupo en donde uno o más carbonos se reemplazan por restos -O-, -S-, SO₂-, -NR^Q-, donde R^Q es H o alquilo C₁-C₆.



"Heteroalquileno sustituido" se refiere a grupos heteroalquileno que tienen de 1 a 3 sustituyentes, y preferentemente de 1 a 2 sustituyentes, seleccionados de los sustituyentes divulgados para alquileno sustituido. "Heteroalquileno C_x" se refiere a un grupo heteroalquileno que tiene x número de átomos en la cadena alquileno incluyendo los heteroátomos en la cadena.

Por ejemplo, heteroalquileo C₃ incluye



"Heteroarilo" se refiere a un grupo aromático de 1 a 10 átomos de carbono y 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre dentro del anillo. Dichos grupos heteroarilo pueden tener un solo anillo (por ejemplo, piridinilo o furilo) o múltiples anillos condensados (por ejemplo, indolizínilo o benzotienilo), en donde los anillos condensados pueden ser o no aromáticos y/o contener un heteroátomo siempre que el punto de unión sea a través de un átomo del grupo heteroarilo aromático. En una realización, el uno o más átomos anulares de nitrógeno y/o azufre del grupo heteroarilo se oxidan opcionalmente para proporcionar los restos N-óxido (N→O), sulfínilo o sulfonilo. Los heteroarilos preferidos incluyen heteroarilos de 5 o 6 miembros tales como piridinilo, pirrolilo, tiofenilo y furanilo. Otros heteroarilos preferidos incluyen heteroarilos de 9 o 10 miembros, tales como indolilo, quinolinilo, quinolonilo, isoquinolinilo e isoquinolonilo.

"Heteroarilo sustituido" se refiere a grupos heteroarilo que están sustituidos por de 1 a 5, preferentemente de 1 a 3, o más preferentemente de 1 a 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en el mismo grupo de sustituyentes

definido para arilo sustituido.

"Heteroariloxi" se refiere a -O-heteroarilo.

5 "Heteroariloxi sustituido" se refiere al grupo -O-(heteroarilo sustituido).

"Heteroariltio" se refiere al grupo -S-heteroarilo.

"Heteroariltio sustituido" se refiere al grupo -S-(heteroarilo sustituido).

10 "Heteroarilamino" se refiere al grupo -NR³⁷(heteroarilo), donde R³⁷ es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido.

"Heteroarilamino sustituido" se refiere al grupo -NR³⁷(heteroarilo sustituido), donde R³⁷ es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido y heteroarilo sustituido es como se define en el presente documento.

15 "Heterociclo" o "heterocíclico" o "heterocicloalquilo" o "heterociclilo" se refiere a un grupo saturado o parcialmente saturado, pero no aromático, que tiene de 1 a 10 átomos de carbono anulares, preferentemente de 1 a 8 átomos de carbono, y más preferentemente de 1 a 6 átomos de carbono, y de 1 a 4 heteroátomos anulares, preferentemente de 1 a 3 heteroátomos, y más preferentemente de 1 a 2 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, azufre u oxígeno. "Heterocicloalquilo Cx" se refiere a un grupo heterocicloalquilo que tiene x número de átomos
20 anulares, incluyendo los heteroátomos anulares. El heterociclo abarca un único anillo o múltiples anillos condensados, incluyendo sistemas anulares condensados, puenteados y espiro. En los sistemas anulares condensados, uno o más anillos pueden ser cicloalquilo, arilo o heteroarilo siempre que el punto de unión sea a través del anillo no aromático. En una realización, el uno o más átomos de nitrógeno y/o azufre del grupo heterocíclico se oxidan opcionalmente para
25 proporcionar los restos N-óxido, sulfinilo o sulfonilo.

"Heterocicileno" se refiere a un grupo divalente saturado o parcialmente saturado, pero no aromático, que tiene de 1 a 10 átomos de carbono anulares y de 1 a 4 heteroátomos anulares seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, azufre u oxígeno. "Heterocicileno sustituido" se refiere a grupos heterocicileno que están sustituidos por de 1 a 5 o
30 preferentemente de 1 a 3 de los mismos sustituyentes que se definen para cicloalquilo sustituido

"Heterocíclico sustituido" o "heterocicloalquilo sustituido" o "heterociclilo sustituido" se refiere a grupos heterociclilo que están sustituidos por de 1 a 5 o preferentemente de 1 a 3 de los mismos sustituyentes definidos para cicloalquilo sustituido.

35 "Heterociciloxi" se refiere al grupo -O-heterociclilo.

"Heterociciloxi sustituido" se refiere al grupo -O-(heterociclilo sustituido).

"Heterociciltio" se refiere al grupo -S-heterociclilo.

40 "Heterociciltio sustituido" se refiere al grupo -S-(heterociclilo sustituido).

"Heterocicilamino" se refiere al grupo -NR³⁷(heterociclilo), donde R³⁷ es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido.

45 "Heterocicilamino sustituido" se refiere al grupo -NR³⁷(heterociclilo sustituido), donde R³⁷ es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido y heterociclilo sustituido es como se define en el presente documento.

Los ejemplos de heterociclilo y heteroarilo incluyen, pero sin limitación, azetidino, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirazilo, pirimidilo, piridazilo, indolizilo, isoindolilo, indolilo, dihidroindolilo, indazolilo, purinilo, quinolizino, isoquinolinilo, quinolinilo, ftalazinilo, naftilpiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, pteridinilo, carbazolilo, carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, fenantrolinilo, isotiazolilo, fenazinilo, isoxazolilo, fenoxazinilo, fenotiazinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, piperidinilo, piperazinilo, indolinilo, ftalimidilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofenilo, tiazolilo, tiazolidinilo, tiofenilo, benzo[b]tiofenilo, morfolinilo, tiomorfolinilo (también denominado tiamorfolinilo), 1,1-dioxotiomorfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo y tetrahidrofuranilo.

55 "Nitro" se refiere al grupo -NO₂.

"Oxo" se refiere al átomo (=O) u (O).

60 "Sistemas anulares espiro" se refiere a sistemas anulares bicíclicos que tienen un único átomo de carbono anular común a ambos anillos.

"Sulfinilo" se refiere al grupo divalente -S(O)- o -S(=O)-.

65 "Sulfonilo" se refiere al grupo divalente -S(O)₂- o -S(=O)₂-.

- "Sulfonilo sustituido" se refiere al grupo $-\text{SO}_2$ -alquilo, $-\text{SO}_2$ -alquilo sustituido, $-\text{SO}_2$ -OH, $-\text{SO}_2$ -alquenilo, $-\text{SO}_2$ -alquenilo sustituido, $-\text{SO}_2$ -cicloalquilo, $-\text{SO}_2$ -cicloalquilo sustituido, $-\text{SO}_2$ -arilo, $-\text{SO}_2$ -arilo sustituido, $-\text{SO}_2$ -heteroarilo, $-\text{SO}_2$ -heteroarilo sustituido, $-\text{SO}_2$ -heterocíclico, $-\text{SO}_2$ -heterocíclico sustituido, en donde el alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se definen en el presente documento. Sulfonilo sustituido incluye grupos tales como metil- SO_2 -, fenil- SO_2 - y 4-metilfenil- SO_2 -. Los grupos alquilo sustituidos preferidos en el alquil sustituido- SO_2 - incluyen grupos alquilo halogenados y particularmente grupos metilo halogenados tales como trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo y similares.
- 10 "Sulfínilo sustituido" se refiere al grupo $-\text{SO}$ -alquilo, $-\text{SO}$ -alquilo sustituido, $-\text{SO}$ -alquenilo, $-\text{SO}$ -alquenilo sustituido, $-\text{SO}$ -cicloalquilo, $-\text{SO}$ -cicloalquilo sustituido, $-\text{SO}$ -arilo, $-\text{SO}$ -arilo sustituido, $-\text{SO}$ -heteroarilo, $-\text{SO}$ -heteroarilo sustituido, $-\text{SO}$ -heterocíclico, $-\text{SO}$ -heterocíclico sustituido, en donde el alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se definen en el presente documento. Sulfínilo sustituido incluye grupos tales como metil- SO -, fenil- SO - y 4-metilfenil- SO -. Los grupos alquilo sustituidos preferidos en el alquil sustituido- SO - incluyen grupos alquilo halogenados y particularmente grupos metilo halogenados tales como trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo y similares.
- 20 "Sulfoniloxi" o "sulfoniloxi sustituido" se refiere al grupo $-\text{OSO}_2$ -alquilo, $-\text{OSO}_2$ -alquilo sustituido, $-\text{OSO}_2$ -OH, $-\text{OSO}_2$ -alquenilo, $-\text{OSO}_2$ -alquenilo sustituido, $-\text{OSO}_2$ -cicloalquilo, $-\text{OSO}_2$ -cicloalquilo sustituido, $-\text{OSO}_2$ -arilo, $-\text{OSO}_2$ -arilo sustituido, $-\text{OSO}_2$ -heteroarilo, $-\text{OSO}_2$ -heteroarilo sustituido, $-\text{OSO}_2$ -heterocíclico, $-\text{OSO}_2$ -heterocíclico sustituido, en donde el alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se definen en el presente documento.
- 25 "Sulfonilamino" se refiere al grupo $-\text{NR}^{37}$ (sulfonilo sustituido), donde R^{37} es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido y sulfonilo sustituido es como se define en el presente documento.
- 30 "Tioacilo" se refiere a los grupos H-C(S)- , alquil- C(S)- , alquil sustituido- C(S)- , alquenil- C(S)- , alquenil sustituido- C(S)- , alquilil- C(S)- , alquilil sustituido- C(S)- , cicloalquil- C(S)- , cicloalquil sustituido- C(S)- , aril- C(S)- , aril sustituido- C(S)- , heteroaril- C(S)- , heteroaril sustituido- C(S)- , heterocíclico- C(S)- y heterocíclico sustituido- C(S)- , en donde el alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se definen en el presente documento.
- 35 "Mercapto" o "tiol" se refiere al grupo $-\text{SH}$.
- "Formilo" se refiere al grupo $-\text{C(O)H}$.
- 40 "Tiocarbonilo" se refiere al grupo divalente $-\text{C(S)-}$, que es equivalente a $-\text{C(=S)-}$.
- "Tiona" se refiere al átomo $(=\text{S})$.
- 45 "Alquiltio" se refiere al grupo $-\text{S}$ -alquilo, en donde alquilo es como se define en el presente documento.
- "Alquiltio sustituido" se refiere al grupo $-\text{S}$ -(alquilo sustituido), en donde alquilo sustituido es como se define en el presente documento. Los grupos alquilo sustituidos preferidos en $-\text{S}$ -(alquilo sustituido) incluyen grupos alquilo halogenados y particularmente grupos metilo halogenados tales como trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo y similares.
- 50 "Vinilo" se refiere al radical hidrocarburo insaturado $-\text{CH=CH}_2$, procedente de etileno.
- Los términos "opcional" u "opcionalmente" como se usan a lo largo de la memoria descriptiva significan que el evento o circunstancia descrito posteriormente puede tener lugar pero no necesariamente, y que la descripción incluye casos donde el evento o circunstancia tiene lugar y casos en los que no. Por ejemplo, "el átomo de nitrógeno se oxida opcionalmente para proporcionar el resto N-óxido ($\text{N}\rightarrow\text{O}$)" significa que el átomo de nitrógeno puede oxidarse pero no necesariamente, y la descripción incluye situaciones donde el átomo de nitrógeno no se oxida y situaciones en las que el átomo de nitrógeno se oxida.
- 60 La expresión "opcionalmente sustituido" se refiere a un grupo sustituido o sin sustituir. El grupo sustituido puede estar sustituido por uno o más sustituyentes, tales como, por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes. Preferentemente, los sustituyentes se seleccionan de los grupos funcionales proporcionados en el presente documento. En determinadas realizaciones más preferidas, los sustituyentes se seleccionan de oxo, halo, $-\text{CN}$, NO_2 , $-\text{CO}_2\text{R}^{50}$, $-\text{OR}^{50}$, $-\text{SR}^{50}$, $-\text{SOR}^{50}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{50}$, $-\text{NR}^{51}\text{R}^{52}$, $-\text{CONR}^{51}\text{R}^{52}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{51}\text{R}^{52}$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, $-\text{CR}^{50}=\text{C}(\text{R}^{50})_2$, $-\text{CCR}^{50}$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{10}$, heterociclilo $\text{C}_4\text{-C}_{10}$, arilo $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ y heteroarilo $\text{C}_5\text{-C}_{12}$, en donde cada R^{50} es independientemente hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{12}$, heterociclilo $\text{C}_4\text{-C}_{10}$, arilo $\text{C}_6\text{-C}_{14}$, o heteroarilo $\text{C}_2\text{-C}_{12}$; en donde cada alquilo, cicloalquilo,
- 65

heterociclilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido por grupos de 1-3 halo, 1-3 alquilo C₁-C₆, 1-3 haloalquilo C₁-C₆ o 1-3 alcoxi C₁-C₆. Más preferentemente, los sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en cloro, flúor, -OCH₃, metilo, etilo, iso-propilo, ciclopropilo, -OCF₃, -CF₃ y -OCHF₂.

- 5 R⁵¹ y R⁵² son independientemente hidrógeno; alquilo C₁-C₈, opcionalmente sustituido por -CO₂H o un éster del mismo, alcoxi C₁-C₆, oxo, -CR⁵³=C(R⁵³)₂, -CCR, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo C₃-C₁₀, arilo C₆-C₁₄ o heteroarilo C₂-C₁₂, en donde cada R⁵³ es independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₈; cicloalquilo C₃-C₁₂; heterociclilo C₄-C₁₀; arilo C₆-C₁₄; o heteroarilo C₂-C₁₂; en donde cada cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido por 1-3 grupos alquilo o 1-3 grupos halo, o R⁵¹ y R⁵² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 5-7 miembros.

10 A menos que se indique lo contrario, la nomenclatura de los sustituyentes que no se definen explícitamente en el presente documento se obtiene nombrando la porción terminal de la funcionalidad, seguida de la funcionalidad adyacente hacia el punto de acoplamiento. Por ejemplo, el sustituyente "alcoxycarbonilalquilo" se refiere al grupo
15 (alcoxi)-C(O)-(alquil)-.

Se entiende que en todos los grupos sustituidos definidos anteriormente, los polímeros a los que se llegó definiendo sustituyentes con sustituyentes adicionales para ellos mismos (por ejemplo, arilo sustituido que tiene un grupo arilo sustituido como sustituyente que está sustituido a su vez con un grupo arilo sustituido, etc.) no pretenden incluirse en el presente documento. En tales casos, el número máximo de dichos sustituyentes es tres. Es decir, cada una de las definiciones anteriores está limitada por una limitación de que, por ejemplo, los grupos arilo sustituidos están limitados a -arilo sustituido-(arilo sustituido)-arilo sustituido.

25 En algunas realizaciones de un resto sustituido, el resto está sustituido por un grupo que también puede estar sustituido por un grupo adicional, pero el grupo adicional no puede estar sustituido adicionalmente. Por ejemplo, en algunas realizaciones de "alquilo sustituido", el resto alquilo está sustituido por un grupo que puede estar sustituido adicionalmente (por ejemplo, alcoxi sustituido, amino sustituido, arilo sustituido, ariloxi sustituido, ariltio sustituido, arilamino sustituido, heteroarilamino sustituido, cicloalquilamino sustituido, heterocicililamino sustituido, cicloalquilo sustituido, cicloalquiloxi sustituido, cicloalquiltio sustituido, guanidino sustituido, heteroarilo sustituido, heteroariloxi sustituido, heteroariltio sustituido, heterocíclico sustituido, heterocicililoxi sustituido, heterocicililtio sustituido, sulfonilo sustituido, alquiltio sustituido), pero el alcoxi sustituido, amino sustituido, arilo sustituido, ariloxi sustituido, ariltio sustituido, arilamino sustituido, heteroarilamino sustituido, cicloalquilamino sustituido, heterocicililamino sustituido, cicloalquilo sustituido, cicloalquiloxi sustituido, cicloalquiltio sustituido, guanidino sustituido, heteroarilo sustituido, heteroariloxi sustituido, heteroariltio sustituido, heterocíclico sustituido, heterocicililoxi sustituido, heterocicililtio sustituido, sulfonilo sustituido o alquiltio sustituido en el resto alquilo no está sustituido por un resto que a su vez esté sustituido. Aunque se proporciona el "alquilo sustituido" como ejemplo, tal realización está destinada a cada resto sustituido descrito en el presente documento.

40 En algunas realizaciones de un resto sustituido, el resto está sustituido por un grupo que no está sustituido adicionalmente. Por lo tanto, en algunas realizaciones, "alquilo sustituido" es un resto alquilo sustituido por una o más, y en algunos aspectos, 1 o 2 o 3 o 4 o 5 restos seleccionados independientemente del grupo que consiste en alcoxi, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminocarbonilo, aminotiocarbonilo, aminocarbonilamino, aminotiocarbonilamino, aminocarboniloxi, aminosulfonilo, aminosulfoniloxi, aminosulfonilamino, amidino, arilo, ariloxi, ariltio, arilamino, heteroarilamino, cicloalquilamino, heterocicloalquilamino, carboxilo, éster carboxílico, (éster carboxílico)amino, (éster carboxílico)oxi, ciano, cicloalquilo, cicloalquiloxi, cicloalquiltio, guanidino, halo, hidroxi, heteroarilo, heteroariloxi, heteroariltio, heterocíclicas, heterocicililoxi, heterocicililtio, nitro, SO₃H, sulfoniloxi, sulfonilamino, tioacilo, tiol y alquiltio. Aunque se proporciona el "alquilo sustituido" como ejemplo, tal realización está destinada a cada resto sustituido descrito en el presente documento.

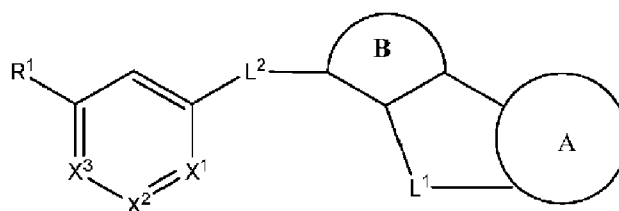
50 Se entiende que las definiciones anteriores no pretenden incluir patrones de sustitución no permitidos (por ejemplo, metilo sustituido por 4 grupos flúor). Tales patrones de sustitución no permitidos se conocen bien por el experto en la técnica.

55 Se aprecia que determinadas características de la invención, que, para mayor claridad, se describen en el contexto de realizaciones separadas, también pueden proporcionarse en combinación en una sola realización. Por el contrario, diversas características de la invención, que, para mayor brevedad, se describen en el contexto de una única realización, también pueden proporcionarse por separado o en cualquier subcombinación adecuada. Todas las combinaciones de las realizaciones que pertenecen a los grupos químicos representados por las variables están abarcadas específicamente por la presente invención y se divulgan en el presente documento igual que si todas y cada una de las combinaciones se hubiesen divulgado en el presente documento de manera individual y explícita, en la medida en que tales combinaciones abarquen compuestos que son compuestos estables (es decir, compuestos que pueden aislarse, caracterizarse y ensayarse para determinar su actividad biológica). Además, todas las subcombinaciones de los grupos químicos enumerados en las realizaciones que describen tales variables también están abarcadas específicamente por la presente invención y se divulgan en el presente documento igual que si todas y cada una de tales subcombinaciones de grupos químicos se hubiesen divulgado en el presente documento de manera individual y explícita.

Compuestos

La invención es como se define en las reivindicaciones.

5 En un aspecto, en el presente documento se proporcionan compuestos de fórmula (IA):

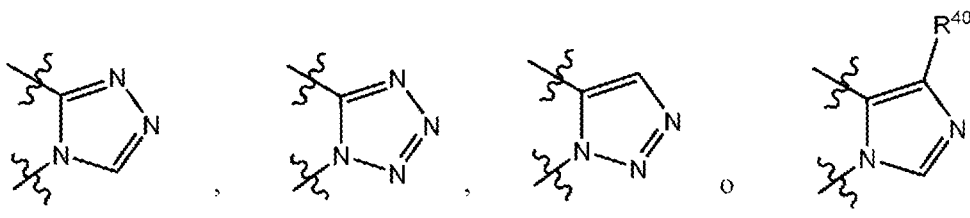


(IA)

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

10

el anillo A se selecciona de:



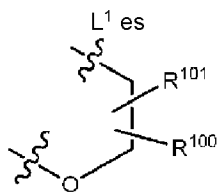
15

y

R⁴⁰ es H, alquilo C₁-C₆ o halo;

20

el anillo B es arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 10 miembros;



25

R¹⁰⁰ y R¹⁰¹ son independientemente H; alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por 1-3 hidroxilo o halo; halo; cicloalquilo C₃-C₅ opcionalmente sustituido por 1-3 alquilo C₁-C₆, hidroxilo o halo; heterociclilo de 4 a 5 miembros opcionalmente sustituido por 1-3 alquilo C₁-C₆, hidroxilo o halo; o heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido por 1-3 alquilo C₁-C₆, hidroxilo o halo; o R¹⁰⁰ y R¹⁰¹ se toman junto con el átomo de carbono o átomos de carbono a los que están unidos para formar un cicloalquilo C₃-C₅;

30

L² es -CO-NH-, -NH-CO-, -SO₂-NH- o -NH-SO₂-;

35

R¹ es cicloalquilo C₃-C₈, arilo de 6 miembros, heteroarilo de 5 a 6 miembros, heterociclilo de 4 a 6 miembros, -CONR¹¹R¹² o -SO₂NR¹¹R¹², en donde cada cicloalquilo C₃-C₈, arilo de 6 miembros, heteroarilo de 5 a 6 miembros o heterociclilo de 4 a 6 miembros de R¹ está opcionalmente sustituido por 1-2 alquilo C₁-C₆ o por un cicloalquilo C₃-C₆ que está opcionalmente sustituido por 1-2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆ y alquino C₂-C₆;

40

R¹¹ y R¹² se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, y cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido;

o R¹¹ y R¹² se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclilo de 4 a 7 miembros;

45

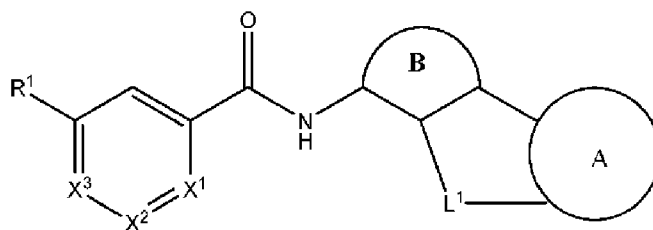
X¹, X² y X³ son independientemente CR² o N;

cada R^2 es independientemente hidrógeno; alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por 1-3 halo, $-CF_3$, $-OCF_3$, hidroxilo, $-CN$ o $-N(R^3)(R^4)$; alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido por 1-3 halo, $-CF_3$, $-OCF_3$, hidroxilo, $-CN$ o $-N(R^3)(R^4)$; cicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido por 1-3 halo, alquilo C_1-C_6 , $-CF_3$, $-OCF_3$, hidroxilo, $-CN$ o $-N(R^3)(R^4)$; arilo de 6 miembros opcionalmente sustituido por 1-3 halo, alquilo C_1-C_6 , $-CF_3$, $-OCF_3$, hidroxilo, $-CN$ o $-N(R^3)(R^4)$; heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido por 1-3 halo, alquilo C_1-C_6 , $-CF_3$, $-OCF_3$, hidroxilo, $-CN$ o $-N(R^3)(R^4)$; heterociclilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido por 1-3 halo, alquilo C_1-C_6 , $-CF_3$, $-OCF_3$, hidroxilo, $-CN$ o $-N(R^3)(R^4)$; $-N(R^3)(R^4)$; o halo; y

R^3 y R^4 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por 1-3 halo, $-CF_3$, $-OCF_3$, hidroxilo o $-CN$; cicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido por 1-3 halo, alquilo C_1-C_6 , $-CF_3$, $-OCF_3$, hidroxilo o $-CN$; arilo de 6 miembros opcionalmente sustituido por 1-3 halo, alquilo C_1-C_6 , $-CF_3$, $-OCF_3$, hidroxilo o $-CN$; heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido por 1-3 halo, alquilo C_1-C_6 , $-CF_3$, $-OCF_3$, hidroxilo o $-CN$; o heterociclilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido por 1-3 halo, alquilo C_1-C_6 , $-CF_3$, $-OCF_3$, hidroxilo o $-CN$;

o R^3 y R^4 se toman junto con el átomo de nitrógeno o con los átomos intermedios a los que están unidos para formar un heterociclilo de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido por 1-3 halo, alquilo C_1-C_6 , $-CF_3$, $-OCF_3$, hidroxilo o $-CN$; en donde el anillo B es opcionalmente fenilo

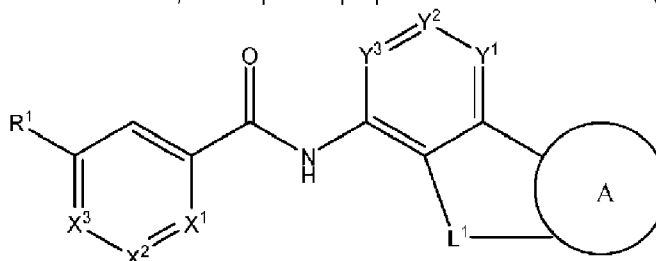
En una realización, el compuesto proporcionado es de fórmula (IB):



(IB)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde las variables se definen como en el presente documento.

En otra realización, el compuesto proporcionado es de fórmula (IC):

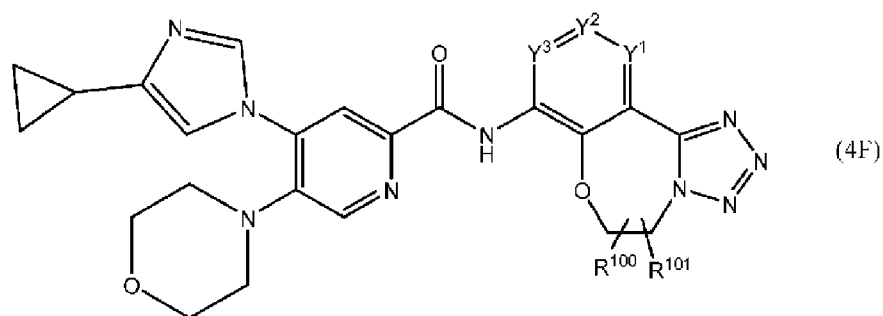
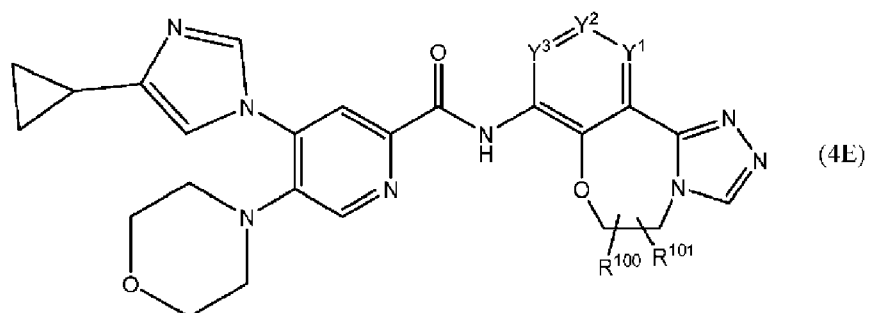
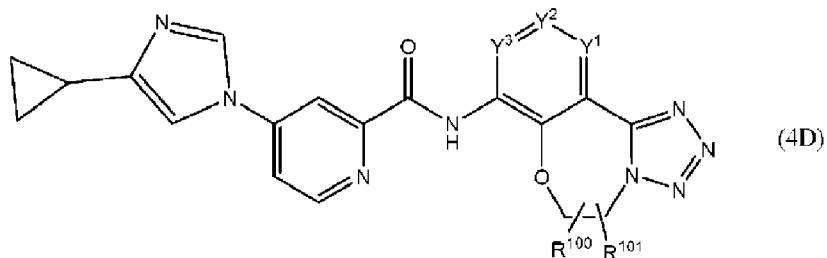
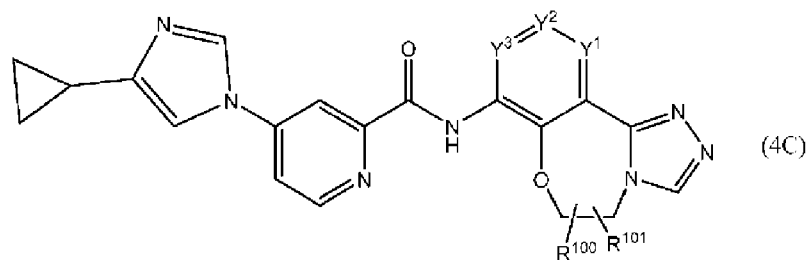
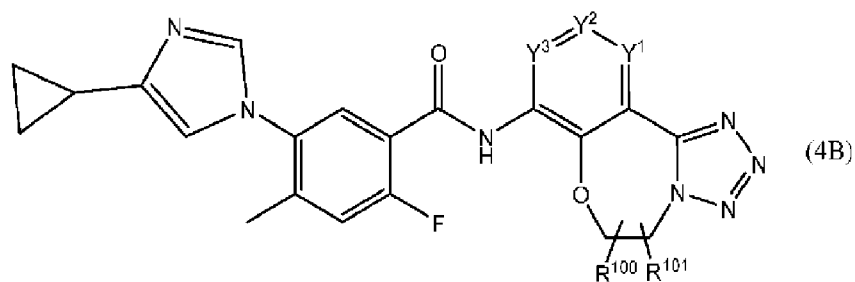
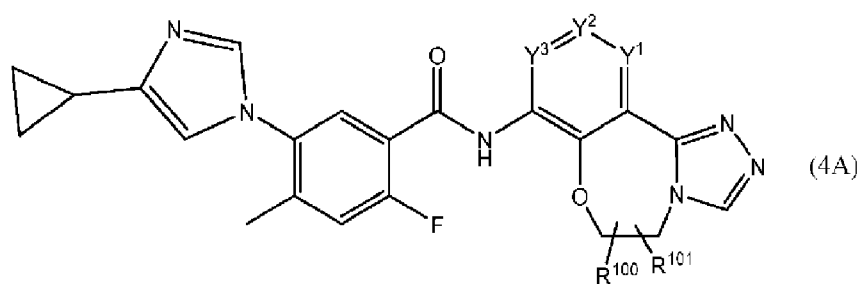


(IC)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y^1 , Y^2 e Y^3 son independientemente CH o N; y

las variables restantes se definen como en el presente documento.

En otra realización, el compuesto proporcionado es de fórmula (4A), (4B), (4C), (4D), (4E) o (4F):



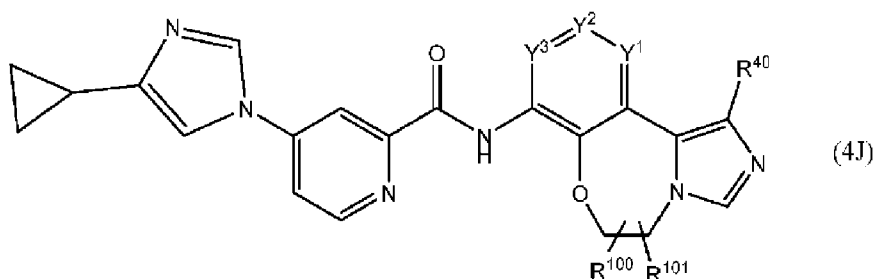
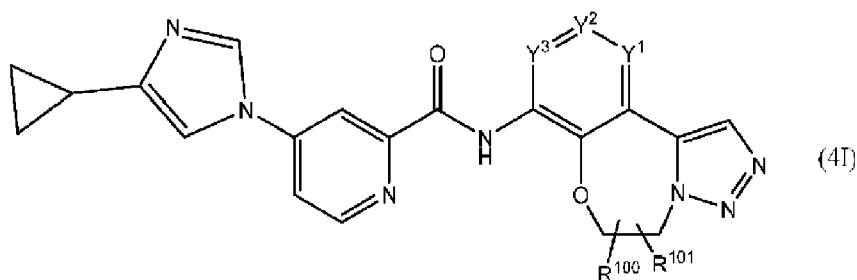
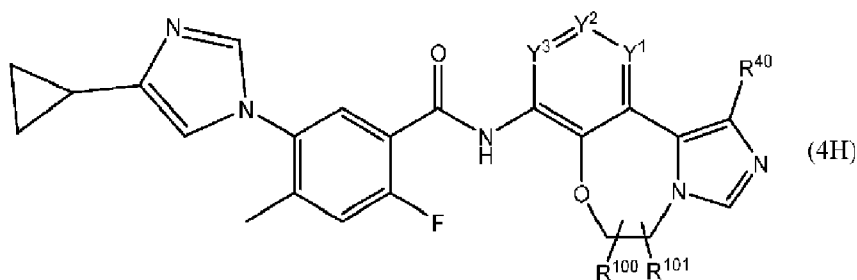
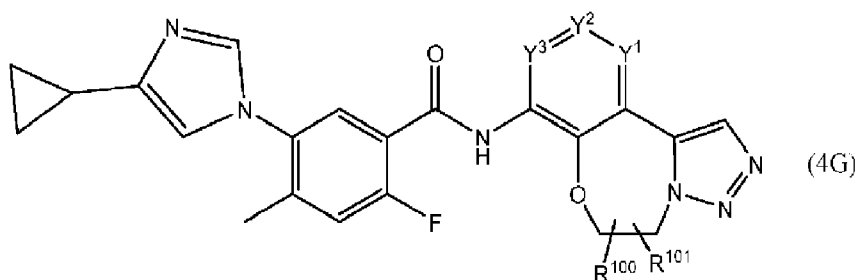
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde Y¹, Y² e Y³ son independientemente CH o N; y

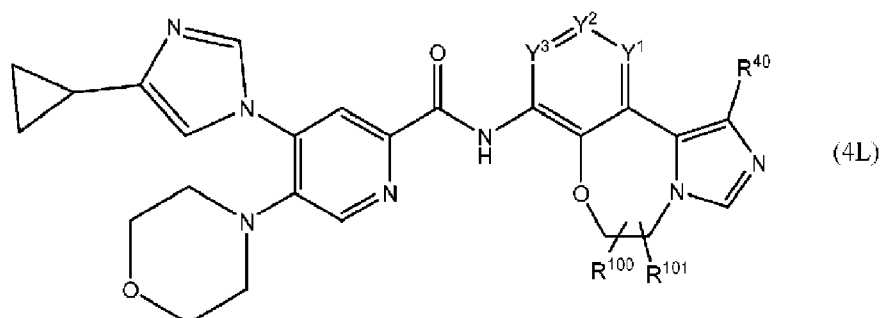
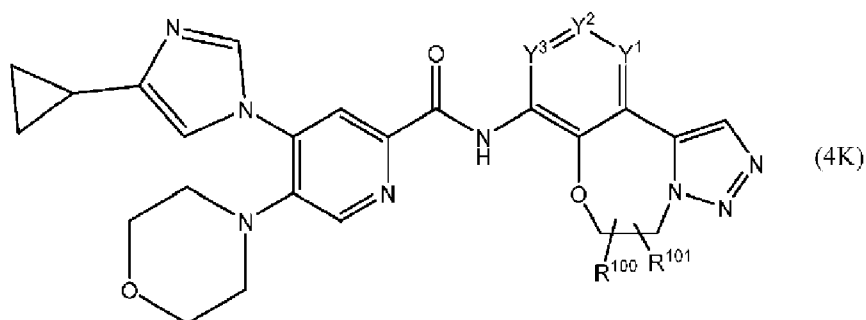
- 5 R¹⁰⁰ y R¹⁰¹ son independientemente H, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por 1-3 hidroxilo o halo; halo; cicloalquilo C₃-C₅ opcionalmente sustituido por 1-3 alquilo C₁-C₆, hidroxilo o halo; heterociclilo de 4 a 5 miembros opcionalmente sustituido por 1-3 alquilo C₁-C₆, hidroxilo o halo; o heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido por 1-3 alquilo C₁-C₆, hidroxilo o halo; o R¹⁰⁰ y R¹⁰¹ se toman junto con el átomo de carbono o átomos de carbono a los que están unidos para formar un cicloalquilo C₃-C₅;

- 10 En otra realización, el compuesto proporcionado es de fórmula (4A). En otra realización, el compuesto proporcionado es de fórmula (4B). En otra realización, el compuesto proporcionado es de fórmula (4C). En otra realización, el compuesto proporcionado es de fórmula (4D). En otra realización, el compuesto proporcionado es de fórmula (4E). En otra realización, el compuesto proporcionado es de fórmula (4F).

- 15 En otra realización, el compuesto proporcionado es de fórmula (4G), (4H), (4I), (4J), (4K) o (4L):



20



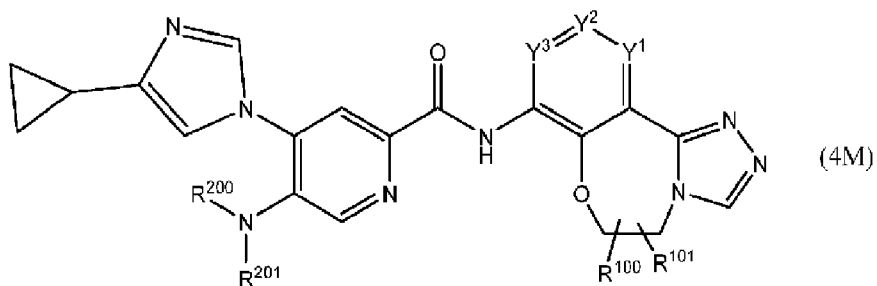
5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
 en donde Y¹, Y² e Y³ son independientemente CH o N;

10 R¹⁰⁰ y R¹⁰¹ son independientemente H; alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por 1-3 hidroxilo o halo; halo;
 cicloalquilo C₃-C₅ opcionalmente sustituido por 1-3 alquilo C₁-C₆, hidroxilo o halo; heterociclilo de 4 a 5 miembros
 opcionalmente sustituido por 1-3 alquilo C₁-C₆, hidroxilo o halo; o heteroarilo de 5 miembros opcionalmente
 sustituido por 1-3 alquilo C₁-C₆, hidroxilo o halo; o R¹⁰⁰ y R¹⁰¹ se toman junto con el átomo de carbono o átomos
 15 y

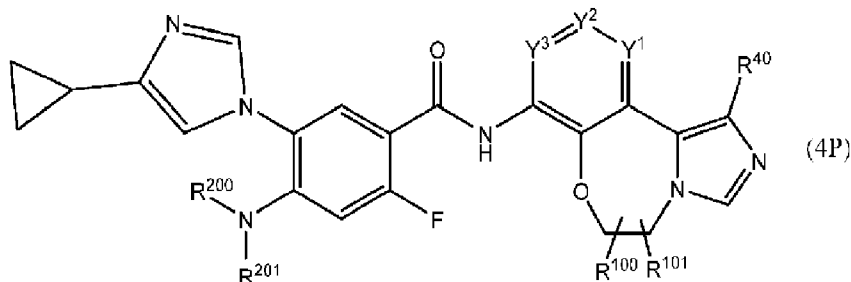
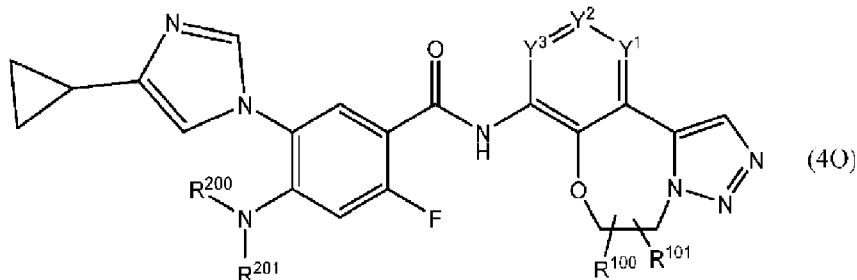
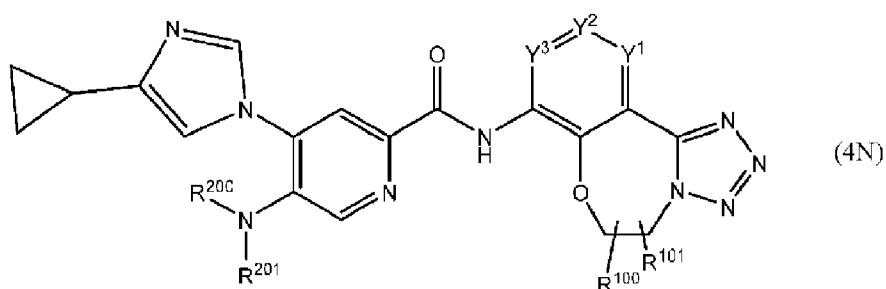
R⁴⁰ es H, alquilo C₁-C₆ o halo.

En otra realización, el compuesto proporcionado es de fórmula (4G). En otra realización, el compuesto proporcionado
 es de fórmula (4H). En otra realización, el compuesto proporcionado es de fórmula (4I). En otra realización, el
 20 compuesto proporcionado es de fórmula (4J). En otra realización, el compuesto proporcionado es de fórmula (4K). En
 otra realización, el compuesto proporcionado es de fórmula (4L).

En otra realización, el compuesto proporcionado es de fórmula (4M), (4N), (4O) o (4P):



25



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde Y¹, Y² e Y³ son independientemente CH o N;

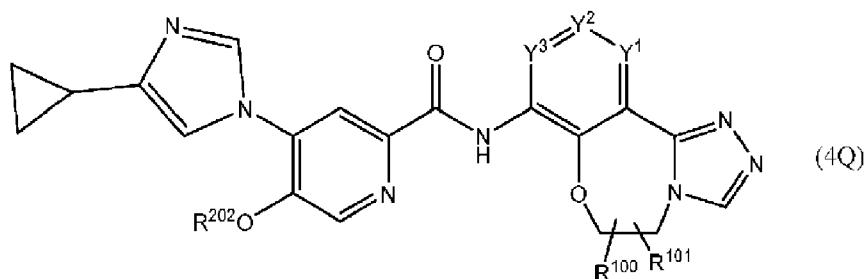
R¹⁰⁰ y R¹⁰¹ son independientemente H; alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por 1-3 hidroxilo o halo; halo; cicloalquilo C₃-C₅ opcionalmente sustituido por 1-3 alquilo C₁-C₆, hidroxilo o halo; heterociclilo de 4 a 5 miembros opcionalmente sustituido por 1-3 alquilo C₁-C₆, hidroxilo o halo; o R¹⁰⁰ y R¹⁰¹ se toman junto con el átomo de carbono o átomos de carbono a los que están unidos para formar un cicloalquilo C₃-C₅;

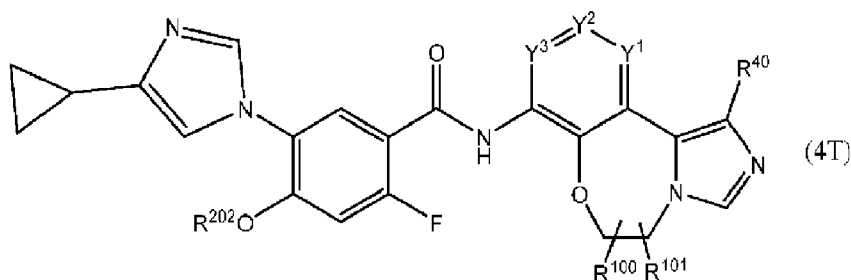
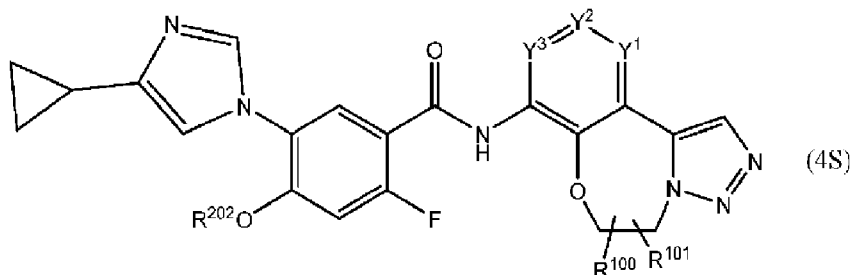
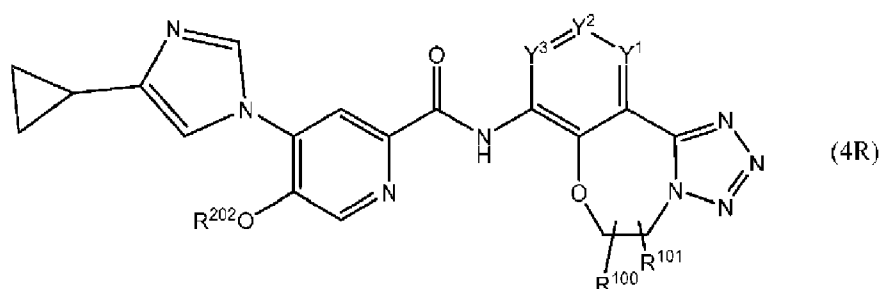
R⁴⁰ es H, alquilo C₁-C₆ o halo; y

R²⁰⁰ y R²⁰¹ son independientemente H o alquilo C₁-C₆; o R²⁰⁰ y R²⁰¹ se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido.

En otra realización, el compuesto proporcionado es de fórmula (4M). En otra realización, el compuesto proporcionado es de fórmula (4N). En otra realización, el compuesto proporcionado es de fórmula (4O). En otra realización, el compuesto proporcionado es de fórmula (4P).

En otra realización, el compuesto proporcionado es de fórmula (4Q), (4R), (4S) o (4T):





o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde Y¹, Y² e Y³ son independientemente CH o N; y

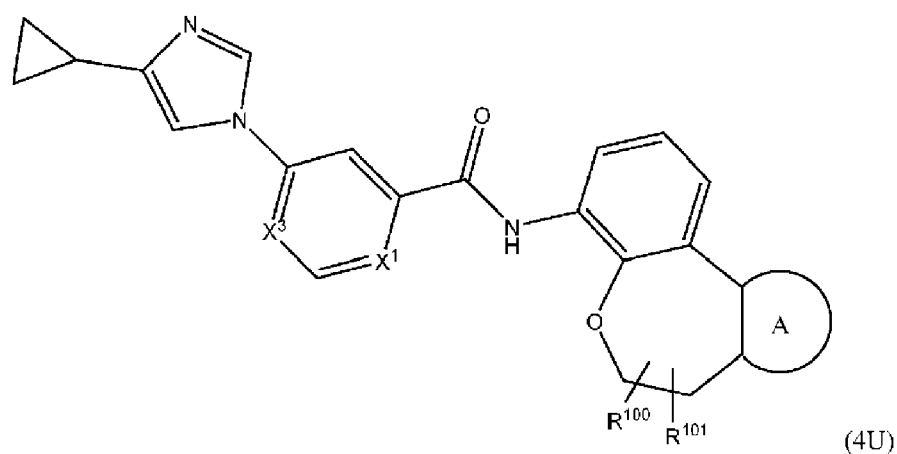
R¹⁰⁰ y R¹⁰¹ son independientemente H; alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por 1-3 hidroxilo o halo; halo; cicloalquilo C₃-C₅ opcionalmente sustituido por 1-3 alquilo C₁-C₆, hidroxilo o halo; heterociclilo de 4 a 5 miembros opcionalmente sustituido por 1-3 alquilo C₁-C₆, hidroxilo o halo; o heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido por 1-3 alquilo C₁-C₆, hidroxilo o halo; o R¹⁰⁰ y R¹⁰¹ se toman junto con el átomo de carbono o átomos de carbono a los que están unidos para formar un cicloalquilo C₃-C₅;

R⁴⁰ es H, alquilo C₁-C₆ o halo; y

R²⁰² es alquilo C₁-C₆.

En otra realización, el compuesto proporcionado es de fórmula (4Q). En otra realización, el compuesto proporcionado es de fórmula (4R). En otra realización, el compuesto proporcionado es de fórmula (4S). En otra realización, el compuesto proporcionado es de fórmula (4T).

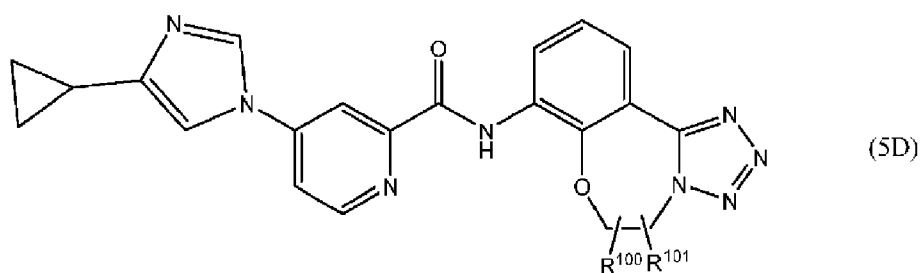
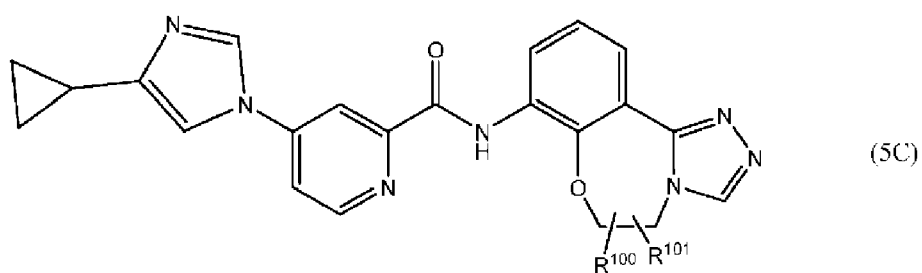
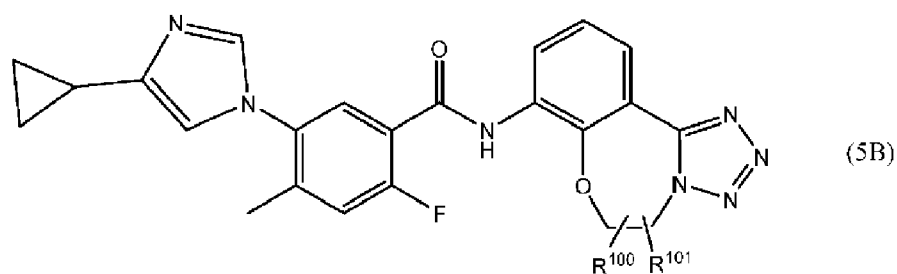
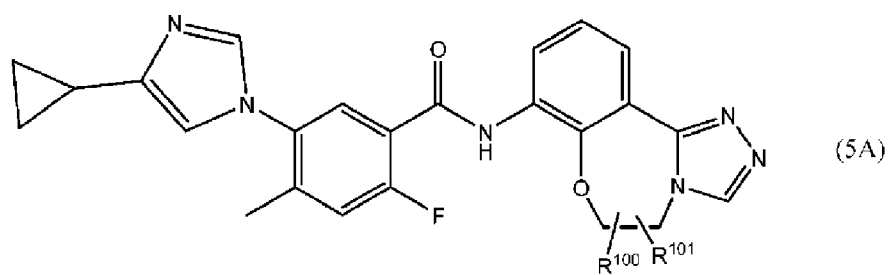
En otra realización, el compuesto proporcionado es de fórmula (4U):

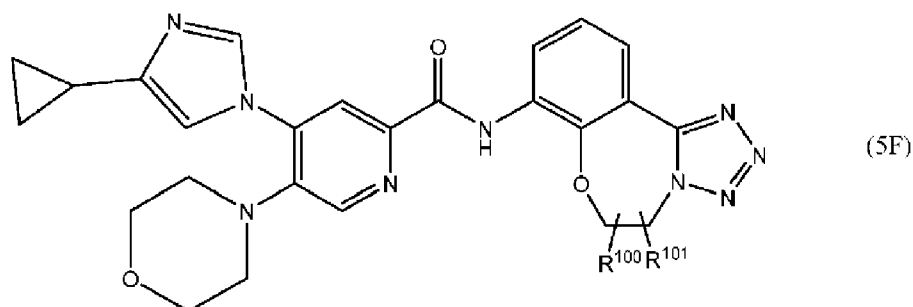
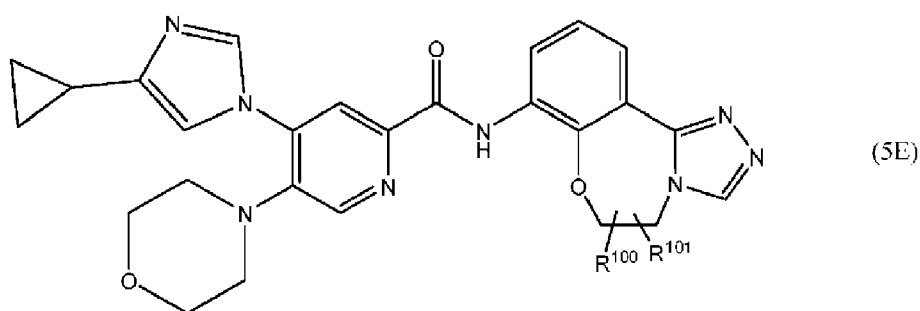


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

5 en donde las variables se definen como en el presente documento.

En otra realización, el compuesto proporcionado es de fórmula (5A), (5B), (5C), (5D), (5E) o (5F):



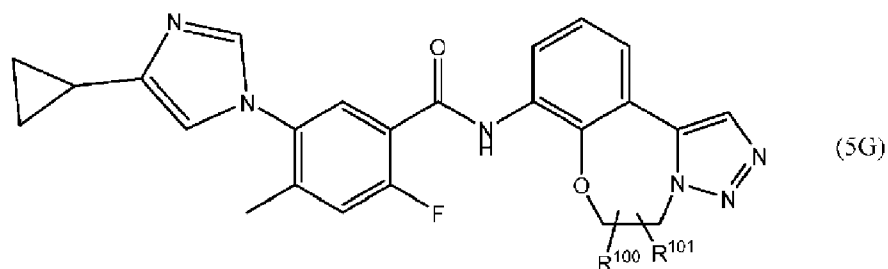


5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

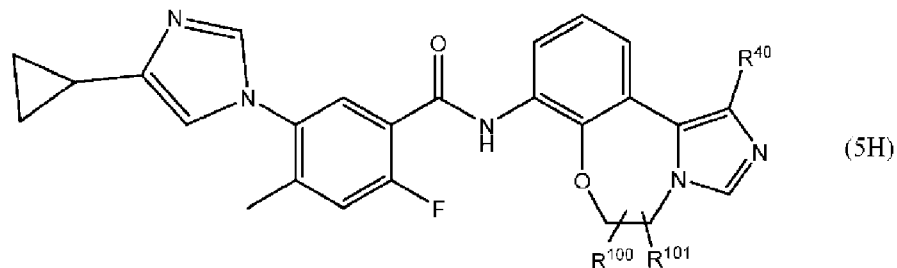
10 en donde R¹⁰⁰ y R¹⁰¹ son independientemente H; alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por 1-3 hidroxilo o halo; halo; cicloalquilo C₃-C₅ opcionalmente sustituido por 1-3 alquilo C₁-C₆, hidroxilo o halo; heterociclilo de 4 a 5 miembros opcionalmente sustituido por 1-3 alquilo C₁-C₆, hidroxilo o halo; o heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido por 1-3 alquilo C₁-C₆, hidroxilo o halo; o R¹⁰⁰ y R¹⁰¹ se toman junto con el átomo de carbono o átomos de carbono a los que están unidos para formar un cicloalquilo C₃-C₅.

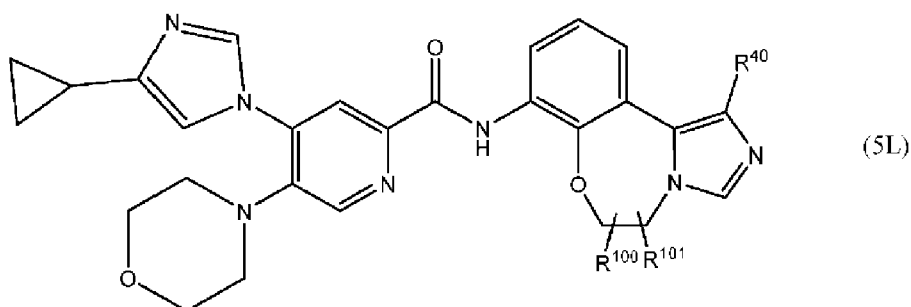
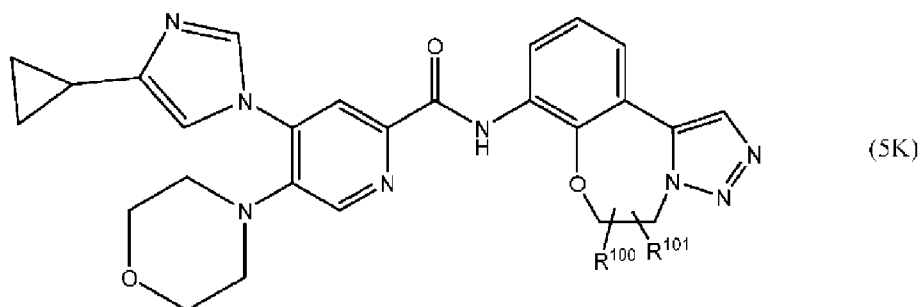
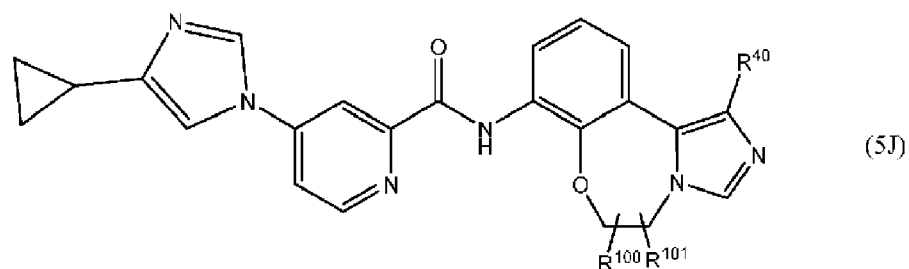
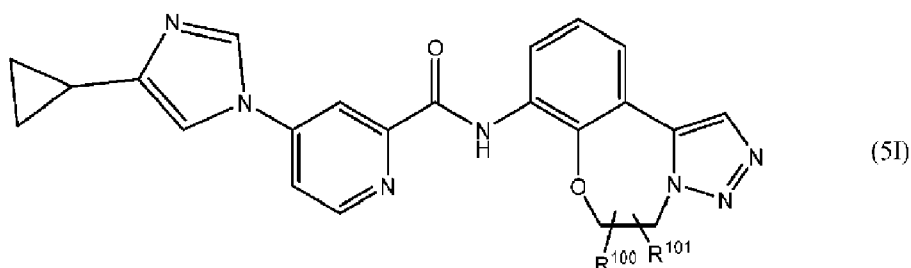
15 En otra realización, el compuesto proporcionado es de fórmula (5A). En otra realización, el compuesto proporcionado es de fórmula (5B). En otra realización, el compuesto proporcionado es de fórmula (5C). En otra realización, el compuesto proporcionado es de fórmula (5D). En otra realización, el compuesto proporcionado es de fórmula (5E). En otra realización, el compuesto proporcionado es de fórmula (5F).

En otra realización, el compuesto proporcionado es de fórmula (5G), (5H), (5I), (5J), (5K) o (5L):



20





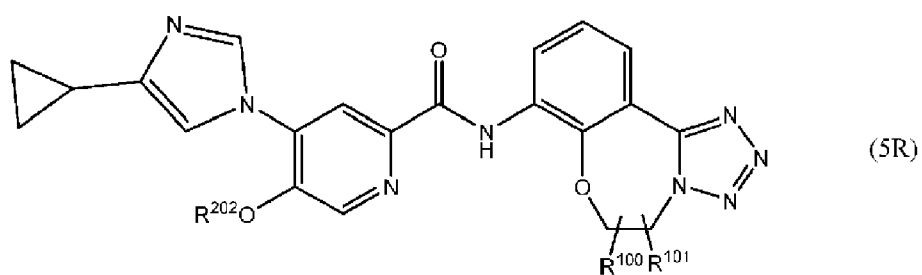
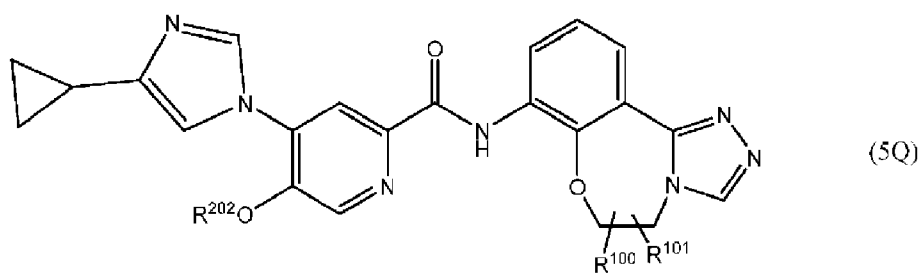
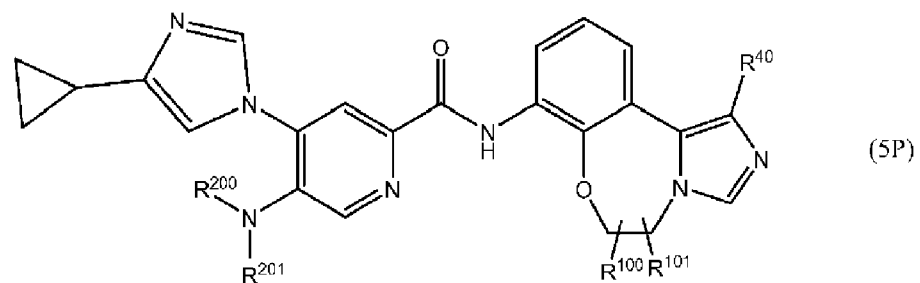
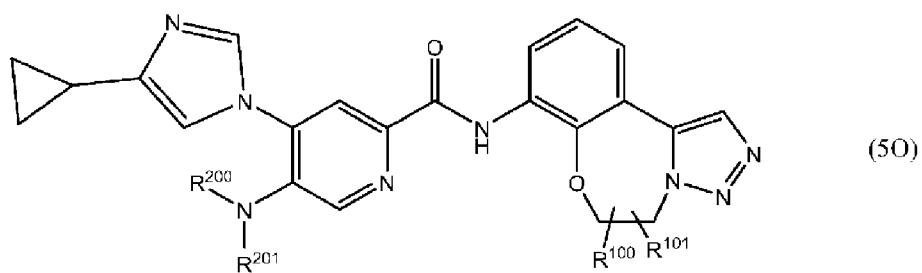
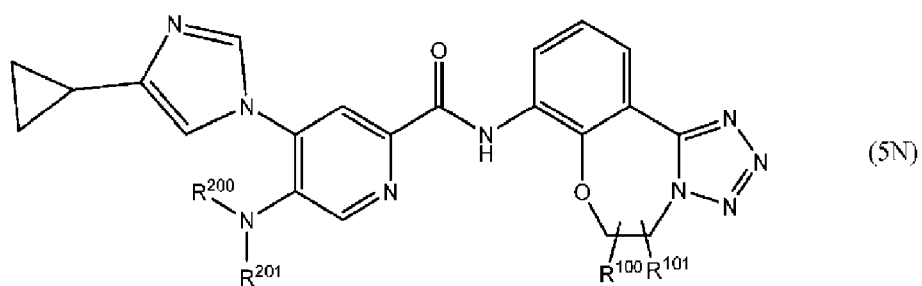
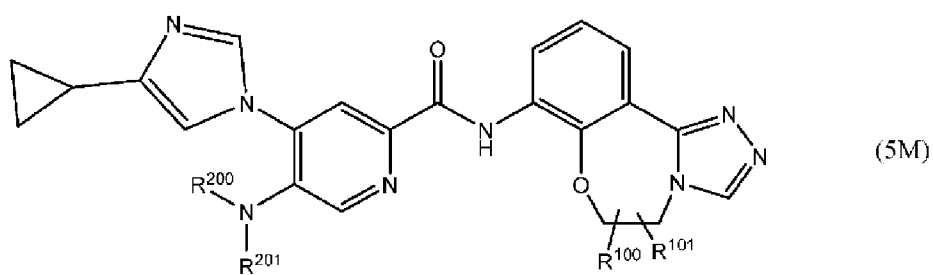
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

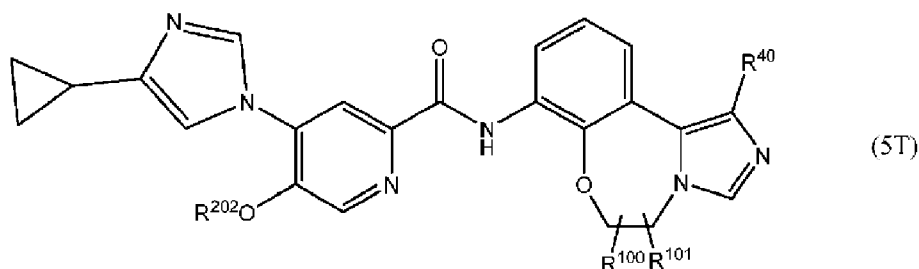
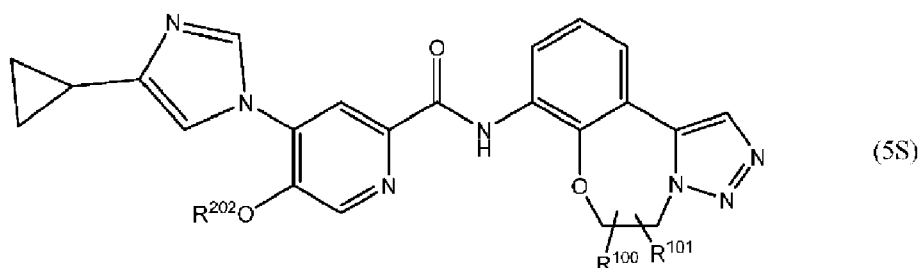
en donde R^{100} y R^{101} son independientemente H, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por 1-3 hidroxilo o halo; halo; cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido por 1-3 alquilo C_1-C_6 , hidroxilo o halo; heterociclilo de 4 a 5 miembros opcionalmente sustituido por 1-3 alquilo C_1-C_6 , hidroxilo o halo; o heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido por 1-3 alquilo C_1-C_6 , hidroxilo o halo; o R^{100} y R^{101} se toman junto con el átomo de carbono o átomos de carbono a los que están unidos para formar un cicloalquilo C_3-C_5 ; y

R^{40} es H, alquilo C_1-C_6 o halo.

En otra realización, el compuesto proporcionado es de fórmula (5G). En otra realización, el compuesto proporcionado es de fórmula (5H). En otra realización, el compuesto proporcionado es de fórmula (5I). En otra realización, el compuesto proporcionado es de fórmula (5J). En otra realización, el compuesto proporcionado es de fórmula (5K). En otra realización, el compuesto proporcionado es de fórmula (5L).

En otra realización, el compuesto proporcionado es de fórmula (5M), (5N), (5O), (5P), (5Q), (5R), (5S) o (5T):

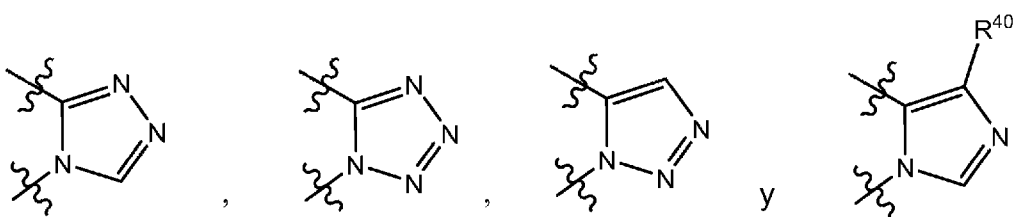




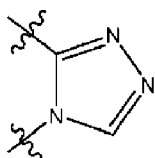
- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
 en donde R^{100} y R^{101} son independientemente H, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por 1-3 hidroxilo o halo;
 halo; cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido por 1-3 alquilo C_1-C_6 , hidroxilo o halo; heterociclilo de 4 a 5
 10 miembros opcionalmente sustituido por 1-3 alquilo C_1-C_6 , hidroxilo o halo; o heteroarilo de 5 miembros
 opcionalmente sustituido por 1-3 alquilo C_1-C_6 , hidroxilo o halo; o R^{100} y R^{101} se toman junto con el átomo de
 carbono o átomos de carbono a los que están unidos para formar un cicloalquilo C_3-C_5 ; y
 R^{40} es H, alquilo C_1-C_6 o halo; y
 R^{200} y R^{201} son independientemente H o alquilo C_1-C_6 ; o R^{200} y R^{201} se toman junto con el átomo de nitrógeno al
 que están unidos para formar un heterociclilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido; y
 R^{202} es alquilo C_1-C_6 .

- 15 En otra realización, el compuesto proporcionado es de fórmula (5M). En otra realización, el compuesto proporcionado
 es de fórmula (5N). En otra realización, el compuesto proporcionado es de fórmula (5O). En otra realización, el
 compuesto proporcionado es de fórmula (5P). En otra realización, el compuesto proporcionado es de fórmula (5Q). En
 otra realización, el compuesto proporcionado es de fórmula (5R). En otra realización, el compuesto proporcionado es
 20 de fórmula (5S). En otra realización, el compuesto proporcionado es de fórmula (5T).

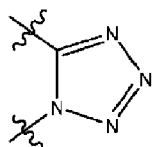
El anillo A se selecciona del grupo que consiste en:



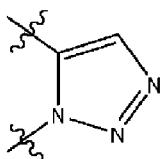
- 25 En algunas realizaciones, el anillo A es



- 30 En algunas realizaciones, el anillo A es

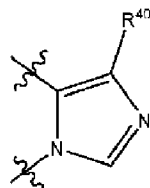


En algunas realizaciones, el anillo A es

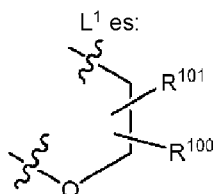


5

En algunas realizaciones, el anillo A es



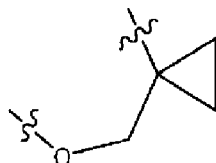
10 En otra realización, el anillo B es fenilo. En otra realización, el anillo B es piridilo.



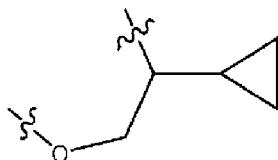
15 en donde R¹⁰⁰ y R¹⁰¹ se definen como en el presente documento.

En otra realización, -L¹- es: -O-CH₂-CH₂-. En otra realización, -L¹- es: -O-CH₂-CH(Me)-. En otra realización, -L¹- es: -O-CH₂-C(Me)₂-. En otra realización, -L¹- es: -O-CH(Me)-CH₂-. En otra realización, -L¹- es: -O-CH₂-CH(CH₂OH)-. En otra realización, -L¹- es -O-CH₂-CH(CH₂F)-. En otra realización, -L¹- es:

20

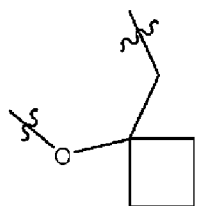


En otra realización, -L¹- es:

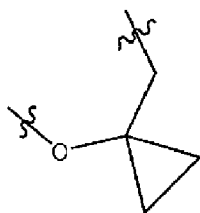


25

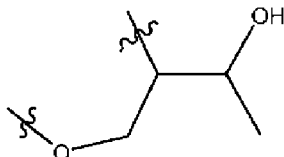
En otra realización, -L¹- es:



30



En otra realización, -L¹- es:



5

En otra realización, L² es -CO-NH-. En otra realización, L² es -NH-CO-. En otra realización, L² es -SO₂-NH-. En otra realización, L² es -NH-SO₂-.

10 En otra realización, X¹ es CR², en donde R² es como se define en el presente documento. En algunas realizaciones, X¹ es C-F. En otra realización, X¹ es N.

En otra realización, X² es CR², en donde R² es como se define en el presente documento. En otra realización, X² es N.

15

En otra realización, X³ es CR², en donde R² es como se define en el presente documento. En otra realización, X³ es N.

20 En otra realización, X² es C-H, X¹ es C-F, y X³ es C-Me. En otra realización, X² es C-H, X¹ es C-F y X³ es C-H. En otra realización, X² es C-H, X¹ es -N= y X³ es C-H. En otra realización, X² es C-H, X¹ es N y X³ es C-Me. En otra realización, X² es C-H, X¹ es N y X³ es C-morfolinilo, preferentemente, C-morfolin-1-ilo. En otra realización, X² es C-H, X¹ es N y X³ es C-(heterociclilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido). En algunas realizaciones, X² es C-H, X¹ es N y X³ es C-morfolinilo opcionalmente sustituido, C-piperazinilo, C-(2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptanilo), C-pirrolidinilo o C-azetidínilo. En algunas realizaciones, X² es C-H, X¹ es N y X³ es C-morfolinilo, C-piperazinilo, C-(2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptanilo), C-pirrolidinilo o C-azetidínilo, el heterociclilo de cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1-2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆ e hidroxilo. En algunas realizaciones, X² es C-H, X¹ es N y X³ es -N(alquilo C₁-C₆)₂. En algunas realizaciones, X² es C-H, X¹ es N y X³ es -N(CH₃)₂. En algunas realizaciones, X² es C-H, X¹ es N y X³ es -O(alquilo C₁-C₆). En algunas realizaciones, X² es C-H, X¹ es N y X³ es -OCH(CH₃)₂.

30

En otra realización, R¹ es cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido por 1-2 alquilo C₁-C₆ o por un cicloalquilo C₃-C₆ que está opcionalmente sustituido por 1-2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alquénilo C₂-C₆ y alquínilo C₂-C₆. En otra realización, el cicloalquilo C₃-C₈ está sin sustituir. En otra realización, el cicloalquilo C₃-C₈ está sustituido por un cicloalquilo C₃-C₆. En otra realización, el cicloalquilo C₃-C₈ está sustituido por un cicloalquilo C₃-C₆ sustituido por uno o más, preferentemente 1-2 sustituyentes seleccionados de: alquilo C₁-C₆, alquénilo C₂-C₆ y alquínilo C₂-C₆.

35

En otra realización, R¹ es arilo de 6 miembros opcionalmente sustituido por 1-2 alquilo C₁-C₆ o por un cicloalquilo C₃-C₆ que está opcionalmente sustituido por 1-2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alquénilo C₂-C₆ y alquínilo C₂-C₆. En otra realización, el arilo de 6 miembros está sin sustituir. En otra realización, el arilo de 6 miembros está sustituido por un cicloalquilo C₃-C₆. En otra realización, el arilo de 6 miembros está sustituido por un cicloalquilo C₃-C₆, cuyo cicloalquilo está sustituido por uno o más, preferentemente 1-2 sustituyentes seleccionados de: alquilo C₁-C₆, alquénilo C₂-C₆ y alquínilo C₂-C₆.

40

45 En otra realización, R¹ es heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido por 1-2 alquilo C₁-C₆ o por un cicloalquilo C₃-C₆ que está opcionalmente sustituido por 1-2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alquénilo C₂-C₆ y alquínilo C₂-C₆. En otra realización, el heteroarilo de 5-6 miembros está sin sustituir. En otra realización, el heteroarilo de 5-6 miembros está sustituido por un cicloalquilo C₃-C₆. En otra realización, el heteroarilo de 5-6 miembros está sustituido por un alquilo C₁-C₆. En otra realización, el heteroarilo de 5-6 miembros está sustituido por un metilo. En otra realización, el heteroarilo de 5-6 miembros está sustituido por un cicloalquilo C₃-C₆, cuyo cicloalquilo está sustituido por uno o más, preferentemente 1-2 sustituyentes seleccionados de: alquilo C₁-C₆, alquénilo C₂-C₆ y alquínilo C₂-C₆.

50

En otra realización, R¹ es un heterociclilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido por 1-2 alquilo C₁-C₆ o con un

cicloalquilo C₃-C₆ que está opcionalmente sustituido por 1-2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆ y alquino C₂-C₆. En otra realización, el heterociclilo de 4-6 miembros está sin sustituir. En otra realización, el heterociclilo de 4-6 miembros está sustituido por un cicloalquilo C₃-C₆. En otra realización, el heterociclilo de 4-6 miembros está sustituido por un cicloalquilo C₃-C₆, cuyo cicloalquilo está sustituido por uno o más, preferentemente 1-2 sustituyentes seleccionados de: alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆ o alquino C₂-C₆.

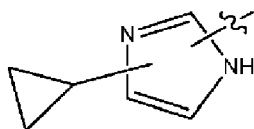
Como se usa en el presente documento, un grupo funcional compuesto por dos grupos funcionales, tales como, por ejemplo, y sin limitación, cicloalquilalquilo se refiere a alquilo sustituido por cicloalquilo, o arilalquilo se refiere a alquilo sustituido por arilo, y similares.

En otra realización, R¹ es heteroarilo de 5-6 miembros, en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido por un sustituyente seleccionado de un cicloalquilo C₃-C₅, preferentemente ciclopropilo; .

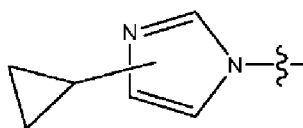
En otra realización, R¹ es fenilo, en donde el fenilo está opcionalmente sustituido por un sustituyente seleccionado de un cicloalquilo C₃-C₅, preferentemente ciclopropilo; .

En otra realización, R¹ es heterociclilo de 4-6 miembros, en donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido por un sustituyente seleccionado de un cicloalquilo C₃-C₅, preferentemente ciclopropilo; .

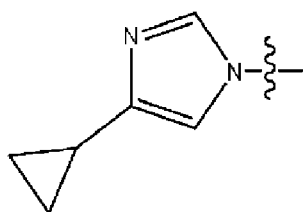
En una realización, R¹ es;



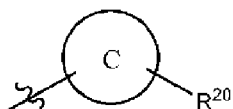
En otra realización, R¹ es:



En una realización, R¹ es:



En una realización, R¹ es

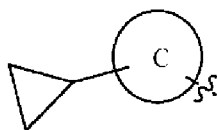


en donde el anillo C es un heteroarilo de 5-6 miembros, preferentemente un heteroarilo de 5 miembros, o un fenilo; y R²⁰ es cicloalquilo C₃-C₅, preferentemente, ciclobutilo o ciclopropilo, más preferentemente, ciclopropilo; alquilo C₁-C₆, preferentemente alquilo C₁-C₃; o hidrógeno.

En otra realización, el anillo C es un heteroarilo de 5-6 miembros. En otra realización, el anillo C es un heteroarilo de 5 miembros. En otra realización, el anillo C es piridilo. En otra realización, el anillo C es imidazolilo. En otra realización, el anillo C es fenilo.

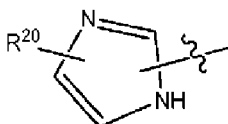
En otra realización, R²⁰ es cicloalquilo C₃-C₅. En otra realización, R²⁰ es ciclobutilo. En otra realización, R²⁰ es ciclopropilo. En otra realización, R²⁰ es alquilo C₁-C₆. En otra realización, R²⁰ es alquilo C₁-C₃. En otra realización, R²⁰ es metilo. En otra realización, R²⁰ es hidrógeno.

En una realización, R¹ es



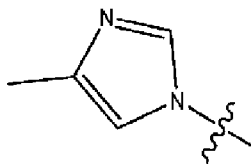
en donde el anillo C es un heteroarilo de 5-6 miembros, preferentemente un heteroarilo de 5 miembros, o un fenilo.

En una realización, R¹ es:



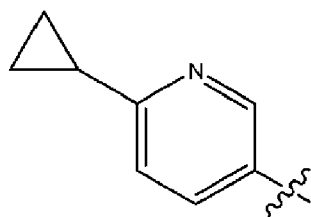
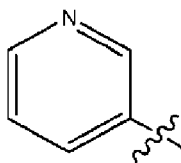
en donde R²⁰ es cicloalquilo C₃-C₅. En una realización, R²⁰ es ciclobutilo. En una realización, R²⁰ es ciclopropilo.

En una realización, R¹ es:



En una realización, R¹ es:

En una realización, R¹ es:



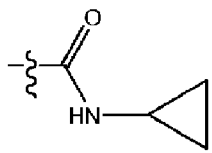
En una realización, R¹ es -CONR¹¹R¹² o -SO₂NR¹¹R¹², en donde cada uno de R¹¹ y R¹² se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, y cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido, preferentemente cicloalquilo C₃-C₅ opcionalmente sustituido. En otra realización, R¹ es -CONR¹¹R¹² o -SO₂NR¹¹R¹², en donde R¹¹ y R¹² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo, preferentemente un heterociclo de 4-6 miembros. En una realización, R¹ es -CONR¹¹R¹². En otra realización, R¹ es -SO₂NR¹¹R¹².

En una realización, R¹¹ es hidrógeno. En otra realización, R¹¹ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido. En otra realización, R¹¹ es alquilo C₁-C₆ sustituido. En otra realización, R¹¹ es alquilo C₁-C₆. En otra realización, R¹¹ es metilo. En otra realización, R¹¹ es cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido. En otra realización, R¹¹ es cicloalquilo C₃-C₈. En otra realización, R¹¹ es cicloalquilo C₃-C₈ sustituido. En otra realización, R¹¹ es cicloalquilo C₃-C₅ opcionalmente sustituido. En otra realización, R¹¹ es cicloalquilo C₃-C₅. En otra realización, R¹¹ es cicloalquilo C₃-C₅ sustituido. En otra realización, R¹¹ es ciclopropilo.

En una realización, R¹² es hidrógeno. En otra realización, R¹² es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido. En otra realización, R¹² es alquilo C₁-C₆ sustituido. En otra realización, R¹² es alquilo C₁-C₆. En otra realización, R¹² es metilo. En otra realización, R¹² es cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido. En otra realización, R¹² es cicloalquilo C₃-C₈.

En otra realización, R¹² es cicloalquilo C₃-C₈ sustituido. En otra realización, R¹² es cicloalquilo C₃-C₅ opcionalmente sustituido. En otra realización, R¹² es cicloalquilo C₃-C₅. En otra realización, R¹² es cicloalquilo C₃-C₅ sustituido. En otra realización, R¹² es ciclopropilo.

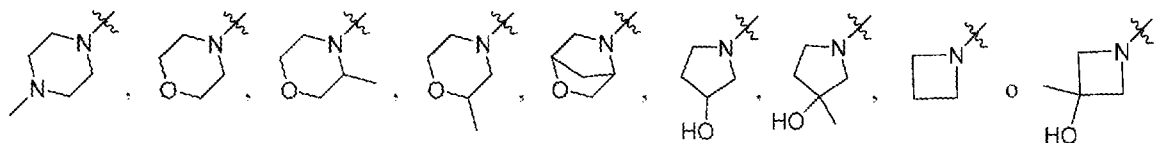
- 5 En una realización, R¹ es -CONH₂. En una realización, R¹ es CONHMe. En una realización, R¹ es CONMe₂. En una realización, R¹ es:



- 10 En una realización, R² es hidrógeno.

En algunas realizaciones, R² es hidrógeno; alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por 1-3 halo, -CF₃, -OCF₃, hidroxilo, -CN o -N(R³)(R⁴); alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido por 1-3 halo, -CF₃, -OCF₃, hidroxilo, -CN o -N(R³)(R⁴); cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido por 1-3 halo, alquilo C₁-C₆, -CF₃, -OCF₃, hidroxilo, -CN o -N(R³)(R⁴); arilo de 6 miembros opcionalmente sustituido por 1-3 halo, alquilo C₁-C₆, -CF₃, -OCF₃, hidroxilo, -CN o -N(R³)(R⁴); heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido por 1-3 halo, alquilo C₁-C₆, -CF₃, -OCF₃, hidroxilo, -CN o -N(R³)(R⁴); heterociclilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido por 1-3 halo, alquilo C₁-C₆, -CF₃, -OCF₃, hidroxilo, -CN o -N(R³)(R⁴); o halo.

- 20 En algunas realizaciones, R² es un heterociclilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R² es un heterociclilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido por 1-2 sustituidos que se seleccionan del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆ e hidroxilo. En algunas realizaciones, R² es un heterociclilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido por 1-2 sustituidos que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₃ e hidroxilo. En algunas realizaciones, R² es un heterociclilo de 4 a 7 miembros sin sustituir. En algunas realizaciones, R² se selecciona del grupo que consiste en:



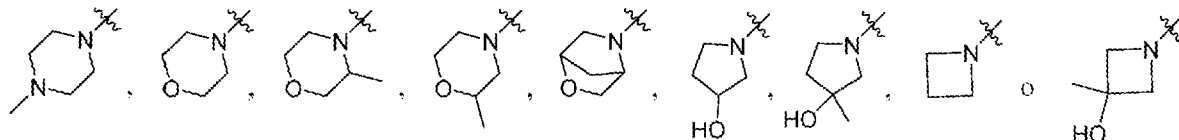
- En una realización, R² es halo. En algunas realizaciones, R² es flúor. En una realización, R² es haloalquilo. En una
30 realización, R² es haloalcoxi. En algunas realizaciones, R² es -O-R³, en donde R³ es alquilo C₁-C₆. En algunas
realizaciones, R² es -O-R³, en donde R³ es alquilo C₁-C₃. En algunas realizaciones, R² es -O-R³, en donde R³ es
metilo, etilo, n-propilo o isopropilo. En algunas realizaciones, R² es -O-R³, en donde R³ es isopropilo. En una
realización, R² es -N(R³)(R⁴). En algunas realizaciones, R² es -N(R³)(R⁴), en donde R³ y R⁴ son independientemente
H o alquilo C₁-C₆. En algunas realizaciones, R² es -N(R³)(R⁴), en donde R³ y R⁴ son independientemente H o alquilo
35 C₁-C₃. En algunas realizaciones, R² es -N(R³)(R⁴), en donde R³ y R⁴ son independientemente H o metilo. En algunas
realizaciones, R² es -N(R³)(R⁴), en donde R³ y R⁴ son ambos H. En algunas realizaciones, R² es -N(R³)(R⁴), en donde
R³ y R⁴ son ambos metilo. En algunas realizaciones, R² es -N(R³)(R⁴), en donde R³ es H y R⁴ es metilo.

- 40 En algunas realizaciones, R³ y R⁴ son independientemente H o alquilo C₁-C₆. En algunas realizaciones, R³ y R⁴ son independientemente H o alquilo C₁-C₃. En algunas realizaciones, R³ y R⁴ son ambos H. En algunas realizaciones, uno de R³ y R⁴ es H, y el otro es alquilo C₁-C₆. En algunas realizaciones, R³ y R⁴ son ambos independientemente alquilo C₁-C₆. En algunas realizaciones, R³ y R⁴ son independientemente metilo, etilo, n-propilo o isopropilo. En algunas realizaciones, R³ y R⁴ son independientemente H, metilo o isopropilo.

- 45 En algunas realizaciones, R³ y R⁴ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por 1-3 halo, -CF₃, -OCF₃, hidroxilo o -CN; cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido por 1-3 halo, alquilo C₁-C₆, -CF₃, -OCF₃, hidroxi o -CN; arilo de 6 miembros opcionalmente sustituido por 1-3 halo, alquilo C₁-C₆, -CF₃, -OCF₃, hidroxilo o -CN; heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido por 1-3 halo, alquilo C₁-C₆, -CF₃, -OCF₃, hidroxilo o -CN; o heterociclilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido por 1-3 halo, alquilo C₁-C₆, -CF₃, -OCF₃, hidroxilo o -CN. En algunas realizaciones, R³ y R⁴ se toman junto con el nitrógeno, o con los átomos intermedios a los que están unidos para formar un heterociclo de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido por 1-3 halo, alquilo C₁-C₆, -CF₃, -OCF₃, hidroxilo o -CN.

- En algunas realizaciones, R^2 es $-N(R^3)(R^4)$. En algunas realizaciones, R^3 y R^4 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H y alquilo C_1 - C_6 . En algunas realizaciones, R^3 es H, y R^4 es alquilo C_1 - C_6 . En algunas

realizaciones, R^3 y R^4 son independientemente alquilo C_1-C_6 . En algunas realizaciones, R^3 y R^4 son ambos metilo. En algunas realizaciones, R^3 y R^4 se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo de 4 a 7 miembros opcionalmente independientemente sustituido por 1-2 alquilo C_1-C_6 o hidroxilo. En algunas realizaciones, R^3 y R^4 se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar:



En otra realización, Y^1 es CH. En otra realización, Y^1 es N. En otra realización, Y^2 es CH. En otra realización, Y^2 es N. En otra realización, Y^3 es CH. En otra realización, Y^3 es N. En otra realización, Y^1 , Y^2 e Y^3 son CH. En otra realización, uno de Y^1 , Y^2 e Y^3 es N.

En otra realización, R^{100} es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por 1-3 hidroxilo o halo. En otra realización, R^{100} es halo. En otra realización, R^{100} es cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido por 1-3 alquilo C_1-C_6 , hidroxilo o halo. En otra realización, R^{100} es heterociclilo de 4-5 miembros opcionalmente sustituido por 1-3 alquilo C_1-C_6 , hidroxilo o halo. En otra realización, R^{100} es heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido por 1-3 alquilo C_1-C_6 , hidroxilo o halo.

En otra realización, R^{101} es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por 1-3 hidroxilo o halo. En otra realización, R^{101} es halo. En otra realización, R^{101} es cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido por 1-3 alquilo C_1-C_6 , hidroxilo o halo. En otra realización, R^{101} es heterociclilo de 4-5 miembros opcionalmente sustituido por 1-3 alquilo C_1-C_6 , hidroxilo o halo. En otra realización, R^{101} es heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido por 1-3 alquilo C_1-C_6 , hidroxilo o halo.

En otra realización, R^{100} y R^{101} , junto con el átomo de carbono o átomos de carbono, están unidos para formar un cicloalquilo C_3-C_5 . En algunas realizaciones, R^{100} y R^{101} , junto con el átomo de carbono o átomos de carbono, están unidos para formar ciclopropilo o ciclobutilo.

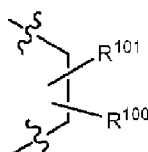
En otra realización, R^{100} es H. En otra realización, R^{100} es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por 1-3 hidroxilo o halo, tal como flúor. En otra realización, R^{100} es alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido por 1-3 hidroxilo o halo, tal como flúor, o es un grupo cicloalquilo C_3-C_5 . En otra realización, R^{100} es cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido por 1-3 grupos alquilo C_1-C_6 , halo o hidroxilo. En algunas realizaciones, R^{100} es metilo, etilo, n-propilo o isopropilo. En algunas realizaciones, R^{100} es metilo. En algunas realizaciones, R^{100} es $-CH(OH)-CH_3$.

En otra realización, R^{101} es H. En otra realización, R^{101} es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por 1-3 hidroxilo o halo, tal como flúor. En otra realización, R^{101} es alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido por 1-3 hidroxilo o halo, tal como flúor, o es un grupo cicloalquilo C_3-C_5 . En otra realización, R^{101} es cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido por 1-3 grupos alquilo C_1-C_6 , halo o hidroxilo. En algunas realizaciones, R^{101} es metilo, etilo, n-propilo o isopropilo. En algunas realizaciones, R^{101} es metilo. En algunas realizaciones, R^{101} es $-CH(OH)-CH_3$.

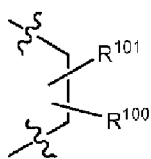
En otra realización, R^{100} es H, y R^{101} es alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido por 1-3 hidroxilo o halo, tal como flúor, o es un grupo cicloalquilo C_3-C_5 . En otra realización, R^{100} es H, y R^{101} es alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido por 1-3 hidroxilo o halo, tal como flúor, o es un grupo cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido por 1-3 alquilo C_1-C_6 , hidroxilo o halo. En otra realización, cada R^{100} y R^{101} son independientemente alquilo C_1-C_3 . En otra realización, R^{100} y R^{101} , junto con el átomo de carbono, están unidos para formar un grupo cicloalquilo C_3-C_5 . En algunas realizaciones, R^{100} y R^{101} , junto con el átomo de carbono o átomos de carbono, están unidos para formar ciclopropilo o ciclobutilo.

En otra realización, R^{100} es H, y R^{101} es metilo, hidroximetilo, fluorometilo o ciclopropilo. En otra realización, cada R^{100} y R^{101} son independientemente metilo o etilo. En otra realización, R^{100} y R^{101} , junto con el átomo de carbono, están unidos para formar un grupo ciclopropilo. En otra realización, R^{100} y R^{100} , junto con el átomo de carbono, están unidos para formar un grupo ciclobutilo.

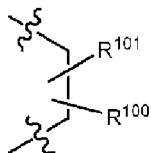
En otra realización,



es $-CH_2-CH_2-$. En otra realización,

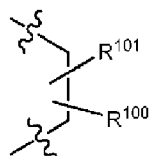


es: $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{Me})-$. En otra realización,



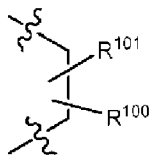
5

es: $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{Me})_2-$. En otra realización,



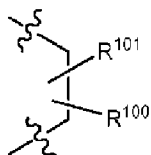
10

es: $-\text{CH}(\text{Me})-\text{CH}_2-$. En otra realización,



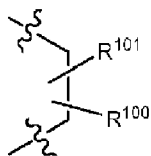
15

es: $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-$. En otra realización,

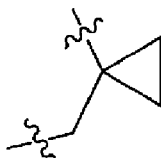


20

es: $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_2\text{F})-$. En otra realización,

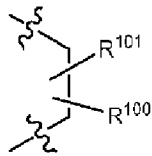


es:

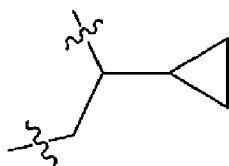


25

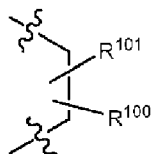
En otra realización,



es:

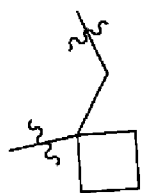


En otra realización,



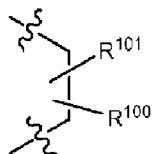
5

es:



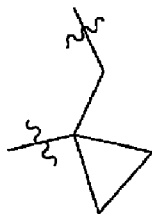
10

En otra realización,



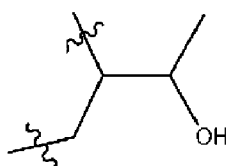
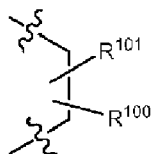
15

es:



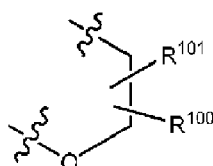
En otra realización, es:

20

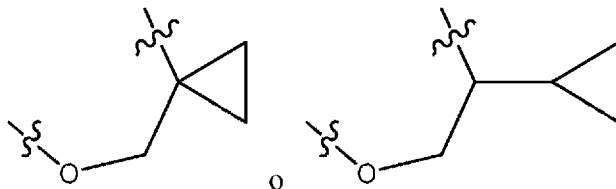


25

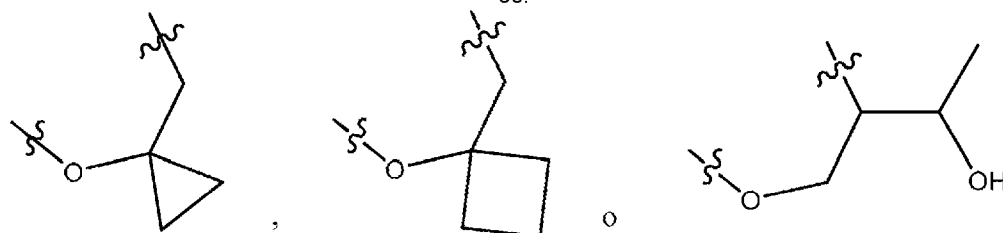
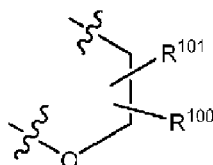
En otra realización,



es: $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{Me})-$, $-\text{O}-\text{CH}(\text{Me})-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{Me})_2-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_2\text{F})-$,

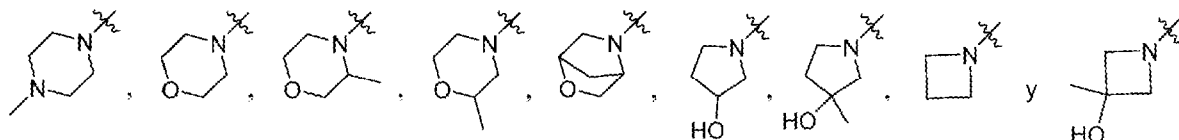


En otra realización, -



En algunas realizaciones, R^{200} y R^{201} son independientemente alquilo C_1-C_6 . En algunas realizaciones, R^{200} y R^{201} son independientemente alquilo C_1-C_3 . En algunas realizaciones, R^{200} y R^{201} son independientemente metilo, etilo, *n*-propilo o isopropilo. En algunas realizaciones, R^{200} y R^{201} son ambos metilo.

En algunas realizaciones, R^{200} y R^{201} se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, el heterociclilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido es un heterociclilo monocíclico. En algunas realizaciones, el heterociclilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido es un heterociclilo bicíclico. En algunas realizaciones, el heterociclilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido contiene además un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno y oxígeno. En algunas realizaciones, el heterociclilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido contiene un segundo átomo de nitrógeno. En algunas realizaciones, el heterociclilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido contiene además un átomo de oxígeno. En algunas realizaciones, el heterociclilo de 4 a 7 miembros está sin sustituir. En algunas realizaciones, el heterociclilo de 4 a 7 miembros está sustituido por 1-2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_1-C_3 y $-\text{OH}$. En algunas realizaciones, el heterociclilo de 4 a 7 miembros está sustituido por 1-2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo y $-\text{OH}$. En algunas realizaciones, el heterociclilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido se selecciona del grupo que consiste en:



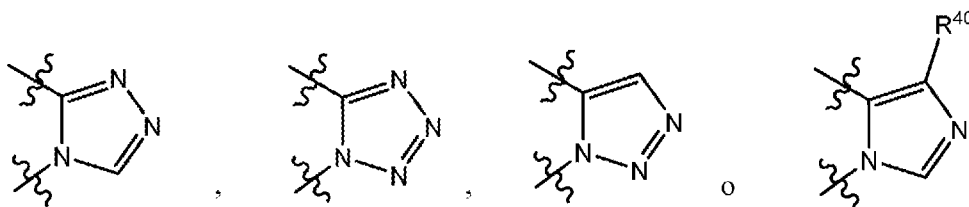
En algunas realizaciones, R^{202} es alquilo C_1-C_6 . En algunas realizaciones, R^{202} es metilo, etilo, *n*-propilo o isopropilo. En algunas realizaciones, R^{202} es isopropilo.

En algunas realizaciones, R^{40} es H. En algunas realizaciones, R^{40} es halo, tal como cloro, flúor o bromo. En algunas realizaciones, R^{40} es bromo. En algunas realizaciones, R^{40} es alquilo C_1-C_6 . En algunas realizaciones, R^{40} es metilo, etilo, *n*-propilo o isopropilo. En algunas realizaciones, R^{40} es metilo.

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (IA) divulgado en el presente documento, o cualquier realización, variación o aspecto de la misma, excluye el compuesto 5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-2-fluoro-4-metil-N-(5-metil-5,6-dihidrobenzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazepin-8-il)benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto, se proporciona un compuesto de fórmula (IA), en donde el compuesto tiene una o más de las siguientes características:

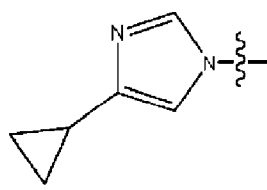
(1) el Anillo A se selecciona de:



(i) (II) el Anillo B es fenilo;

(III) L^2 es $-C(O)-NH-$;

(IV) R^1 es:



(V) X^1 es:

(iv) N; o

(v) C-F;

(VI) X^2 es CH;

(VII) X^3 es CR^2 , en donde R^2 es:

(vi) H;

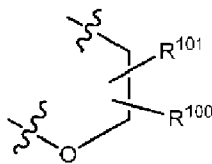
(vii) alquilo C_1-C_6 ;

(viii) heterociclilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido por 1-2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 e hidroxilo;

(ix) $-N(\text{alquilo } C_1-C_6)_2$;

(x) $-O(\text{alquilo } C_1-C_6)$;

(VIII) L^1 es:



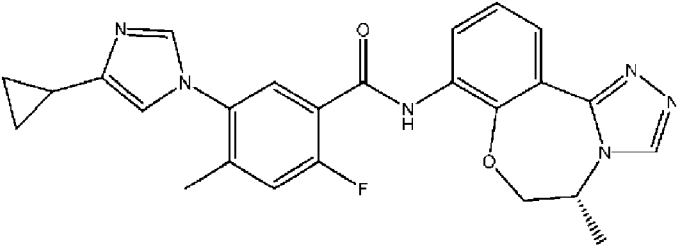
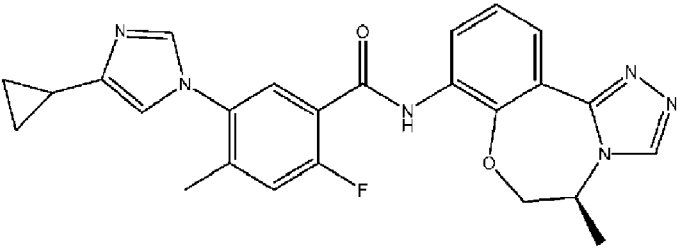
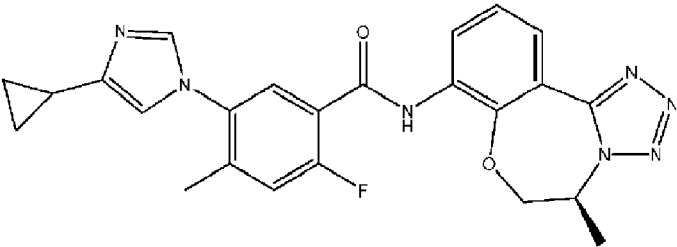
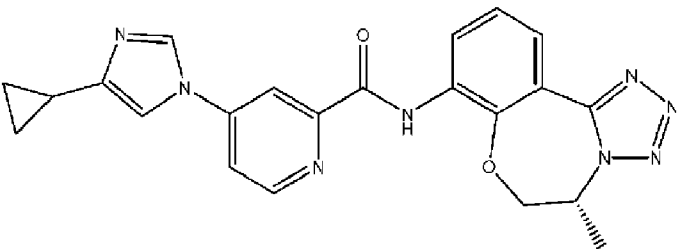
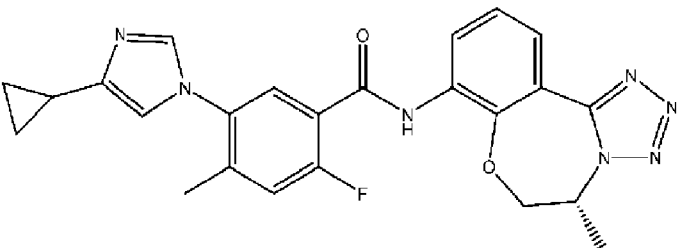
en donde R^{100} y R^{101} son independientemente H; alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno o más de halo, alquilo C_1-C_6 o hidroxilo; o R^{100} y R^{101} , junto con el átomo de carbono o átomos de carbono, están unidos para formar un cicloalquilo C_3-C_5 .

En una variación, se aplica (I). En una variación, se aplica (II). En una variación, se aplica (III). En una variación, se aplica (IV). En una variación, se aplica (V). En una variación, se aplica (VI). En una variación, se aplica (VII). En una variación, se aplica (VIII). En un aspecto de esta variación, se aplican (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII) y (VIII). En una variación, se aplican (i), (v) y (vii). En una variación, se aplican (ii), (v) y (vii). En una variación, se aplican (iii), (v) y

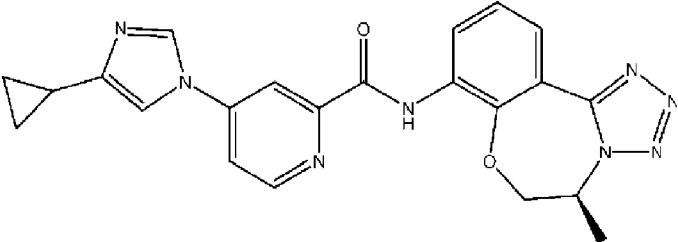
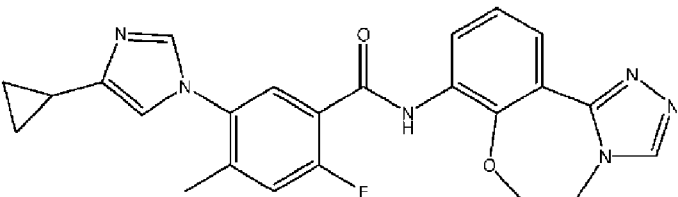
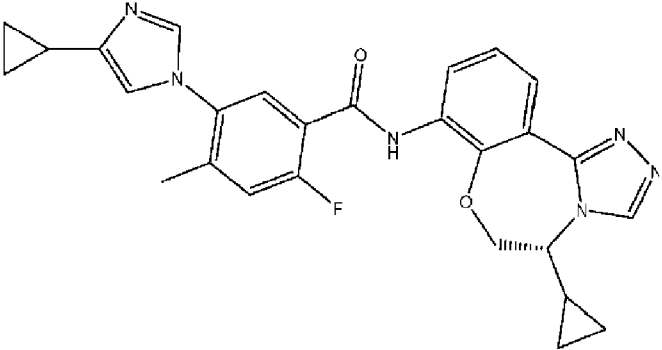
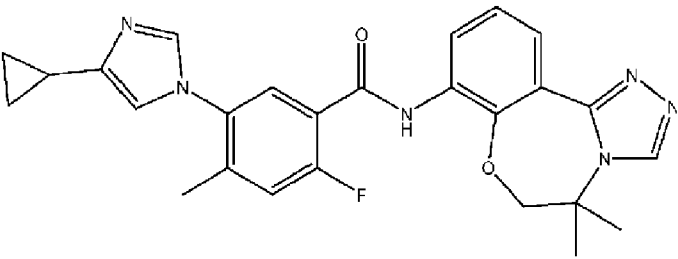
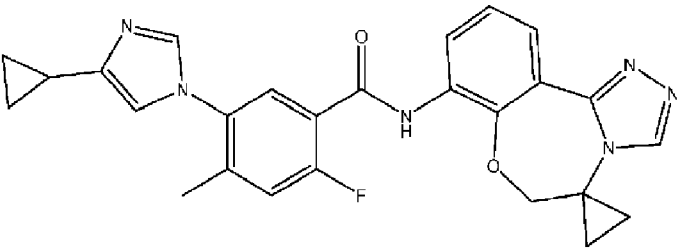
(vii). En una variación, se aplican (i), (iv) y (viii). En una variación, se aplican (ii), (iv) y (vi). En una variación, se aplican (i), (iv) y (vi). En una variación, se aplican (ii), (iv) y (viii). En una variación, se aplican (ii), (iv) y (ix). En una variación, se aplican (ii), (iv) y (x). En una variación, se aplican (ii), (iv) y (ix). En una variación, se aplican (i), (iv) y (x).

5 En otro aspecto, se proporcionan en el presente documento compuestos seleccionados de la Tabla 1.

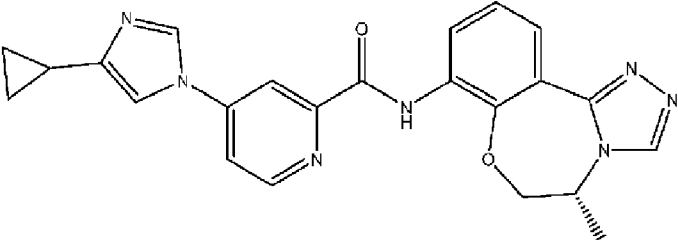
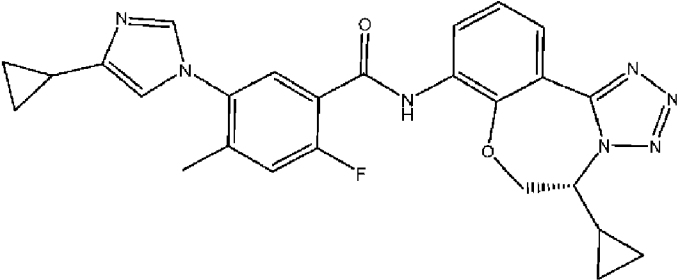
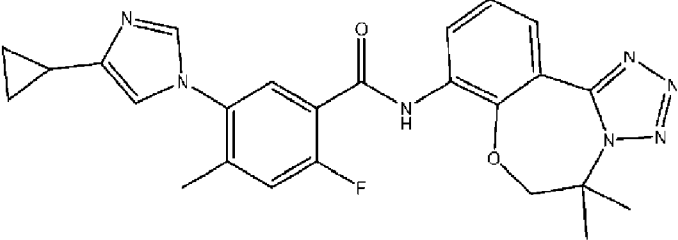
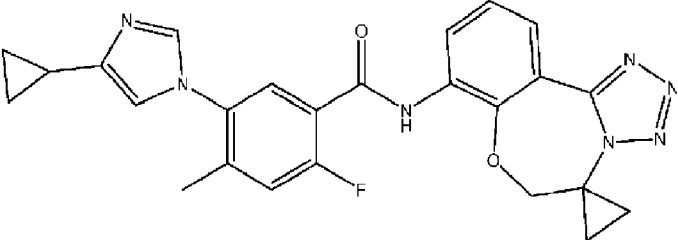
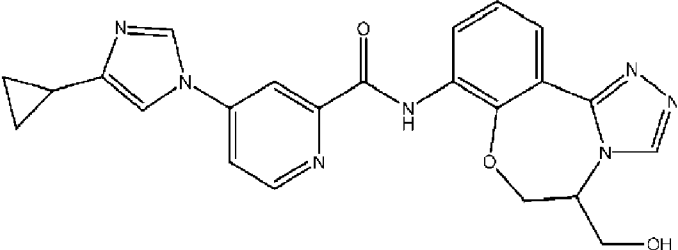
Tabla 1.

Ejemplo	Estructura
1	 $C_{25}H_{23}FN_6O_2$
2	 $C_{25}H_{23}FN_6O_2$
3	 $C_{24}H_{22}FN_7O_2$
4	 $C_{22}H_{20}N_8O_2$
5	 $C_{24}H_{22}FN_7O_2$

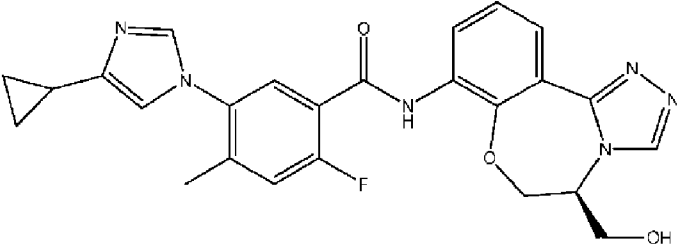
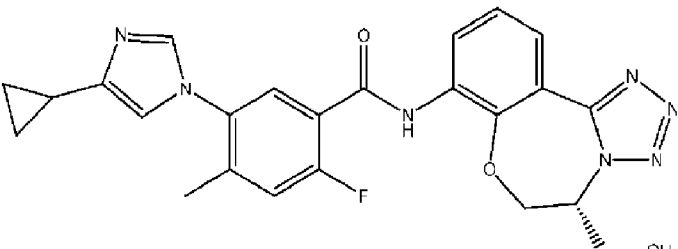
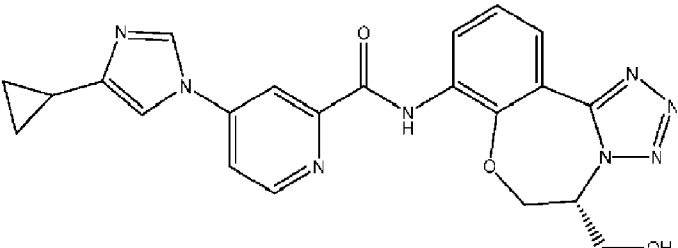
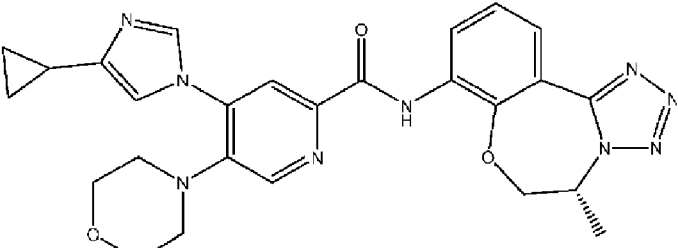
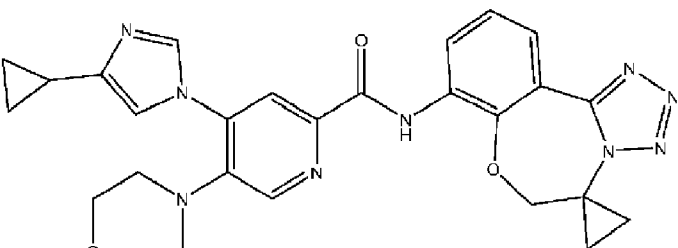
(continuación)

Ejemplo	Estructura
6	 <chem>C22H20N8O2</chem>
7	 <chem>C24H21FN6O2</chem>
8	 <chem>C27H25FN6O2</chem>
9	 <chem>C26H25FN6O2</chem>
10	 <chem>C26H23FN6O2</chem>

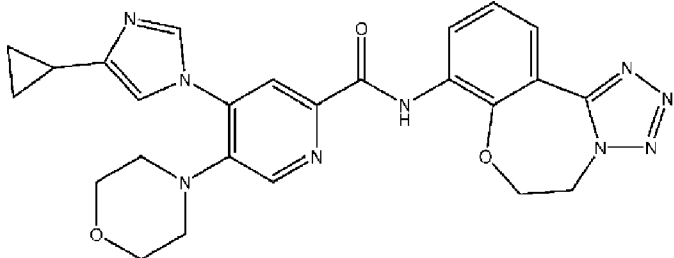
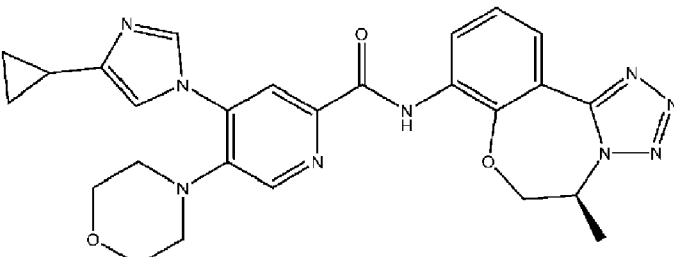
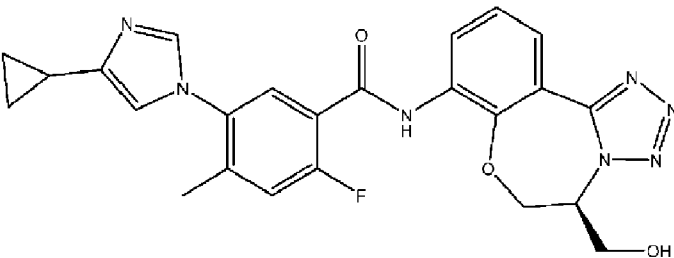
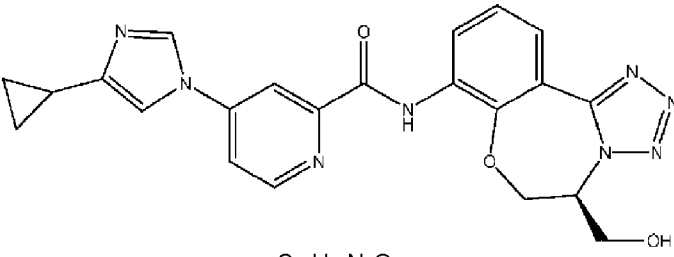
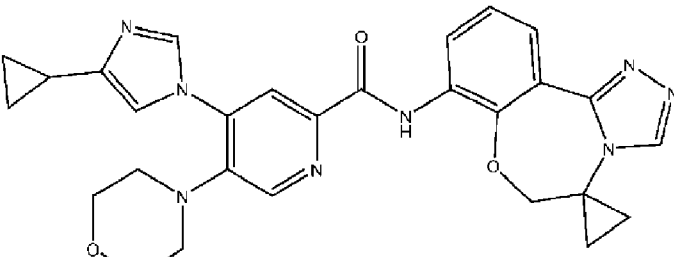
(continuación)

Ejemplo	Estructura
11	 <chem>C23H21N7O2</chem>
12	 <chem>C26H24FN7O2</chem>
13	 <chem>C25H24FN7O2</chem>
14	 <chem>C25H22FN7O2</chem>
15	 <chem>C23H21N7O3</chem>

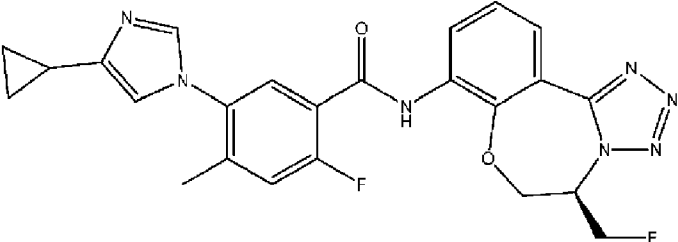
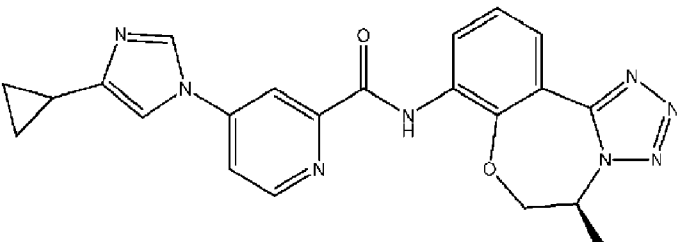
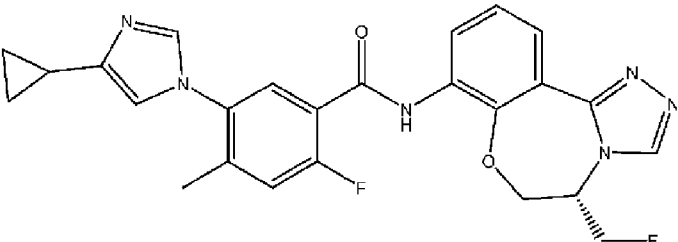
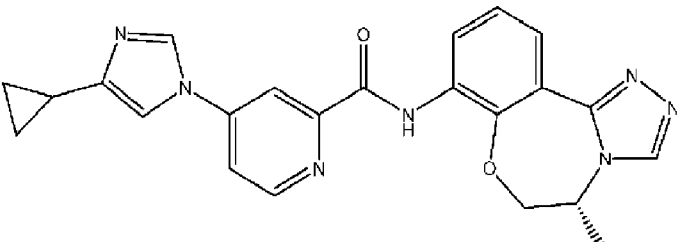
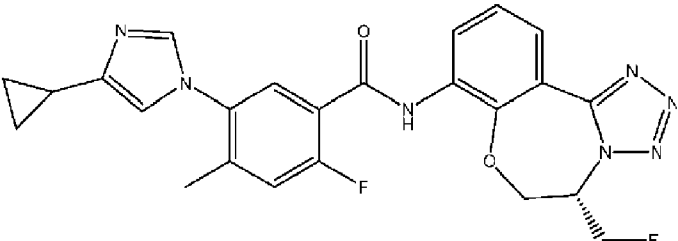
(continuación)

Ejemplo	Estructura
16	 $C_{25}H_{23}FN_6O_3$
17	 $C_{24}H_{22}FN_7O_3$
18	 $C_{22}H_{20}N_8O_3$
19	 $C_{26}H_{27}N_9O_3$
20	 $C_{27}H_{27}N_9O_3$

(continuación)

Ejemplo	Estructura
21	 <chem>C25H25N9O3</chem>
22	 <chem>C26H27N9O3</chem>
23	 <chem>C24H22FN7O3</chem>
24	 <chem>C22H20N8O3</chem>
25	 <chem>C28H28N8O3</chem>

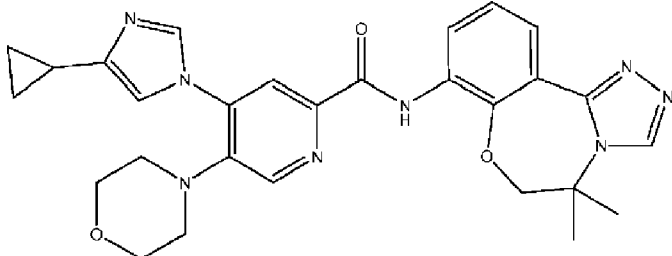
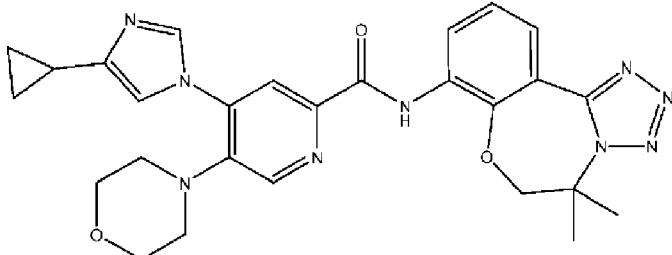
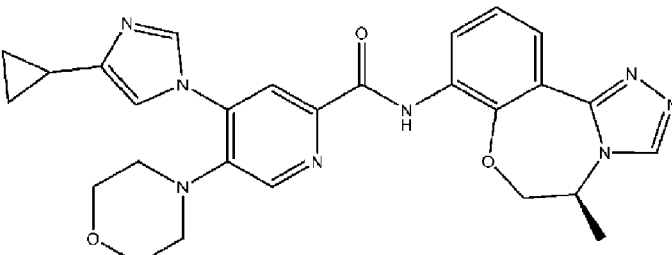
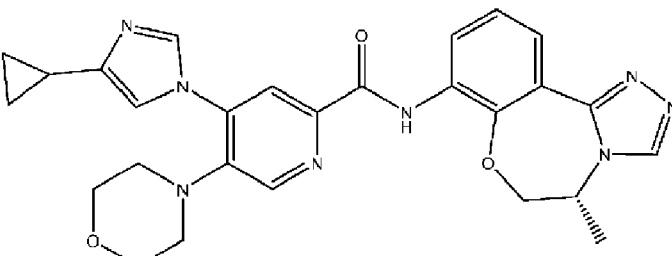
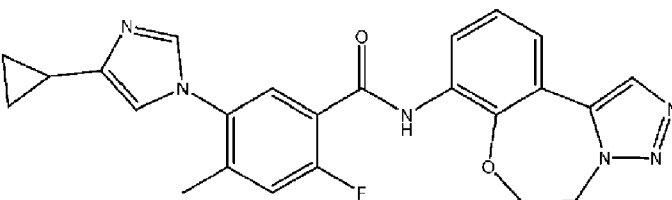
(continuación)

Ejemplo	Estructura
26	 $C_{24}H_{21}F_2N_7O_2$
27	 $C_{22}H_{19}FN_8O_2$
28	 $C_{25}H_{22}F_2N_6O_2$
29	 $C_{23}H_{20}FN_7O_2$
30	 $C_{24}H_{21}F_2N_7O_2$

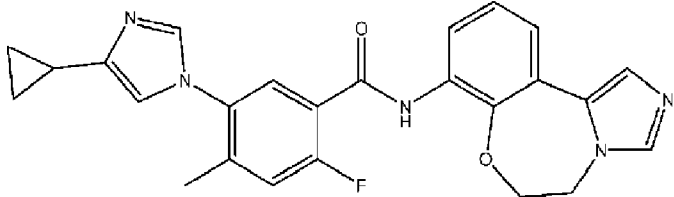
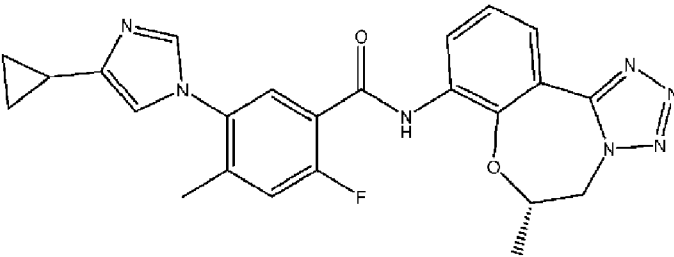
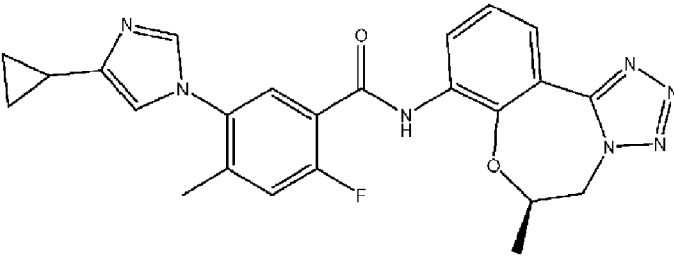
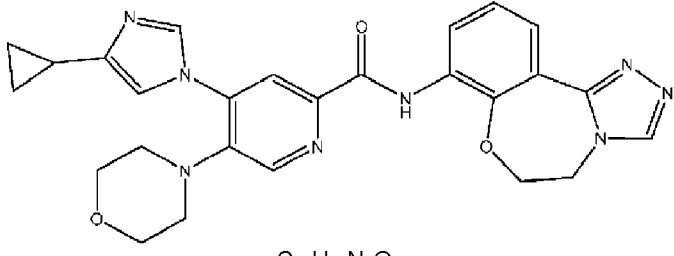
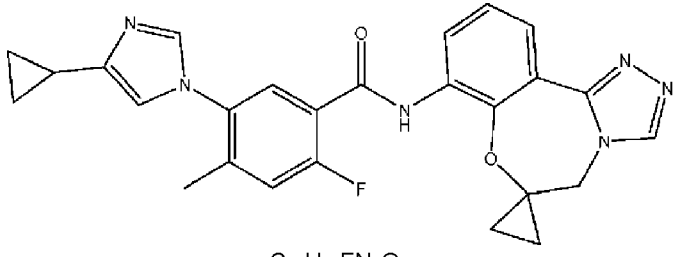
(continuación)

Ejemplo	Estructura
31	 <chem>C22H19FN8O2</chem>
32	 <chem>C25H22F2N8O2</chem>
33	 <chem>C23H20FN7O2</chem>
34	 <chem>C25H23FN6O2</chem>
35	 <chem>C25H23FN6O2</chem>

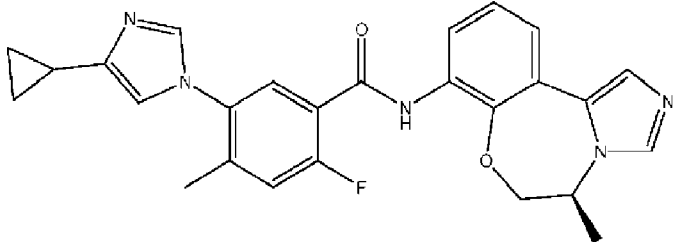
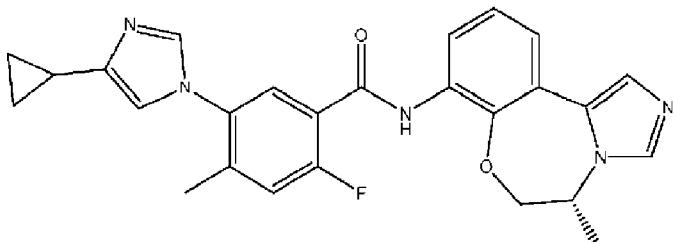
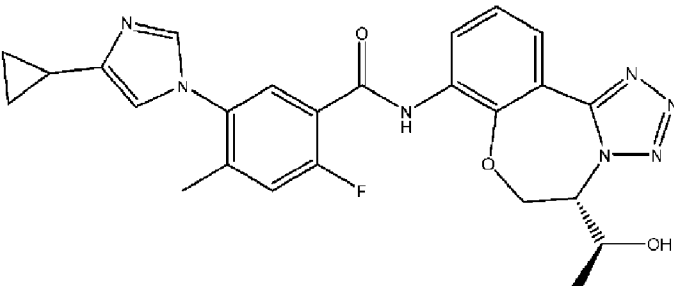
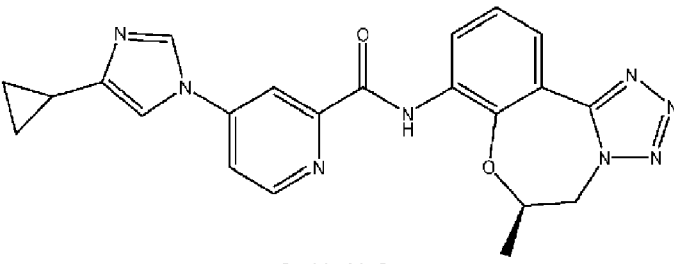
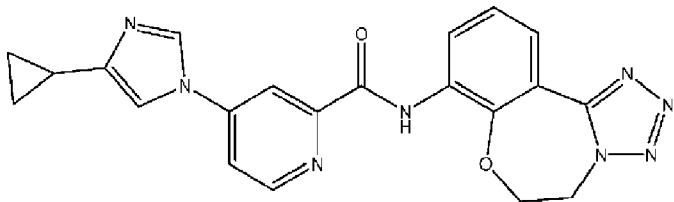
(continuación)

Ejemplo	Estructura
36	 <chem>C28H30N8O3</chem>
37	 <chem>C27H29N9O3</chem>
38	 <chem>C27H28N8O3</chem>
39	 <chem>C27H28N8O3</chem>
40	 <chem>C24H21FN6O2</chem>

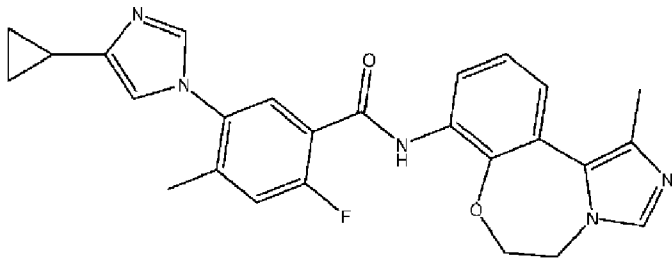
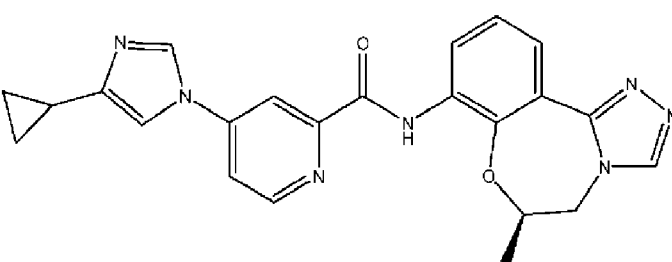
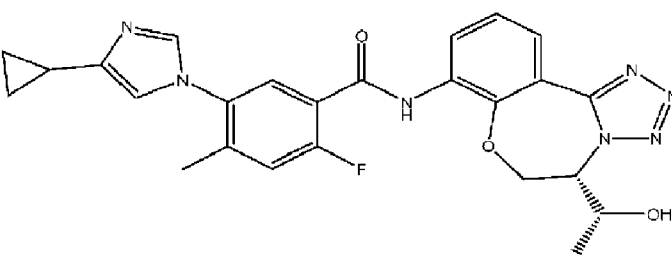
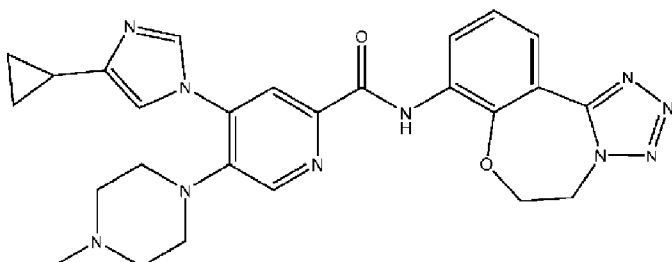
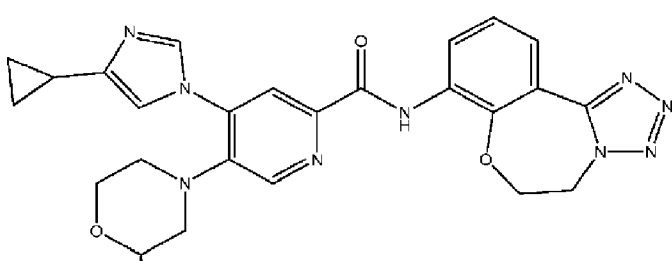
(continuación)

Ejemplo	Estructura
41	 <chem>C25H22FN5O2</chem>
42	 <chem>C24H22FN7O2</chem>
43	 <chem>C24H22FN7O2</chem>
44	 <chem>C26H26N8O3</chem>
45	 <chem>C26H23FN6O2</chem>

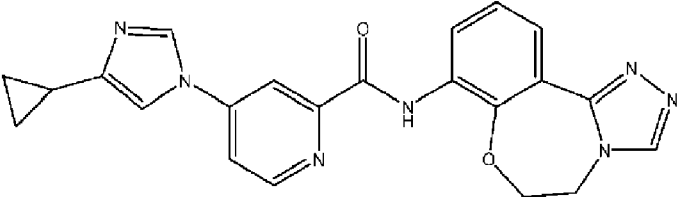
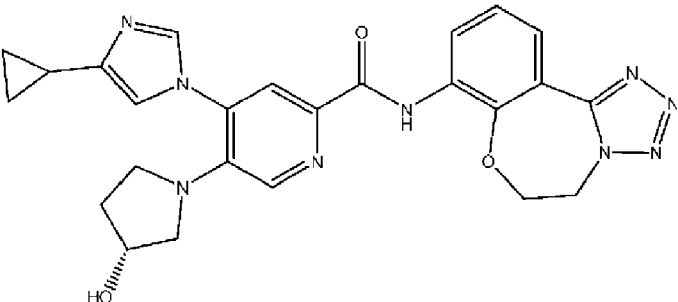
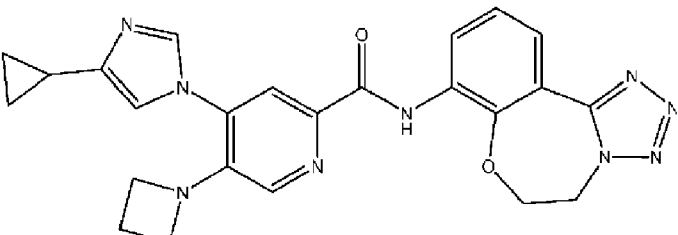
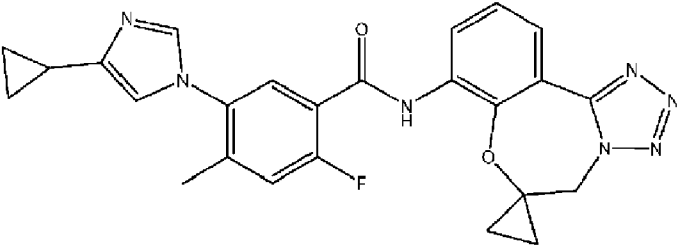
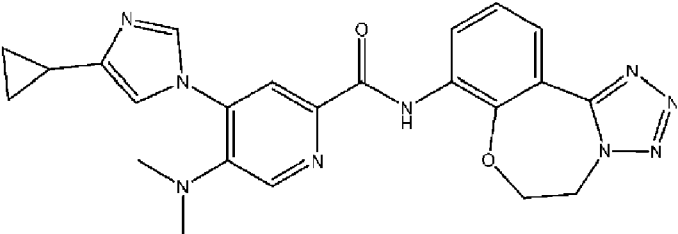
(continuación)

Ejemplo	Estructura
46	 <chem>C26H24FN5O2</chem>
47	 <chem>C26H24FN5O2</chem>
48	 <chem>C25H24FN7O3</chem>
49	 <chem>C22H20N8O2</chem>
50	 <chem>C21H18N8O2</chem>

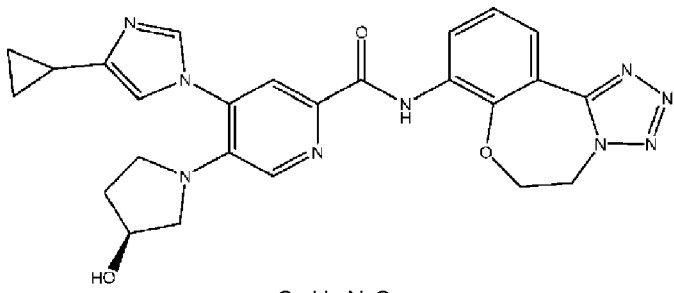
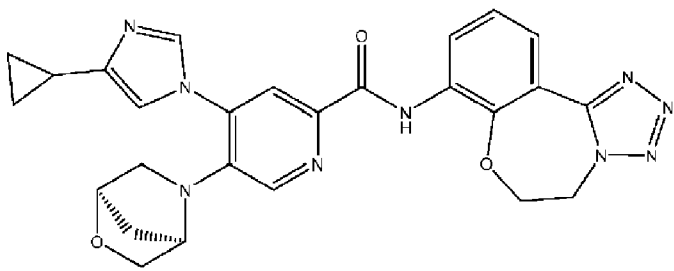
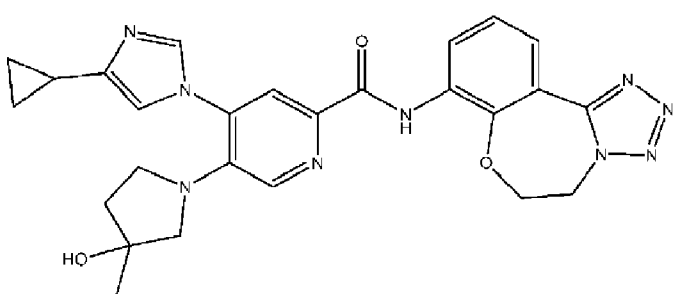
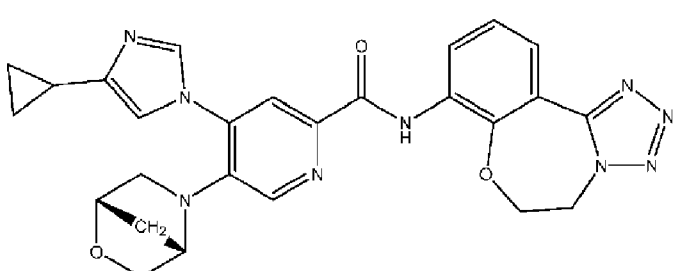
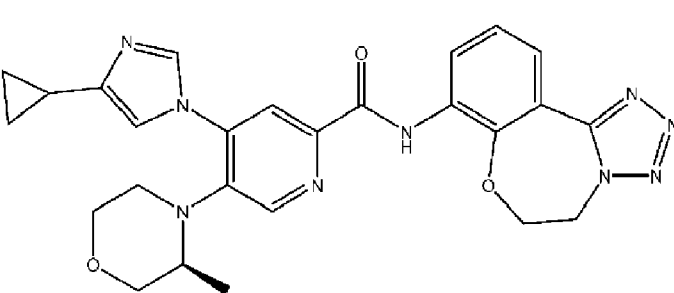
(continuación)

Ejemplo	Estructura
51	 $C_{26}H_{24}FN_5O_2$
52	 $C_{23}H_{21}N_7O_2$
53	 $C_{25}H_{24}FN_7O_3$
54	 $C_{26}H_{28}N_{10}O_2$
55	 $C_{26}H_{27}N_9O_3$

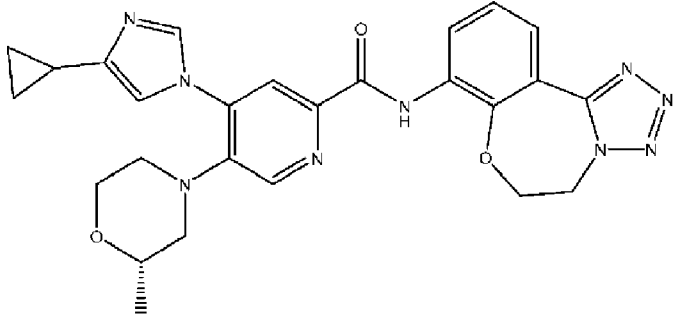
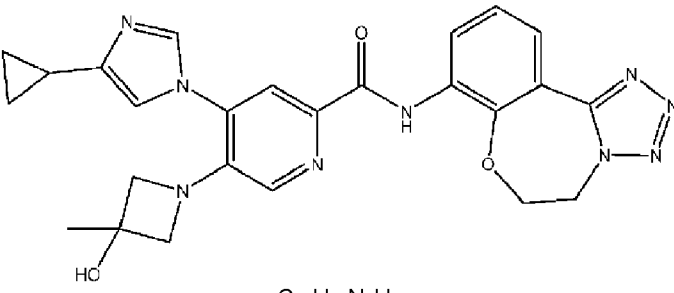
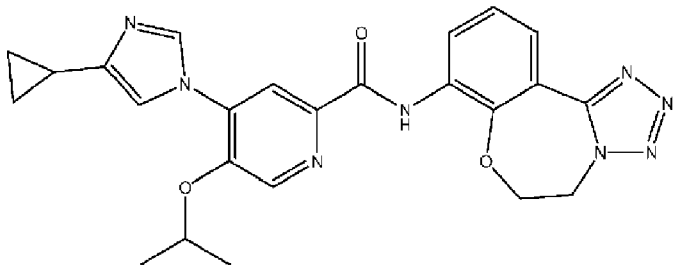
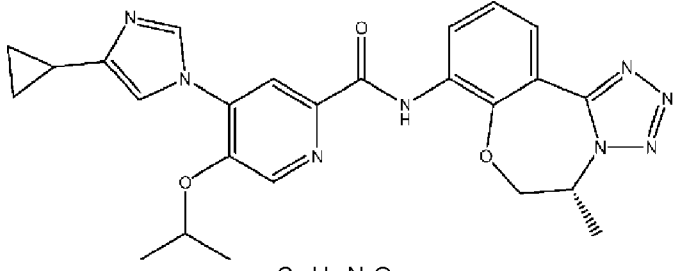
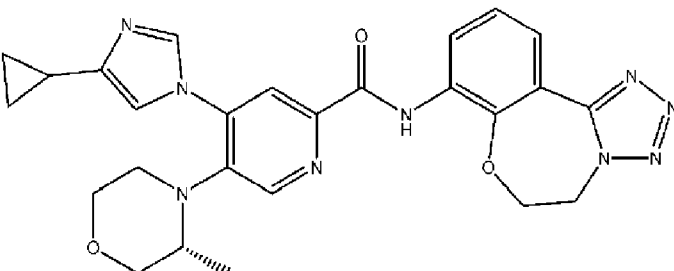
(continuación)

Ejemplo	Estructura
56	 <chem>C22H19N7O2</chem>
57	 <chem>C25H25N9O3</chem>
58	 <chem>C24H23N9O2</chem>
59	 <chem>C25H22FN7O2</chem>
60	 <chem>C23H23N9O2</chem>

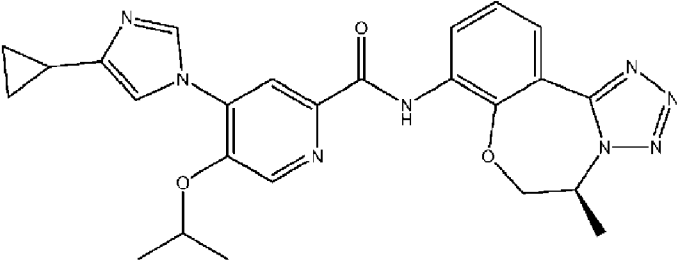
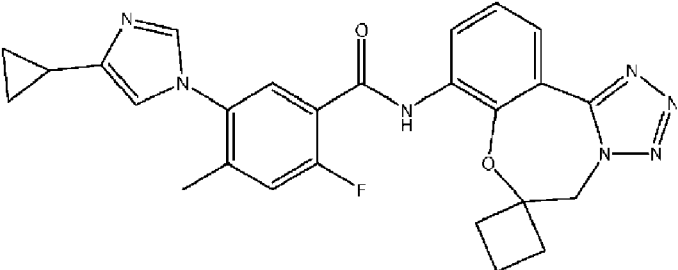
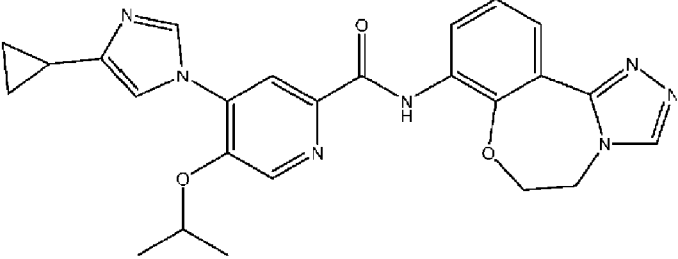
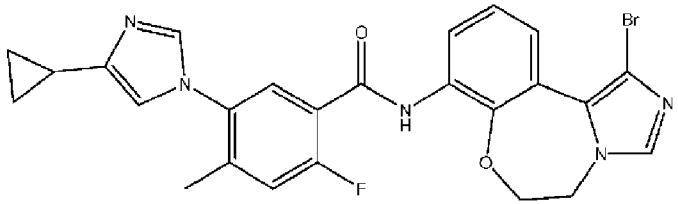
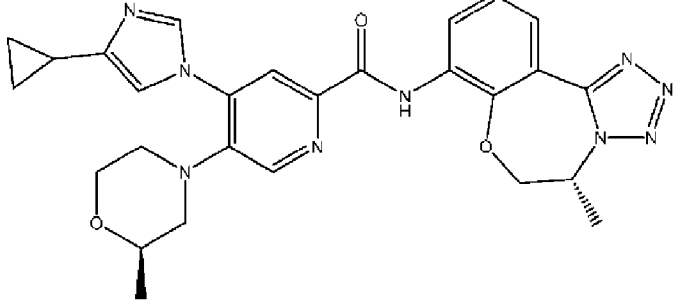
(continuación)

Ejemplo	Estructura
61	 $C_{25}H_{25}N_9O_3$
62	 $C_{26}H_{25}N_9O_3$
63	 $C_{26}H_{27}N_9O_3$
64	 $C_{26}H_{25}N_9O_3$
65	 $C_{26}H_{27}N_9O_3$

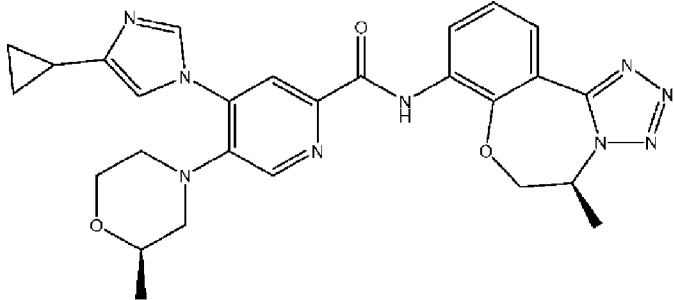
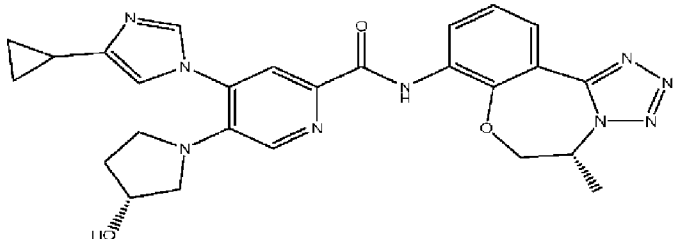
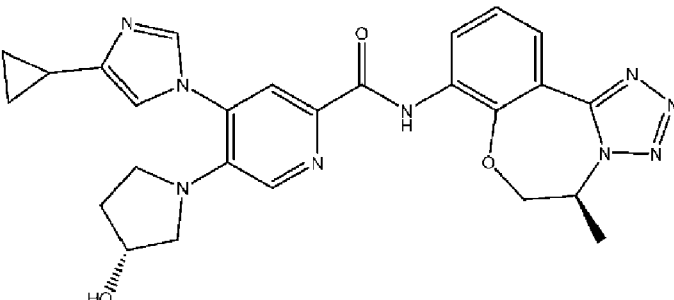
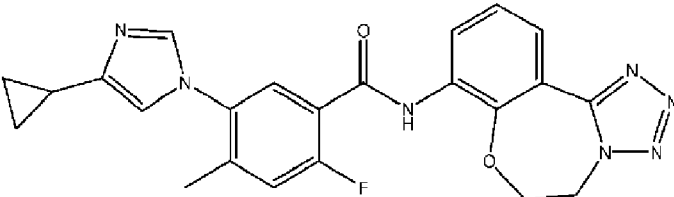
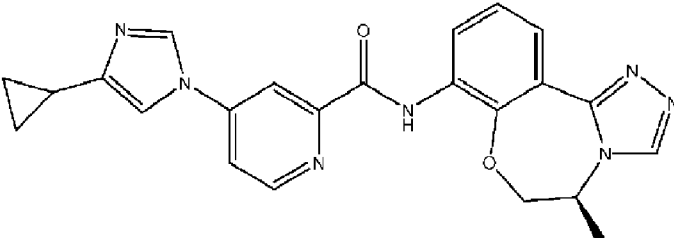
(continuación)

Ejemplo	Estructura
66	 $C_{26}H_{27}N_9O_3$
67	 $C_{25}H_{25}N_9O_3$
68	 $C_{24}H_{24}N_8O_3$
69	 $C_{25}H_{26}N_8O_3$
70	 $C_{26}H_{27}N_9O_3$

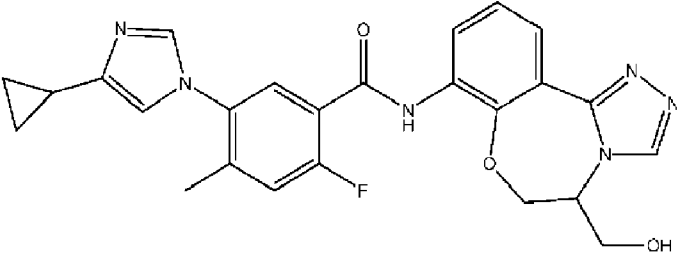
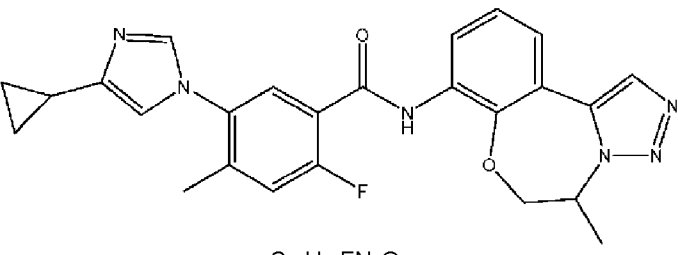
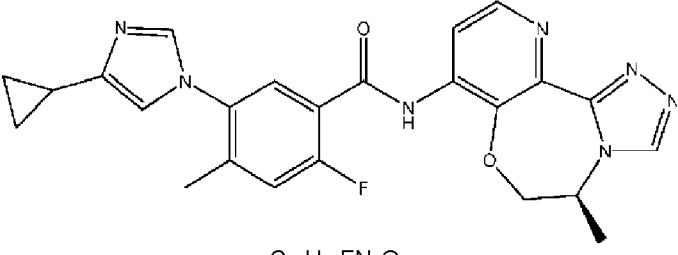
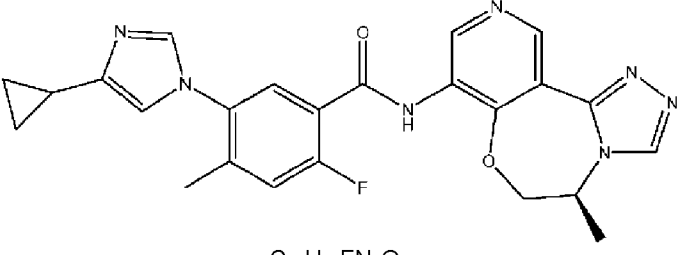
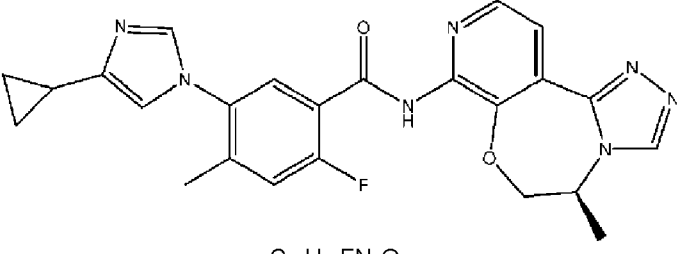
(continuación)

Ejemplo	Estructura
71	 $C_{25}H_{26}N_8O_3$
72	 $C_{26}H_{24}FN_7O_2$
73	 $C_{25}H_{25}N_7O_3$
74	 $C_{25}H_{21}BrFN_5O_2$
75	 $C_{27}H_{29}N_9O_3$

(continuación)

Ejemplo	Estructura
76	 $C_{27}H_{29}N_9O_3$
77	 $C_{26}H_{27}N_9O_3$
78	 $C_{26}H_{27}N_9O_3$
79	 $C_{23}H_{20}FN_7O_2$
80	 $C_{23}H_{21}N_7O_2$

(continuación)

Ejemplo	Estructura
81	 $C_{25}H_{23}FN_6O_3$
82	 $C_{25}H_{23}FN_6O_2$
83	 $C_{24}H_{22}FN_7O_2$
84	 $C_{24}H_{22}FN_7O_2$
85	 $C_{24}H_{22}FN_7O_2$

(continuación)

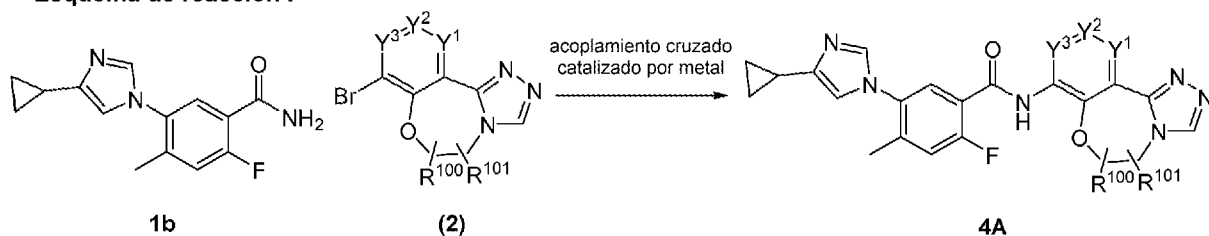
Ejemplo	Estructura
86	 $C_{25}H_{23}FN_6O_3$
87	 $C_{26}H_{24}FN_5O_2$

o un tautómero de los mismos, o un isotópómero de cada uno de los mismos, o un estereoisómero de los mencionados anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable de cada uno de los anteriores, o un solvato de cada uno de los anteriores. En algunas realizaciones, se proporcionan en el presente documento compuestos seleccionados de la

5

Métodos de síntesis

Esquema de reacción I



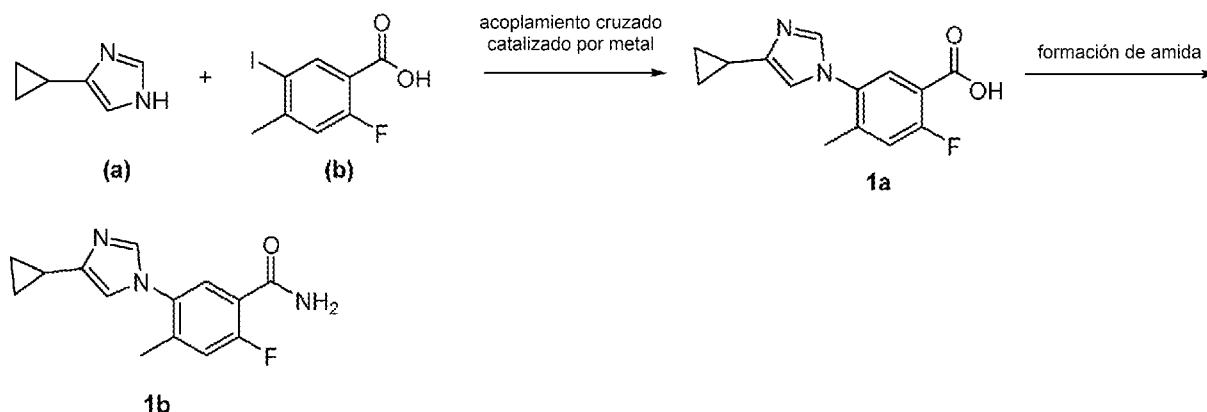
10

en donde Y^1 , Y^2 , Y^3 , R^{100} y R^{101} son como se definen en el presente documento para cualquier realización o variación del compuesto de fórmula (IA).

15

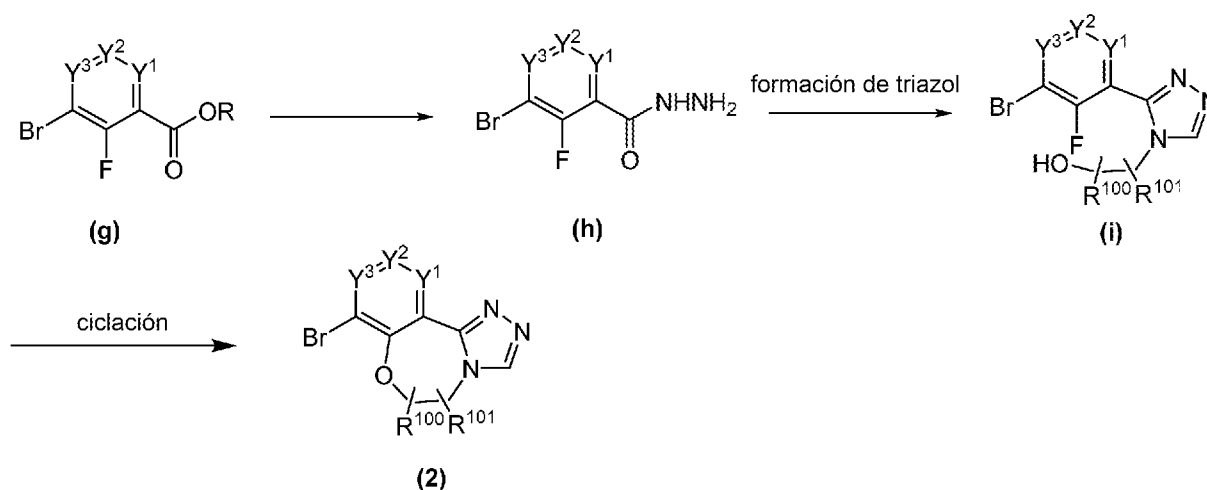
El Esquema de reacción I muestra la síntesis de compuestos de fórmula general **4A**. El acoplamiento del compuesto **1b** con compuestos de fórmula **(2)** usando un catalizador metálico, por ejemplo, un catalizador a base de paladio tal como $Pd_2(dba)_3$ con Xantphos y una base tal como t-BuOK en un disolvente aprótico tal como dioxano a temperatura elevada, proporciona compuestos de fórmula general **4A** que se pueden aislar por medios convencionales.

Esquema 1A



El Esquema 1A describe una síntesis del compuesto **1b**. El acoplamiento cruzado catalizado por metal, por ejemplo, con Cu_2O , CsCO_3 y 8-hidroxiquinolina en un disolvente tal como DMSO, de los compuestos **(a)** y **(b)** a temperatura elevada proporciona el compuesto **1a**. El tratamiento posterior de **1a** en condiciones tales como la reacción del compuesto **1a** con cloruro de tionilo seguido de amoníaco proporciona el compuesto **1b**. Los compuestos **1a** y **1b** se pueden aislar por medios convencionales.

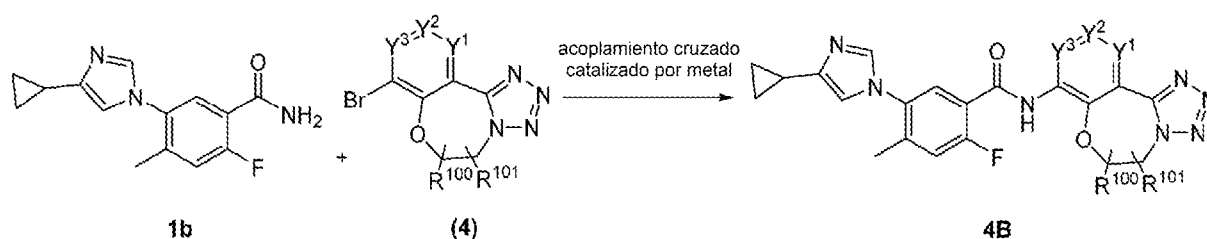
Esquema 1B



en donde Y^1 , Y^2 , Y^3 , R^{100} y R^{101} son como se definen en el presente documento para cualquier realización o variación del compuesto de fórmula (IA), y R es un grupo alquilo tal como un grupo metilo.

El Esquema 1B muestra una síntesis de compuestos de fórmula general **(2)**. Los ésteres de fórmula general **(g)** se hacen reaccionar con hidrazina en un disolvente, por ejemplo, metanol, para formar compuestos de fórmula **(h)**. La conversión posterior de los compuestos de fórmula **(g)** en triazoles de fórmula **(i)**, por ejemplo, mediante el tratamiento de **(g)** por etapas con DMF-DMA y a continuación la condensación con etilamina opcionalmente sustituida a temperatura elevada, seguida de la ciclación intramolecular de **(i)** con el tratamiento de una base tal como NaH en un disolvente inerte proporciona compuestos de fórmula **(2)** que se pueden aislar por medios convencionales.

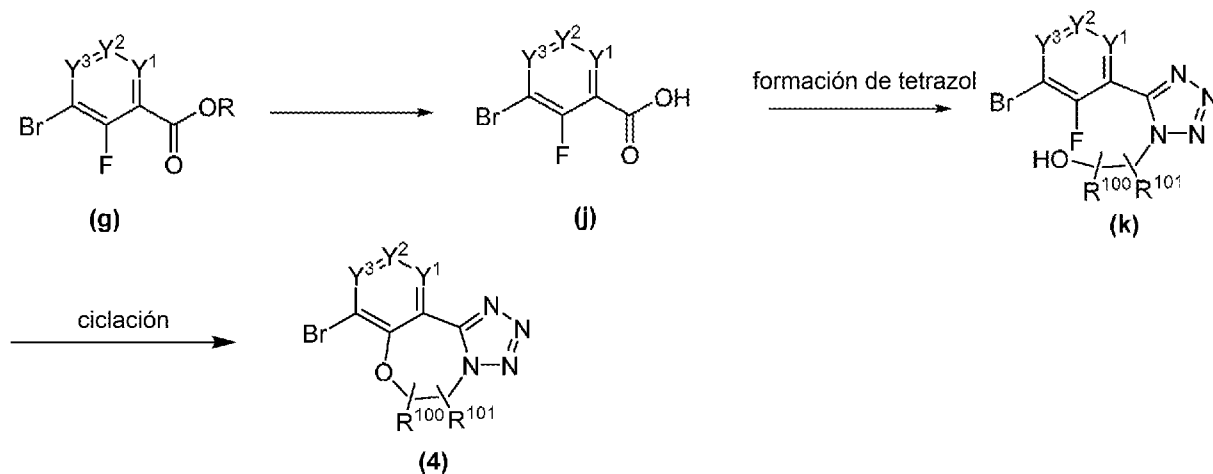
Esquema de reacción II



en donde Y^1 , Y^2 , Y^3 , R^{100} y R^{101} son como se definen en el presente documento para cualquier realización o variación del compuesto de fórmula (IA).

El Esquema de reacción II proporciona una síntesis de compuestos de fórmula general **4B**. El acoplamiento cruzado catalizado por metal del compuesto (**1b**) con compuestos de fórmula general (**4**), por ejemplo, con un catalizador a base de paladio tal como $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ con Xantphos y una base tal como t-BuOK en un disolvente aprótico tal como dioxano a temperatura elevada, proporciona compuestos de fórmula general **4B** que se pueden aislar por medios convencionales.

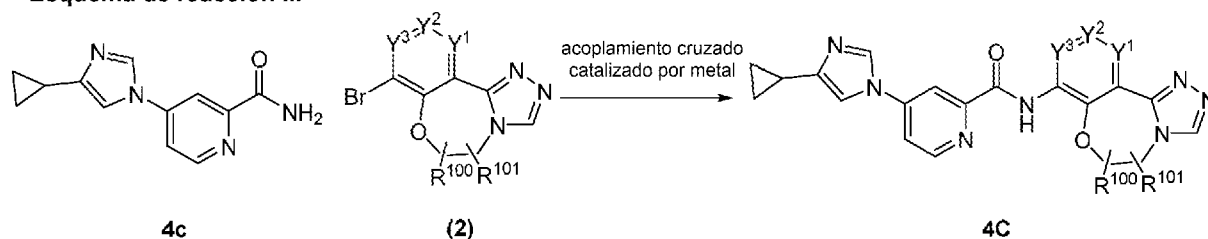
Esquema IIA



10 en donde Y^1 , Y^2 , Y^3 , R^{100} y R^{101} son como se definen en el presente documento para cualquier realización o variación del compuesto de fórmula (IA), y R es un grupo alquilo tal como un grupo metilo.

El Esquema IIA proporciona una síntesis general para compuestos de fórmula general **(4)**. Los ésteres de fórmula **(g)** se convierten en ácidos carboxílicos de fórmula **(j)**, por ejemplo, mediante hidrólisis de ésteres con una base tal como LiOH en presencia de H_2O , que, a continuación, se convierten en tetrazoles de fórmula **(k)**, por ejemplo, mediante tratamiento de **(j)** con cloruro de oxalilo con una cantidad catalítica de DMF en un disolvente inerte tal como DCM, para formar intermedios de cloruro de ácido. A continuación, los intermedios reaccionan con aminas de etilo opcionalmente sustituidas, seguido de una reacción con una azida tal como NaN_3 o TMSN_3 . La ciclación intramolecular posterior de **(k)**, por ejemplo, con una base tal como NaH en un disolvente inerte tal como THF, proporciona compuestos de fórmula **(4)** que se pueden aislar por métodos convencionales.

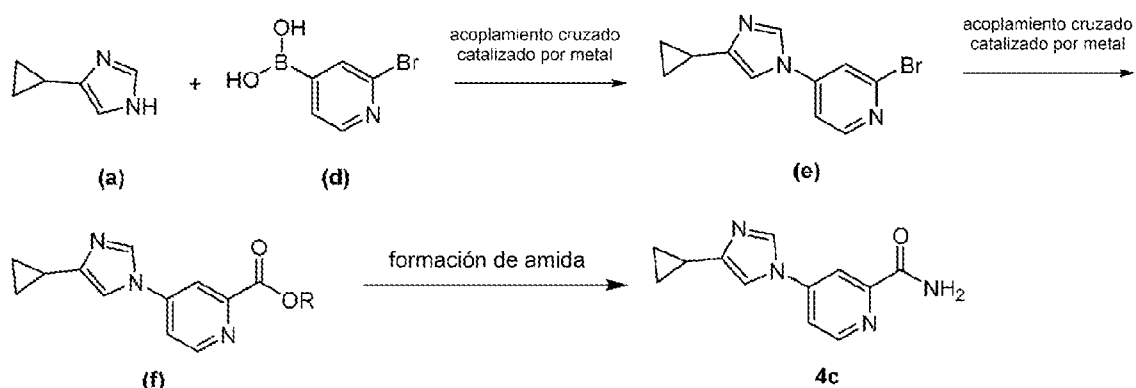
Esquema de reacción III



25 en donde Y^1 , Y^2 , Y^3 , R^{100} y R^{101} son como se definen en el presente documento para cualquier realización o variación del compuesto de fórmula (IA).

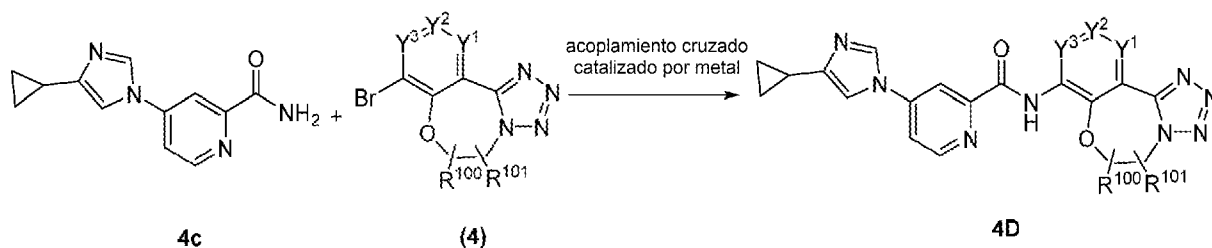
El Esquema de reacción III describe una síntesis para compuestos de fórmula general **4C**. El acoplamiento cruzado catalizado por metal, por ejemplo, con un catalizador a base de paladio tal como $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ con Xantphos y una base tal como t-BuOK en un disolvente aprótico tal como dioxano a temperatura elevada, del compuesto **4c** con haluros de fórmula **(2)** proporciona compuestos de fórmula **4C** que se pueden aislar por medios convencionales.

Esquema IIIA



El Esquema IIIA describe una síntesis del compuesto (4c). El acoplamiento cruzado catalizado por metal, por ejemplo, con Cu_2O en un disolvente tal como MeOH en una atmósfera de O_2 , de (a) y (d) proporciona el compuesto (e) que se puede aislar por métodos convencionales. Una segunda reacción de acoplamiento cruzado catalizada por metal, por ejemplo, con $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ y DPPF en MeOH con CO, convierte el compuesto (e) en el compuesto (f), que a continuación se convierte en 4c en condiciones tales como $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ en un disolvente tal como MeOH.

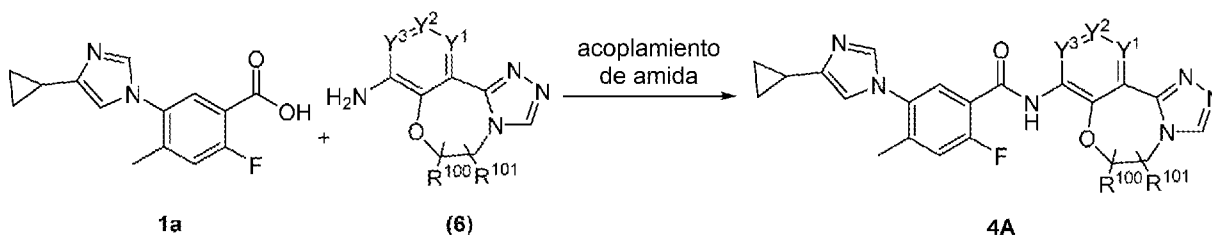
Esquema de reacción IV



en donde Y^1 , Y^2 , Y^3 , R^{100} y R^{101} son como se definen en el presente documento para cualquier realización o variación del compuesto de fórmula (IA).

El Esquema de reacción IV muestra una síntesis general para compuestos de fórmula 4D. El acoplamiento cruzado catalizado por metal, por ejemplo, con un catalizador a base de paladio tal como $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ con Xantphos y una base tal como t-BuOK en un disolvente aprótico tal como dioxano a temperatura elevada, del compuesto 4c con compuestos de fórmula (4) produce compuestos de fórmula 4D que se pueden aislar por medios convencionales.

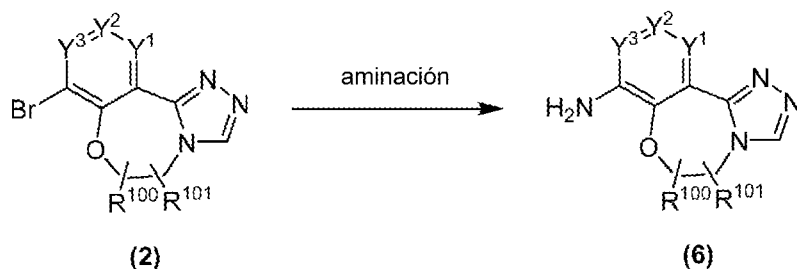
Esquema de reacción V



en donde Y^1 , Y^2 , Y^3 , R^{100} y R^{101} son como se definen en el presente documento para cualquier realización o variación del compuesto de fórmula (IA).

El Esquema de reacción V muestra una síntesis general alternativa para compuestos de fórmula 4A. El acoplamiento de amida, por ejemplo, usando reactivos de acoplamiento tales como HATU con una base tal como NMM en disolventes tales como DMF, de 1a con compuestos de fórmula (6) produce compuestos de fórmula 4A.

Esquema VA

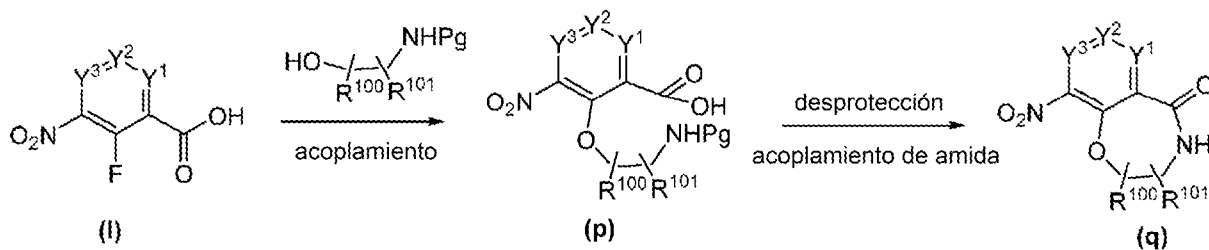


en donde Y^1 , Y^2 , Y^3 , R^{100} y R^{101} son como se definen en el presente documento para cualquier realización o variación del compuesto de fórmula (IA).

5

El Esquema VA describe una síntesis de compuestos de fórmula general (6). La aminación de compuestos de fórmula general (2), por ejemplo, con CuI, L-prolina y $NH_3 \cdot H_2O$ en un disolvente tal como DMSO a temperatura elevada, proporciona (6) que se puede aislar por medios convencionales.

Esquema VB



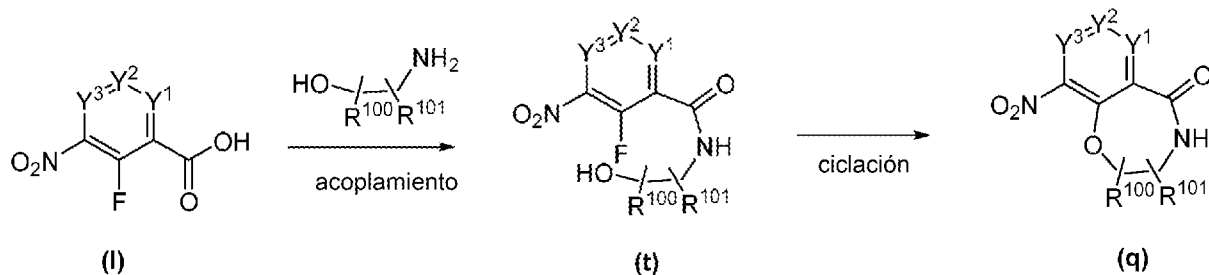
10

en donde Y^1 , Y^2 , Y^3 , R^{100} y R^{101} son como se definen en el presente documento para cualquier realización o variación del compuesto de fórmula (IA), y Pg es un grupo protector adecuado.

El Esquema VB describe una síntesis de compuestos de fórmula general (q). Los ácidos de fórmula general (l) se pueden tratar con una base tal como NaH en un disolvente aprótico tal como DME y un aminoalcohol N-prottegido opcionalmente sustituido para formar compuestos de fórmula general (p). Después de la desprotección de (p), se forma una lactama a través de la formación de un enlace amida intramolecular con reactivos de acoplamiento tales como HATU con NMM en un disolvente aprótico tal como DMF para formar compuestos de fórmula general (q).

20

Esquema VC



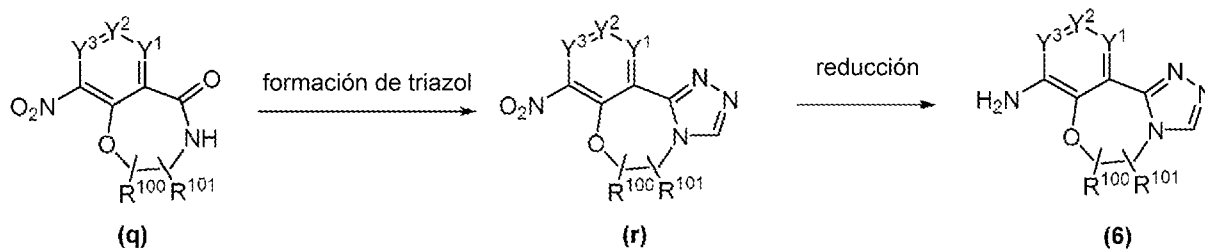
en donde Y^1 , Y^2 , Y^3 , R^{100} y R^{101} son como se definen en el presente documento para cualquier realización o variación del compuesto de fórmula (IA).

25

El Esquema VC describe una síntesis alternativa de compuestos de fórmula general (q). Los ácidos de fórmula general (l) pueden formar la amida (t) por reacción con un aminoalcohol opcionalmente sustituido en condiciones de acoplamiento, por ejemplo, con HATU y DIPEA en un disolvente aprótico tal como DMF. El alcohol resultante de fórmula general (t) puede experimentar ciclación intramolecular en presencia de una base tal como t-BuOK para formar compuestos de fórmula general (q) que se pueden aislar por medios convencionales.

30

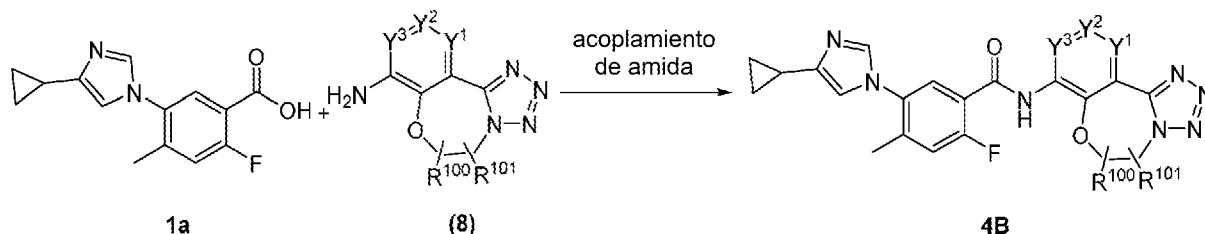
Esquema VD



en donde Y^1 , Y^2 , Y^3 , R^{100} y R^{101} son como se definen en el presente documento para cualquier realización o variación del compuesto de fórmula (IA).

El Esquema VD describe una síntesis alternativa de compuestos de fórmula general (6). Los compuestos de fórmula general (q) se pueden transformar en triazol (r) mediante activación usando reactivos tales como PCl_5 seguida de ciclación con reactivos tales como formohidrazida a temperatura elevada. La reducción de (r) con agentes reductores tales como Fe, NH_4Cl o H_2 en presencia de un catalizador tal como Pd/C proporciona compuestos de fórmula general (6) que se pueden aislar por métodos convencionales.

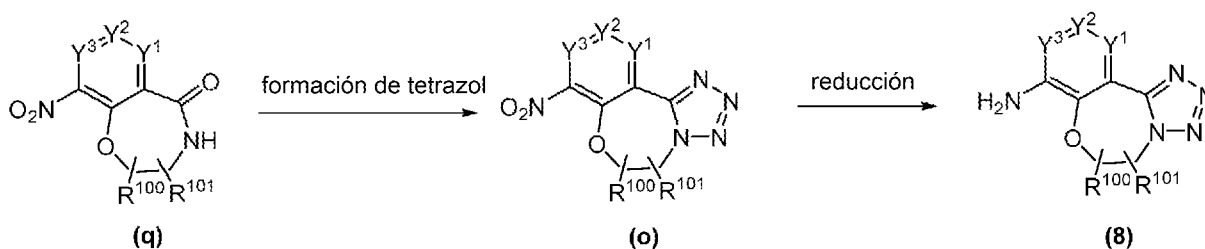
Esquema de reacción VI



en donde Y^1 , Y^2 , Y^3 , R^{100} y R^{101} son como se definen en el presente documento para cualquier realización o variación del compuesto de fórmula (IA).

El Esquema de reacción VI muestra una síntesis general alternativa para compuestos de fórmula 4B. El acoplamiento de amida, por ejemplo, usando reactivos de acoplamiento tales como HATU con una base tal como NMM en un disolvente tal como DMF, de 1a con compuestos de fórmula (8) produce compuestos de fórmula 4B.

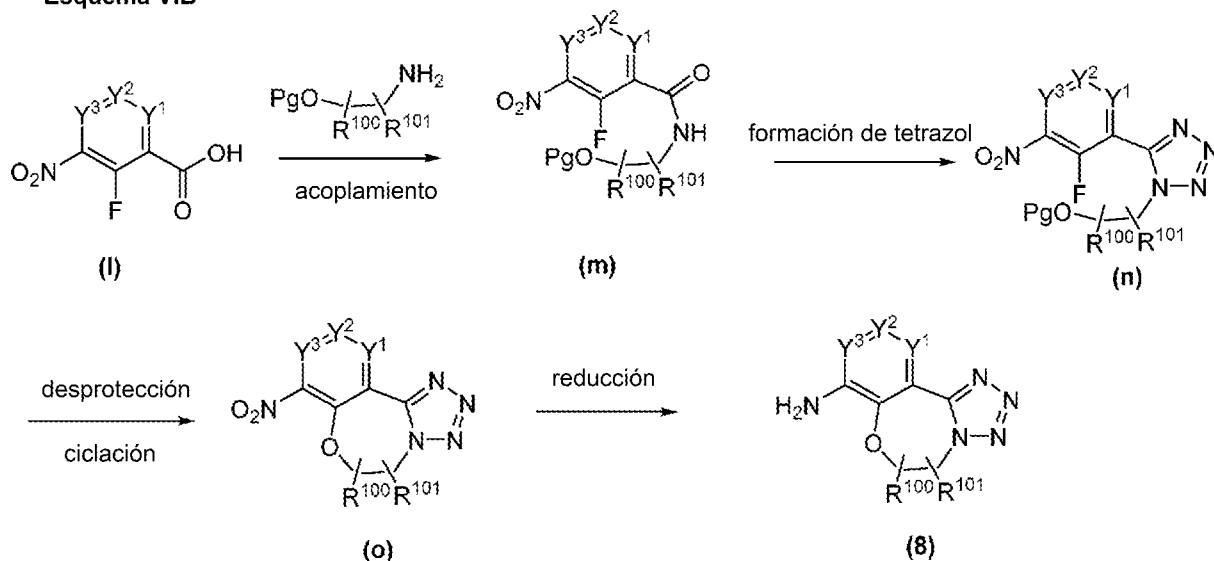
Esquema VIA



en donde Y^1 , Y^2 , Y^3 , R^{100} y R^{101} son como se definen en el presente documento para cualquier realización o variación del compuesto de fórmula (IA).

El Esquema VIA describe la síntesis de compuestos de fórmula general (8). Los compuestos de fórmula general (q) se pueden transformar en tetrazol (o) a través de la activación con reactivos tales como PCl_5 o reactivo de Lawesson seguida de ciclación con reactivos tales como NaN_3 o $TMSN_3$. La reducción de (o) con agentes reductores tales como Fe, NH_4Cl o H_2 en presencia de un catalizador tal como Pd/C proporciona compuestos de fórmula general (8) que se pueden aislar por métodos convencionales.

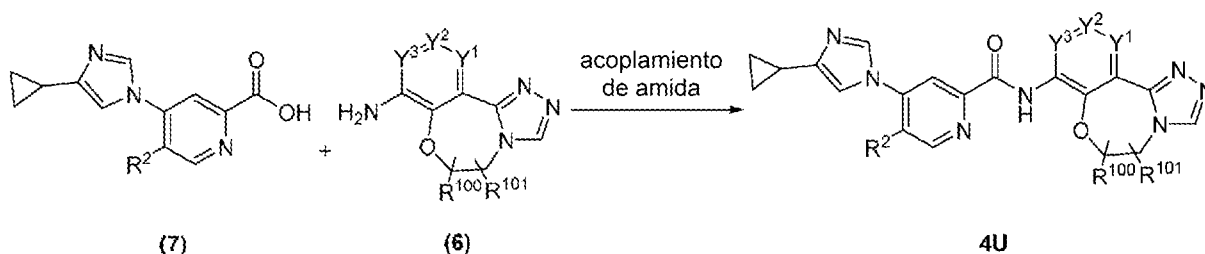
Esquema VIB



en donde Y¹, Y², Y³, R¹⁰⁰ y R¹⁰¹ son como se definen en el presente documento para cualquier realización o variación del compuesto de fórmula (IA), y Pg es un grupo protector adecuado.

El Esquema VIB muestra una síntesis alternativa de compuestos de fórmula general (8). Los ácidos de fórmula general (I) reaccionan con un aminoalcohol O-protegido opcionalmente sustituido usando reactivos de acoplamiento de amida tales como HATU con una base tal como DIPEA en un disolvente aprótico tal como DMF para proporcionar compuestos de fórmula general (m). Usando reacciones similares a las descritas anteriormente para la conversión de (q) a (o) (Esquema VIA), (m) se puede transformar en tetrazol (n). Después de la desprotección de (n), la ciclación intramolecular puede tener lugar espontáneamente o mediante el uso de una base tal como NaH o t-BuOK. Los compuestos de fórmula general (o) se pueden reducir en (8) de la misma manera que se muestra en el Esquema VIA.

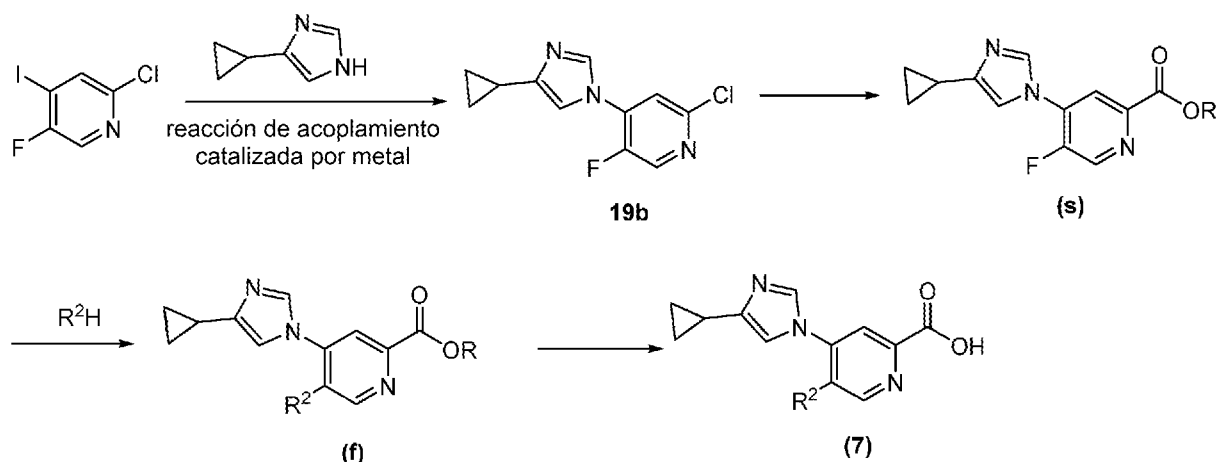
Esquema de reacción VII



en donde Y¹, Y², Y³, R², R¹⁰⁰ y R¹⁰¹ son como se definen en el presente documento para cualquier realización o variación del compuesto de fórmula (IA).

El Esquema VII muestra una síntesis de compuestos de fórmula general 4U. Los compuestos de fórmula 4U se pueden ensamblar a partir del ácido (7) y la amina (6) a través del acoplamiento de amida, por ejemplo, con HATU, NMM en DMF.

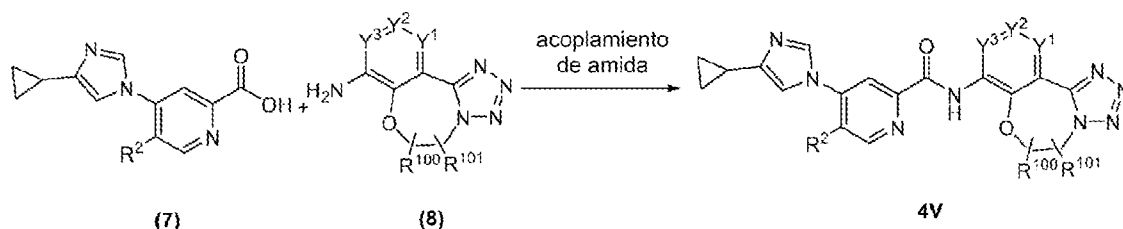
Esquema VIIA



en donde R es un grupo protector adecuado, y R^2 se define en el presente documento para cualquier realización o variación del compuesto de fórmula (IA).

El Esquema VIIA muestra una síntesis de compuestos de fórmula general **(7)**. 2-Cloro-5-fluoro-4-iodopiridina reacciona con 4-ciclopropil-1H-imidazol en condiciones de acoplamiento cruzado, por ejemplo, con Cu_2O , Cs_2CO_3 y 8-hidroxiquinolina en PEG-3350 y butironitrilo a temperatura elevada, para proporcionar **19b**. El compuesto **19b** se puede convertir en ésteres de fórmula general **(s)** usando, por ejemplo, $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ y CO a temperatura elevada. Los compuestos de fórmula general **(s)** reaccionan con R^2H , por ejemplo, aminas o alcoholes, a temperatura elevada para proporcionar **(f)**. El éster **(f)** se puede transformar en ácido **(7)** mediante reactivos tales como LiOH en presencia de H_2O .

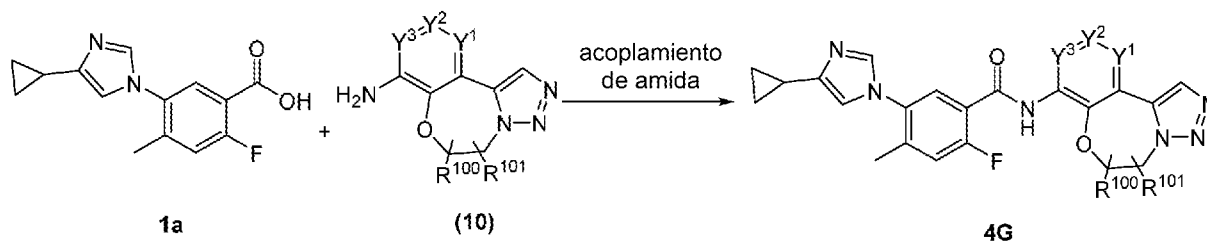
Esquema de reacción VIII



en donde Y^1 , Y^2 , Y^3 , R^2 , R^{100} y R^{101} son como se definen en el presente documento para cualquier realización o variación del compuesto de fórmula (IA).

El Esquema de reacción VIII muestra una síntesis de compuestos de fórmula general **4V**. Los compuestos de fórmula **4V** se pueden ensamblar a partir del ácido **(7)** y la amina **(8)** a través del acoplamiento de amida, por ejemplo, con HATU, NMM en DMF.

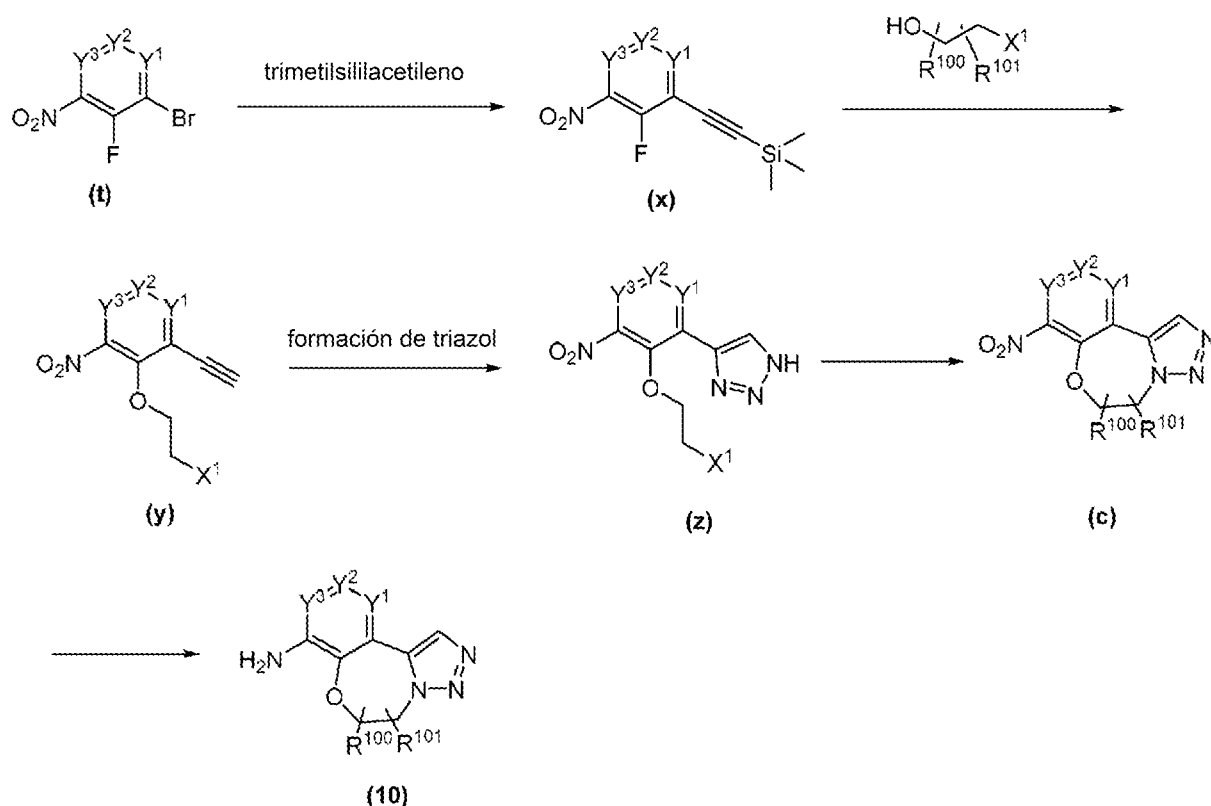
Esquema de reacción IX



en donde Y^1 , Y^2 , Y^3 , R^{100} y R^{101} son como se definen en el presente documento para cualquier realización o variación del compuesto de fórmula (IA).

El Esquema de reacción IX muestra una síntesis de compuestos de fórmula general **4G**. Los compuestos de fórmula **4G** se pueden ensamblar a partir de **1a** y la amina **(10)** a través del acoplamiento de amida, por ejemplo, con HATU, NMM en DMF.

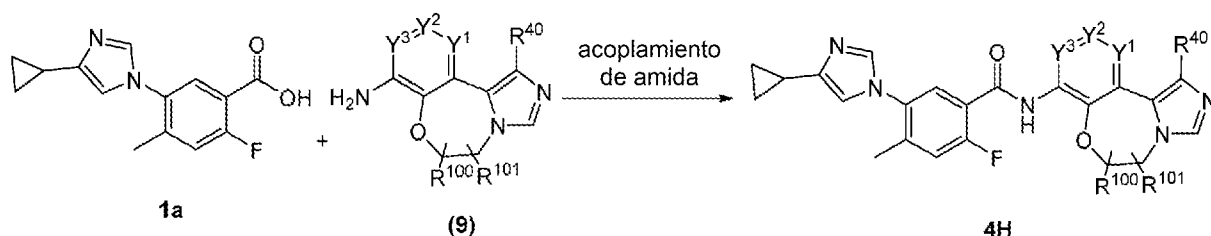
Esquema IXA



en donde Y¹, Y², Y³, R¹⁰⁰ y R¹⁰¹ son como se definen en el presente documento para cualquier realización o variación del compuesto de fórmula (IA), y X¹ es un grupo saliente adecuado.

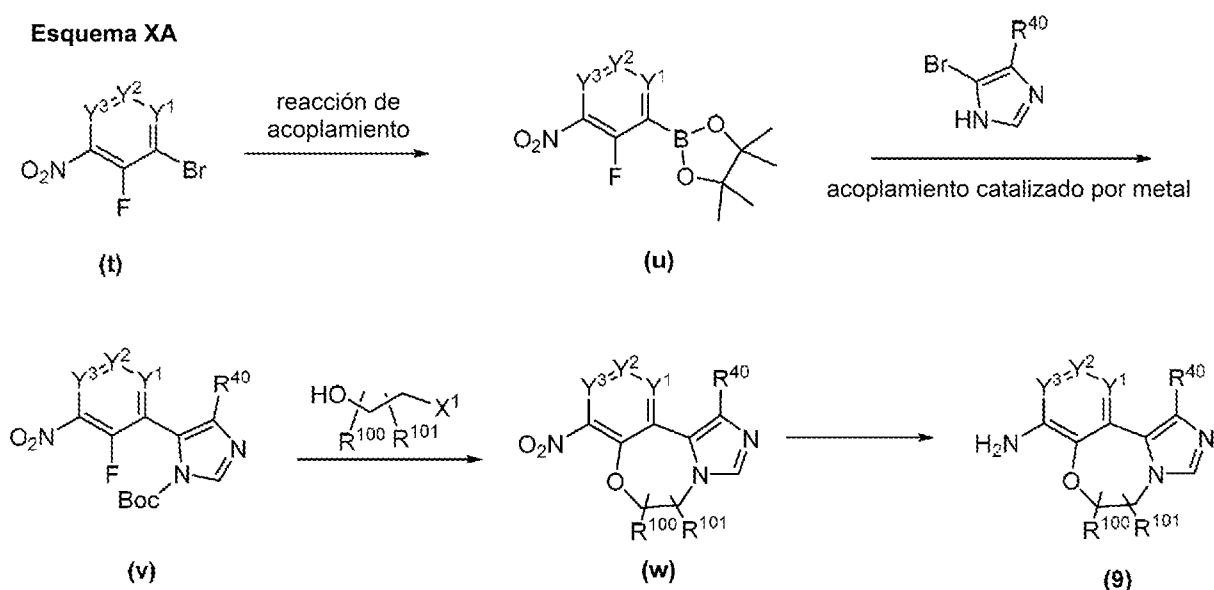
El Esquema IXA muestra una síntesis de compuestos de fórmula general (10). Los compuestos de fórmula general (t) pueden experimentar una reacción de acoplamiento con trimetilsililacetileno usando reactivos tales como Pd(PPh₃)₂Cl₂, Cul y TEA para proporcionar (x). Los compuestos de fórmula (x) pueden reaccionar con un alcohol opcionalmente sustituido para producir compuestos de fórmula general (y), seguida de la formación de triazol usando reactivos tales como Cul, TMSN₃ en disolventes tales como MeOH y DMF a temperatura elevada para elaborar triazoles de fórmula general (z), donde X¹ es un grupo saliente adecuado tal como Cl. La ciclación intramolecular de (z) en presencia de una base, por ejemplo, K₂CO₃ en un disolvente tal como DMF a temperatura elevada, proporciona compuestos de fórmula general (c), que se pueden reducir a compuestos de fórmula general (10) de una manera similar a la descrita anteriormente para (o) a (8).

Esquema de reacción X



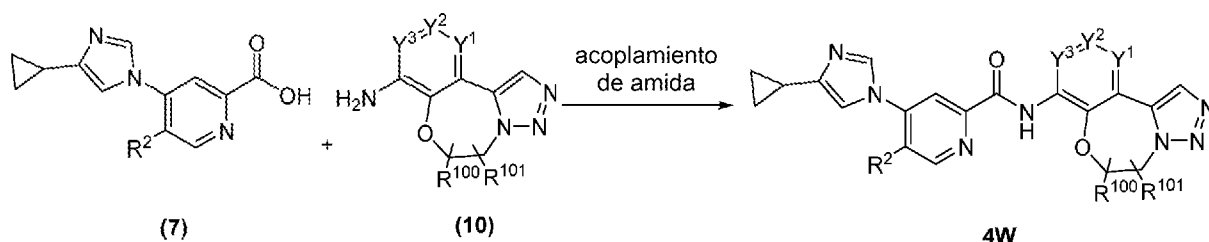
en donde Y¹, Y², Y³, R¹⁰⁰, R¹⁰¹ y R⁴⁰ son como se definen en el presente documento para cualquier realización o variación del compuesto de fórmula (IA).

El Esquema de reacción X muestra una síntesis de compuestos de fórmula general 4H. Los compuestos de fórmula 4H se pueden ensamblar a partir del ácido 1a y la amina (9) a través del acoplamiento de amida, por ejemplo, con HATU, NMM en DMF.

Esquema XA

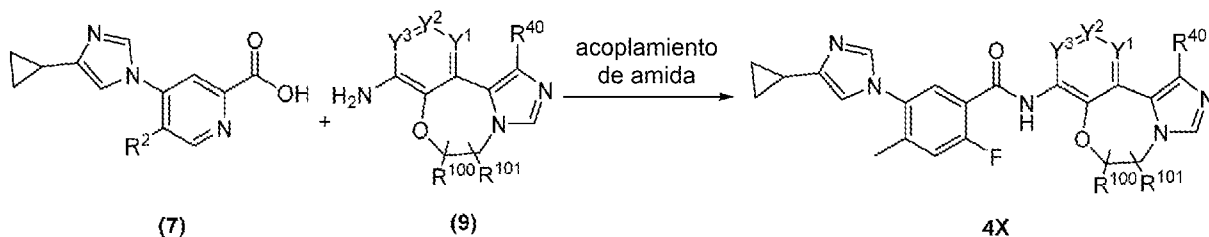
en donde Y^1 , Y^2 , Y^3 , R^{40} , R^{100} y R^{101} son como se definen en el presente documento para cualquier realización o variación del compuesto de fórmula (IA).

El Esquema XA muestra una síntesis de compuestos de fórmula general (9). Los compuestos de fórmula general (t) se pueden acoplar con 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano usando reactivos tales como Pd(dppf)Cl_2 y KOAc a temperatura elevada para proporcionar compuestos de fórmula general (u), que a continuación se pueden acoplar con imidazoles opcionalmente sustituidos en presencia de Boc_2O y reactivos tales como $\text{Pd(dppf)Cl}_2\text{CH}_2\text{Cl}_2$ y KOAc para proporcionar compuestos de fórmula general (v). Los compuestos de fórmula general (v) pueden reaccionar con un alcohol opcionalmente sustituido en presencia de una base tal como NaH para proporcionar compuestos de fórmula general (w). Los compuestos de fórmula (w) se pueden reducir en compuestos de fórmula general (9) de una manera similar a la descrita anteriormente para (c) en (8).

Esquema de reacción XI

en donde Y^1 , Y^2 , Y^3 , R^2 , R^{100} y R^{101} son como se definen en el presente documento para cualquier realización o variación del compuesto de fórmula (IA).

El Esquema de reacción XI muestra una síntesis de compuestos de fórmula general 4W. Los compuestos de fórmula 4W se pueden ensamblar a partir del ácido (7) y la amina (10) a través del acoplamiento de amida, por ejemplo, con HATU, NMM en DMF.

Esquema de reacción XII

en donde Y^1 , Y^2 , Y^3 , R^2 , R^{40} , R^{100} y R^{101} son como se definen en el presente documento para cualquier realización o

variación del compuesto de fórmula (IA).

El Esquema de reacción XII muestra una síntesis de compuestos de fórmula general **4X**. Los compuestos de fórmula **4X** se pueden ensamblar a partir del ácido (**7**) y la amina (**9**) a través del acoplamiento de amida, por ejemplo, con HATU, NMM en DMF.

La síntesis de determinados compuestos proporcionados en el presente documento se ha ilustrado de manera esquemática anteriormente y se proporciona en la sección de Ejemplos a continuación. La síntesis de otros compuestos proporcionados en el presente documento será evidente para el experto en la técnica basándose en la guía proporcionada en el presente documento y basándose en métodos sintéticos bien conocidos por el experto en la técnica.

Cuando se desea obtener un enantiómero particular de un compuesto, esto se puede lograr a partir de una mezcla correspondiente de enantiómeros usando cualquier procedimiento convencional adecuado para separar o resolver enantiómeros. Por lo tanto, por ejemplo, los derivados diastereoméricos pueden producirse por reacción de una mezcla de enantiómeros, por ejemplo, un racemato, y un compuesto quiral apropiado. A continuación, los diastereómeros pueden separarse por cualquier medio conveniente, por ejemplo, por cristalización, y puede recuperarse el enantiómero deseado. En otro proceso de resolución, un racemato puede separarse usando cromatografía líquida de alto rendimiento quiral. Como alternativa, si se desea, puede obtenerse un enantiómero particular usando un intermedio quiral apropiado en uno de los procesos descritos.

También pueden usarse cromatografía, recristalización y otros procedimientos de separación convencionales con intermedios o productos finales cuando se desea obtener un isómero particular de un compuesto o purificar de otro modo un producto de una reacción.

También se contemplan solvatos y/o polimorfos de un compuesto proporcionado en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los solvatos contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas de un disolvente y a menudo se forman durante el proceso de cristalización. Los hidratos se forman cuando el disolvente es agua o se forman alcoholatos cuando el disolvente es alcohol. Los polimorfos incluyen las diferentes disposiciones de empaquetamiento cristalino de la misma composición elemental de un compuesto. Normalmente, los polimorfos tienen diferentes patrones de difracción de rayos X, espectros infrarrojos, puntos de fusión, densidad, dureza, forma cristalina, propiedades ópticas y eléctricas, estabilidad y/o solubilidad. Diversos factores, tales como el disolvente de cristalización, la velocidad de cristalización y la temperatura de conservación pueden provocar que predomine una sola forma cristalina.

Se entiende que el proceso sintético divulgado aquí puede modificarse para llegar a diversos compuestos de la invención mediante la selección de reactivos y materiales de partida apropiados. También se entiende que cuando se requiere la protección de determinados grupos activos o incompatibles (por ejemplo, una amina o un ácido carboxílico), las fórmulas en, por ejemplo, el uno o más esquemas proporcionados aquí pretenden incluir e incluyen compuestos donde dichos grupos activos o incompatibles están en formas protegidas apropiadas. Para una descripción general de grupos protectores y su uso, véase P.G.M. Wuts y T.W. Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis* 4.^a edición, Wiley-Interscience, Nueva York, 2006.

Esta divulgación también incluye todas las sales, tales como sales farmacéuticamente aceptables, de los compuestos a los que se hace referencia en el presente documento. Esta divulgación también incluye cualquiera o todas las formas estereoquímicas, incluyendo cualquier forma enantiomérica o diastereomérica, y cualquier tautómero u otras formas, tales como N-óxidos, solvatos, profármacos o isotopómeros, de los compuestos descritos. Sin embargo, los profármacos y los N-óxidos no forman parte de la invención. A menos que la estereoquímica se indique explícitamente en una estructura química o un nombre, la estructura o el nombre pretenden abarcar todos los estereoisómeros posibles de un compuesto representado. Además, cuando se representa una forma estereoquímica específica, se entiende que la invención también abarca otras formas estereoquímicas. La invención también abarca todas las formas de los compuestos, tales como las formas cristalinas o no cristalinas de los compuestos. También se prevén composiciones que comprenden un compuesto de la invención, tal como una composición de un compuesto sustancialmente puro, incluyendo una forma estereoquímica específica del mismo. Las composiciones que comprenden una mezcla de compuestos de la invención en cualquier relación también se abarcan por la invención, incluyendo mezclas de dos o más formas estereoquímicas de un compuesto de la invención en cualquier relación, de modo que se abarcan mezclas racémicas, no racémicas, enantioenriquecidas y escalémicas de un compuesto.

En las descripciones del presente documento, se entiende que cada descripción, variación, realización o aspecto de un resto se puede combinar con cada descripción, variación, realización o aspecto de otros restos, de la misma manera que si todas y cada una de las combinaciones de descripciones se enumeraran de manera específica e individual. Por ejemplo, cada descripción, variación, realización o aspecto proporcionado en el presente documento con respecto a R¹ de fórmula (IA) puede combinarse con cada descripción, variación, realización o aspecto del anillo A, el anillo B, L¹, L², R², R³, R⁴, R¹¹, R¹², R⁴⁰, R¹⁰⁰, R¹⁰¹, R²⁰⁰, R²⁰¹, R²⁰², X¹, X² y/o X³, de la misma manera que si todas y cada una de las combinaciones se enumeraran de manera específica e individual. También se entiende que todas las descripciones, variaciones, realizaciones o aspectos de fórmula (IA), cuando corresponda, se aplican igualmente a

otras fórmulas detalladas en el presente documento, y se describen por igual, de la misma manera que si todas y cada una de las descripciones, variaciones, realizaciones o aspectos se enumeraran por separado e individualmente para todas las fórmulas. Por ejemplo, todas las descripciones, variaciones, realizaciones o aspectos de fórmula (IA), cuando corresponda, se aplican igualmente a cualquiera de las fórmulas (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IG), (IH), (2A), (2B), (2C), (2D), (2E), (2F), (2G), (2H), (3A), (3B), (3C), (3D), (3E), (3F), (3G), (3H), (3I), (3J), (3K), (3L), (3M), (3N), (3O), (3P), (3Q), (3R), (4A), (4B), (4C), (4D), (4E), (4F), (4G), (4H), (4I), (4J), (4K), (4L), (4M), (4N), (4O), (4P), (4Q), (4R), (4S), (4T), (4U), (5A), (5B), (5C), (5D), (5E), (5F), (5G), (5H), (5I), (5J), (5K), (5L), (5M), (5N), (5O), (5P), (5Q), (5R), (5S) y (5T) que se detallan en el presente documento y se describen por igual, de la misma manera que si todas y cada una de las descripciones, variación, realizaciones o aspectos se enumeraran por separado e individualmente para todas las fórmulas.

Composiciones y formulaciones farmacéuticas

Las composiciones farmacéuticas de cualquiera de los compuestos detallados en el presente documento se abarcan por esta invención. Por lo tanto, la invención incluye composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable. En un aspecto, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de adición de ácido, tal como una sal formada con un ácido inorgánico u orgánico. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden adoptar una forma adecuada para administración oral, bucal, parenteral, nasal, tópica o rectal o una forma adecuada para administración por inhalación.

Un compuesto como se detalla en el presente documento puede, en un aspecto, estar en forma purificada y las composiciones que comprenden un compuesto en formas purificadas se detallan en el presente documento. Se proporcionan composiciones que comprenden un compuesto como se detalla en el presente documento o una sal del mismo, tales como composiciones de compuestos sustancialmente puros. En algunas realizaciones, una composición que contiene un compuesto como se detalla en el presente documento o una sal del mismo está en forma sustancialmente pura. En una variación, "sustancialmente puro" significa una composición que no contiene más del 35 % de impureza, en donde la impureza representa un compuesto distinto del compuesto que comprende la mayor parte de la composición o una sal de la misma. Por ejemplo, una composición de un compuesto sustancialmente puro seleccionado de un compuesto de la Tabla 1 (A, B, etc.) se refiere a una composición que no contiene más del 35 % de impureza, en donde la impureza representa un compuesto distinto del compuesto o una sal del mismo. En una variación, se proporciona una composición de un compuesto sustancialmente puro o una sal del mismo en donde la composición no contiene más del 25 % de impureza. En otra variación, se proporciona una composición de un compuesto sustancialmente puro o una sal del mismo en donde la composición contiene o no contiene más del 20 % de impureza. En otra variación más, se proporciona una composición de un compuesto sustancialmente puro o una sal del mismo en donde la composición contiene o no contiene más del 10 % de impureza. En una variación adicional, se proporciona una composición de un compuesto sustancialmente puro o una sal del mismo en donde la composición contiene o no contiene más del 5 % de impureza. En otra variación, se proporciona una composición de un compuesto sustancialmente puro o una sal del mismo en donde la composición contiene o no contiene más del 3 % de impureza. En otra variación más, se proporciona una composición de un compuesto sustancialmente puro o una sal del mismo en donde la composición contiene o no contiene más del 1 % de impureza. En una variación adicional, se proporciona una composición de un compuesto sustancialmente puro o una sal del mismo en donde la composición contiene o no contiene más del 0,5 % de impureza. Aún en otras variaciones, una composición de compuesto sustancialmente puro significa que la composición no contiene más del 15 % o preferentemente no más del 10 % o más preferentemente no más del 5 % o incluso más preferentemente no más del 3 % y mucho más preferentemente no más del 1 % de impureza, impureza que puede ser el compuesto en una forma estereoquímica diferente. Por ejemplo, y sin limitación, una composición de compuesto sustancialmente puro (S) significa que la composición no contiene más del 15 % o no más del 10 % o no más del 5 % o no más del 3 % o no más del 1 % de la forma (R) del compuesto.

En una variación, los compuestos en el presente documento son compuestos sintéticos preparados para administración a un individuo tal como un ser humano. En otra variación, se proporcionan composiciones que contienen un compuesto en forma sustancialmente pura. En otra variación, la invención abarca composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto detallado en el presente documento y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable. En otra variación, se proporcionan métodos para administrar un compuesto. Las formas purificadas, las composiciones farmacéuticas y los métodos de administración de los compuestos son adecuados para cualquier compuesto o forma del mismo detallados en el presente documento.

El compuesto puede formularse para cualquier vía de suministro disponible, incluyendo una forma de suministro oral, mucosa (por ejemplo, nasal, sublingual, vaginal, bucal o rectal), parenteral (por ejemplo, intramuscular, subcutánea o intravenosa), tópica o transdérmica. Un compuesto puede formularse con portadores adecuados para proporcionar formas de suministro que incluyen, pero sin limitación, comprimidos, comprimidos oblongos, cápsulas (tales como cápsulas de gelatina dura o cápsulas de gelatina elástica blanda), obleas, trociscos, pastillas para chupar, gomas, dispersiones, supositorios, ungüentos, cataplasmas (emplastos), pastas, polvos, apósitos, cremas, soluciones, parches, aerosoles (por ejemplo, aerosoles nasales o inhaladores), geles, suspensiones (por ejemplo, suspensiones líquidas acuosas o no acuosas, emulsiones de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite), soluciones y elixires.

Uno o varios compuestos descritos en el presente documento se pueden usar en la preparación de una formulación, tal como una formulación farmacéutica, combinando el compuesto o compuestos como principio activo con un portador farmacéuticamente aceptable, tal como los mencionados anteriormente. Dependiendo de la forma terapéutica del sistema (por ejemplo, parche transdérmico frente a comprimido oral), el portador puede estar en diversas formas. Además, las formulaciones farmacéuticas pueden contener conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes rehumectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, ajustadores y sales para el ajuste de la presión osmótica, tampones, agentes de recubrimiento o antioxidantes. Las formulaciones que comprenden el compuesto también pueden contener otras sustancias que tienen propiedades terapéuticas valiosas. Las formulaciones farmacéuticas pueden prepararse mediante métodos farmacéuticos conocidos. Se pueden encontrar formulaciones adecuadas, *por ejemplo*, en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott Williams & Wilkins, 21.^a ed. (2005).

Los compuestos como se describen en el presente documento pueden administrarse a individuos (por ejemplo, un ser humano) en forma de composiciones orales generalmente aceptadas, tales como comprimidos, comprimidos recubiertos y cápsulas de gel en una cubierta dura o blanda, emulsiones o suspensiones. Los ejemplos de portadores, que pueden usarse para la preparación de dichas composiciones, son lactosa, almidón de maíz o sus derivados, talco, estearato o sus sales, *etc.* Los vehículos aceptables para cápsulas de gel con cubierta blanda son, por ejemplo, aceites vegetales, cera, grasas, polioles semisólidos y líquidos, *etc.* Además, las formulaciones farmacéuticas pueden contener conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes rehumectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, ajustadores y sales para el ajuste de la presión osmótica, tampones, agentes de recubrimiento o antioxidantes.

Cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento puede formularse en un comprimido en cualquier forma farmacéutica descrita.

También se describen composiciones que comprenden un compuesto proporcionado en el presente documento. En una variación, la composición comprende un compuesto y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable. En otra variación, se proporciona una composición de compuesto sustancialmente puro.

Métodos de uso/tratamiento

El compuesto de acuerdo con la fórmula (IA) para su uso en el tratamiento de un trastorno, que está mediado por ASK1, seleccionado de ENA, nefropatía diabética o HAP.

Los compuestos y composiciones que se detallan en el presente documento, tal como una composición farmacéutica que contiene un compuesto de cualquier fórmula proporcionada en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable, pueden usarse en métodos de administración y tratamiento como se proporciona en el presente documento. Los compuestos y composiciones también pueden usarse en métodos *in vitro*, tales como métodos *in vitro* para administrar un compuesto o composición a células con fines de cribado y/o para realizar ensayos de control de calidad.

En el presente documento se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula (IA) para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno en un individuo que lo necesite, que comprende administrar un compuesto descrito en el presente documento o cualquier realización, variación o aspecto del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o la composición se administra al individuo de acuerdo con una dosis y/o método de administración descrito en el presente documento.

Los compuestos y composiciones que se detallan en el presente documento pueden inhibir la actividad de ASK1. Por ejemplo, los compuestos de la divulgación se pueden usar para inhibir la actividad de ASK1 en una célula o en un individuo o paciente que lo necesite administrando una cantidad eficaz de un compuesto de la divulgación a la célula, individuo o paciente.

En algunas realizaciones, se proporciona en el presente documento el compuesto de acuerdo con la fórmula (IA) para su uso en el tratamiento de una afección mediada por la actividad de ASK1 que comprende administrar a un mamífero que necesita tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (IA) o cualquier variación del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, la afección mediada por la actividad de ASK1 es una enfermedad o trastorno neurodegenerativo, cardiovascular, inflamatorio, autoinmunitario o metabólico. En algunas realizaciones, la afección mediada por la actividad de ASK1 es una enfermedad cardiorrenal tal como una nefropatía, nefropatía diabética, nefropatía crónica, enfermedad fibrótica, fibrosis pulmonar, fibrosis renal, enfermedad respiratoria, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), lesión pulmonar aguda, hepatopatía aguda o hepatopatía crónica.

En algunas realizaciones, se proporciona en el presente documento un compuesto de acuerdo con la fórmula (IA) para su uso en el tratamiento de una hepatopatía, que comprende administrar a un mamífero que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (IA) o cualquier variación del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, la hepatopatía es una hepatopatía crónica. En algunas realizaciones, la hepatopatía

es esteatohepatitis no alcohólica (ENA). En algunas realizaciones, se proporciona en el presente documento un método para tratar la esteatohepatitis no alcohólica (ENA), que comprende administrar a un mamífero que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (IA) o cualquier variación del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto, se proporciona en el presente documento un compuesto de acuerdo con la fórmula (IA) para su uso en el retraso de la aparición y/o el desarrollo de una hepatopatía en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o composición proporcionados en el presente documento. En una variación, se proporciona en el presente documento un compuesto de acuerdo con la fórmula (IA) para su uso en el retraso de la aparición y/o el desarrollo de una hepatopatía crónica en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o composición proporcionados en el presente documento. En una variación, se proporciona en el presente documento un compuesto de acuerdo con la fórmula (IA) para su uso en el retraso de la aparición y/o el desarrollo de ENA en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o composición proporcionados en el presente documento.

En un aspecto, se proporciona en el presente documento un compuesto de fórmula (IA) o cualquier variación del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia. En algunas realizaciones, se proporciona en el presente documento un compuesto de fórmula (IA) o cualquier variación del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una hepatopatía. En algunas realizaciones, se proporciona un compuesto de fórmula (IA) o cualquier variación del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de ENA.

En otra realización, se proporciona en el presente documento un compuesto de fórmula (IA) o cualquier variación del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la hepatopatía. En algunas realizaciones, el medicamento es para el tratamiento de ENA.

En algunas realizaciones, el individuo o paciente es un mamífero. En algunas realizaciones, el paciente es un primate, perro, gato, conejo o roedor. En algunas realizaciones, el paciente es un primate. En algunas realizaciones, el paciente es un ser humano. En algunas realizaciones, el ser humano tiene al menos aproximadamente o tiene aproximadamente cualquiera de 18, 21, 30, 50, 60, 65, 70, 75, 80 u 85 años de edad. En algunas realizaciones, el ser humano es un niño. En algunas realizaciones, el ser humano tiene menos de aproximadamente o tiene aproximadamente cualquiera de 21, 18, 15, 10, 5, 4, 3, 2 o 1 años de edad. En algunas realizaciones, el paciente tiene una afección subyacente, tal como obesidad, diabetes o síndrome metabólico, que está asociada con una mayor probabilidad de desarrollar la enfermedad, tal como NASH.

a. Dosificación y método de administración

La dosis de un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, administrada a un individuo (tal como un ser humano) puede variar con el compuesto particular o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el método de administración y la enfermedad particular, tal como el tipo y la fase de ENA, que se está tratando. En algunas realizaciones, la cantidad del compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es una cantidad terapéuticamente eficaz.

Los compuestos proporcionados en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, pueden administrarse a un paciente por diversas vías, incluyendo, por ejemplo, intravenosa, intramuscular, subcutánea, oral y transdérmica.

La cantidad eficaz del compuesto puede ser, en un aspecto, una dosis de entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 100 mg/kg. Las cantidades o dosis eficaces de los compuestos de la presente divulgación pueden determinarse mediante métodos rutinarios, tales como modelado, escalada de dosis o ensayos clínicos, teniendo en cuenta factores de rutina, por ejemplo, el modo o vía de administración o suministro del fármaco, la farmacocinética del agente, la gravedad y el curso de la enfermedad a tratar, el estado de salud del sujeto, la condición y el peso del sujeto. Una dosis de ejemplo está en el intervalo de aproximadamente 0,7 mg a 7 g al día, o aproximadamente 7 mg a 350 mg al día, o aproximadamente 350 mg a 1,75 g al día, o aproximadamente 1,75 a 7 g al día.

Cualquiera de los métodos proporcionados en el presente documento puede comprender, en un aspecto, la administración a un individuo de una composición farmacéutica que contiene una cantidad eficaz de un compuesto proporcionado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Un compuesto o composición proporcionados en el presente documento pueden administrarse a un individuo de acuerdo con una pauta posológica eficaz durante un período de tiempo o duración deseados, tal como al menos aproximadamente un mes, al menos aproximadamente 2 meses, al menos aproximadamente 3 meses, al menos

aproximadamente 6 meses, o al menos aproximadamente 12 meses o más, que en algunas variaciones pueden ser durante la duración de la vida del individuo. En una variación, el compuesto se administra en un programa diario o intermitente. El compuesto se puede administrar a un individuo de forma continua (por ejemplo, al menos una vez al día) durante un período de tiempo. La frecuencia de dosificación también puede ser inferior a una vez al día, por ejemplo, aproximadamente una dosificación una vez a la semana. La frecuencia de dosificación puede ser más de una vez al día, por ejemplo, dos veces o tres veces al día. La frecuencia de dosificación también puede ser intermitente, incluyendo un "descanso farmacológico" (por ejemplo, una dosificación diaria durante 7 días seguida de ninguna dosis durante 7 días, repetida durante cualquier período de tiempo de 14 días, tal como aproximadamente 2 meses, aproximadamente 4 meses, aproximadamente 6 meses o más). Cualquiera de las frecuencias de dosificación puede emplear cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento junto con cualquiera de las dosificaciones descritas en el presente documento.

b. Artículos de fabricación y kits

La presente divulgación proporciona además artículos de fabricación que comprenden un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una composición descrita en el presente documento, o una o más dosis unitarias descritas en el presente documento en un envase adecuado. En determinadas realizaciones, el artículo de fabricación es para su uso en cualquiera de los métodos descritos en el presente documento. Se conoce en la técnica un envase adecuado e incluye, por ejemplo, viales, recipientes, ampollas, frascos, tarros, envases flexibles y similares. Un artículo de fabricación puede además esterilizarse y/o sellarse.

La presente divulgación proporciona además kits para realizar los métodos de la presente divulgación, que comprenden uno o más compuestos descritos en el presente documento o una composición que comprende un compuesto descrito en el presente documento. Los kits pueden emplear cualquiera de los compuestos divulgados en el presente documento. En una variación, el kit emplea un compuesto descrito en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los kits pueden usarse para uno cualquiera o más de los usos descritos en el presente documento y, por consiguiente, pueden contener instrucciones para el tratamiento de cualquier enfermedad o descrita en el presente documento, por ejemplo, para el tratamiento de ENA.

Los kits comprenden generalmente un envase adecuado. Los kits pueden comprender uno o más recipientes que comprenden cualquier compuesto descrito en el presente documento. Cada componente (si hay más de un componente) se puede envasar en recipientes separados o se pueden combinar algunos componentes en un recipiente cuando la reactividad cruzada y la vida útil lo permitan.

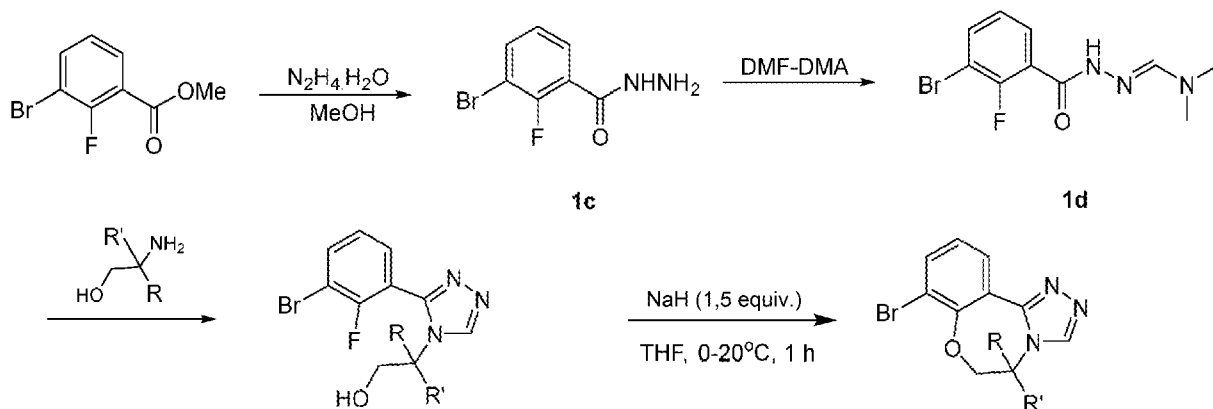
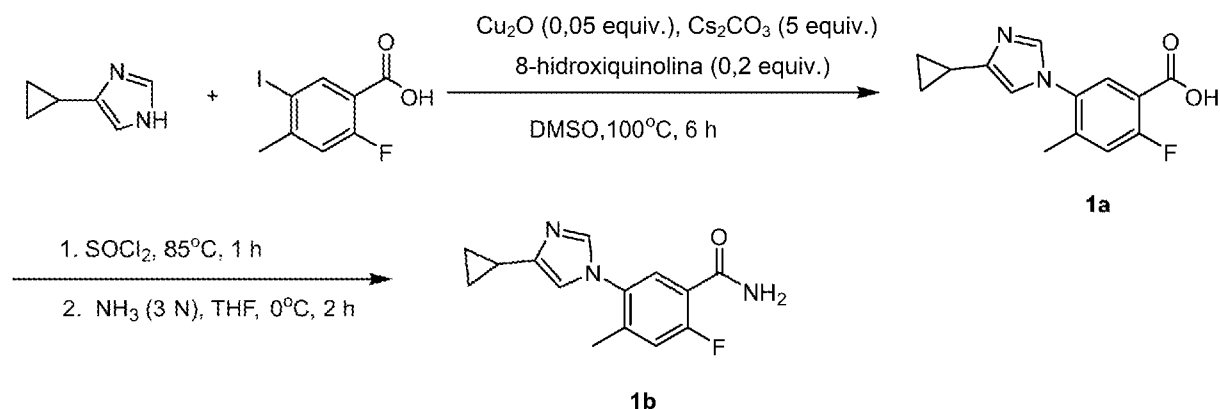
Los kits pueden estar en formas farmacéuticas unitarias, envases a granel (por ejemplo, envases multidosis) o dosis subunitarias. Por ejemplo, se pueden proporcionar kits que contengan dosis suficientes de un compuesto que se divulga en el presente documento y/o un compuesto farmacéuticamente activo adicional útil para una enfermedad detallada en el presente documento para proporcionar un tratamiento eficaz de un individuo durante un período prolongado, tal como cualquiera de una semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 6 semanas, 8 semanas, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses o más. Los kits también pueden incluir múltiples dosis unitarias de los compuestos e instrucciones de uso y envasarse en cantidades suficientes para su almacenamiento y uso en farmacias (por ejemplo, farmacias de hospital y farmacias de formulación de compuestos).

Los kits pueden incluir opcionalmente un conjunto de instrucciones, generalmente instrucciones escritas, aunque también son aceptables medios de almacenamiento electrónicos (por ejemplo, disquete magnético o disco óptico) que contengan instrucciones, relacionadas con el uso de uno o más componentes de los métodos de la presente divulgación. Las instrucciones incluidas con el kit generalmente incluyen información sobre los componentes y su administración a un individuo.

Ejemplos

Ejemplo S1

(R)-5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-2-fluoro-4-metil-N-(5-metil-5,6-dihidrobencof[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazepin-8-il)benzamida (**Ejemplo 1**), (S)-5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-2-fluoro-4-metil-N-(5-metil-5,6-dihidrobencof[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazepin-8-il)benzamida (**Ejemplo 2**), 5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5,6-dihidrobencof[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazepin-8-il)-2-fluoro-4-metilbenzamida (**Ejemplo 7**), (R)-5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5-ciclopropil-5,6-dihidrobencof[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazepin-8-il)-2-fluoro-4-metilbenzamida (**Ejemplo 8**), 5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5,5-dimetil-5,6-dihidrobencof[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazepin-8-il)-2-fluoro-4-metilbenzamida (**Ejemplo 9**) y 5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-2-fluoro-4-metil-N-(6H-espiro[benzof[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazepin-5,1'-ciclopropan]-8-il)benzamida (**Ejemplo 10**) se sintetizaron de acuerdo con los esquemas proporcionados a continuación.



1e, R = H, R' =

9e, R = R' = Me

1f, 2f, 7f, 8f, 9f, 10f, 15f, 16f

2e, R = H, R' =

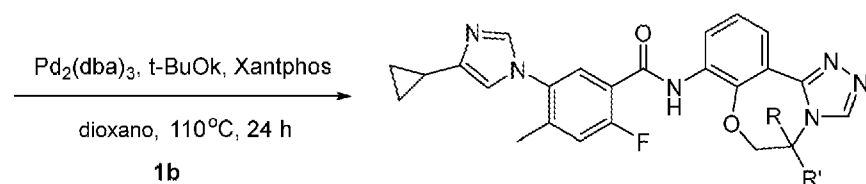
10e, R, R' =

7e, R = R' = H

15e, R = H, R' = OTBDPS

8e, R = H, R' =

16e, R = H, R' =



Ejemplo 1, R = H, R' =

Ejemplo 8, R = H, R' =

Ejemplo 2, R = H, R' =

Ejemplo 9, R = R' = Me

Ejemplo 7, R = R' = H

Ejemplo 10, R, R' =

5 Procedimiento general:

Síntesis de (1a). A una mezcla de 4-ciclopropil-1H-imidazol (4 g, 37 mmol) y ácido 2-fluoro-5-yodo-4-metil-benzoico (1 equiv.) en DMSO (200 ml) se le añadieron en una porción Cu₂O (0,05 equiv.), Cs₂CO₃ (5 equiv.) y 8-hidroxiquinolina (0,2 equiv.) a 20 °C en una atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 20 °C durante 5 min, a continuación se calentó a 100 °C y se agitó durante 6 horas. El análisis por LC-MS mostró un pico principal con la MS deseada. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (SiO₂, EtOAc: MeOH: AcOH = 1:0:0 a 5:1:0,005) para dar ácido 5-(4-ciclopropilimidazol-1-il)-2-fluoro-4-metil-benzoico (**1a**). La masa de MS calculada para [M+1]⁺ (C₁₄H₁₃FN₂O₂) requiere *m/z* 261,1, LCMS encontrada *m/z* 261,1; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-

d6) δ 13,47 (s a, 1H), 8,03-6,96 (m, 4H), 2,20 (s, 3H), 1,94-1,77 (m, 1H), 0,80 (s a, 2H), 0,70 (s a, 2H).

Síntesis de (1b). Se añadió ácido 5-(4-ciclopropilimidazol-1-il)-2-fluoro-4-metil-benzoico (**1a**) (0,2 g, 768,45 μ mol) en SOCl_2 (2 ml) a 20 °C y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 hora. El análisis por TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla se concentró al vacío para dar cloruro de 5-(4-ciclopropilimidazol-1-il)-2-fluoro-4-metil-benzoílo y, a continuación, se disolvió en DCM y se enfrió a 0 °C en una atmósfera de N_2 . A la mezcla anterior se le añadió una solución de NH_3/THF (4 M). La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min, a continuación se calentó a 20 °C y se agitó durante 2 horas más. El análisis por LC-MS mostró un pico principal con la MS deseada detectada. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , éter de petróleo: acetato de etilo: $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ = 1:2:0 a 0:1:0,005) para dar 5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-2-fluoro-4-metilbenzamida (**1b**). La masa de MS calculada para $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{FN}_3\text{O}$) requiere m/z 260,1, LCMS encontrada m/z 259,1; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,78-7,61 (m, 3H), 7,52 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 7,16 (s a, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,84 (s a, 1H), 0,79 (d a, J = 5,7 Hz, 2H), 0,69 (s a, 2H).

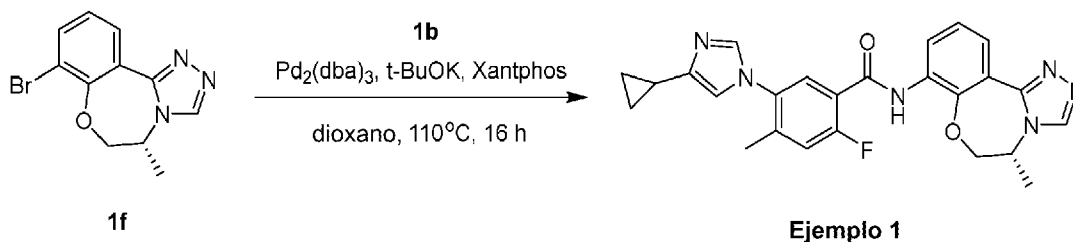
Síntesis de (1c). A una solución de 3-bromo-2-fluorobenzoato de metilo (2 g, 8,6 mmol) en MeOH (50 ml) se le añadió $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (3 equiv.) a 20 °C. A continuación, la mezcla se agitó a 40 °C durante 4 h, y un sólido de color blanco precipitó de la mezcla de reacción. El análisis por TLC (éter de petróleo: acetato de etilo = 1:1, R_f = 0,07) mostró que el material de partida se había consumido completamente y que se había formado una nueva mancha con mayor polaridad. La mezcla de reacción se concentró para dar un sólido. El sólido se trituró con EtOH (20 ml) y se filtró; la torta de filtro se concentró para dar 3-bromo-2-fluorobenzohidrazida (**1c**) que se usó directamente en la siguiente etapa.

Síntesis de (1d). A una solución de 3-bromo-2-fluorobenzohidrazida (**1c**) (0,5 g, 2,15 mmol) en CH_3CN (10 ml) se le añadió DMF-DMA (4 equiv.) a 15 °C. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 4 h. El análisis por LCMS mostró un pico principal con la MS deseada. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con EtOH (20 ml) y se filtró. La torta de filtro se recogió para dar (E)-N'-(3-bromo-2-fluorobenzil)-N, N-dimetilformohidrazonamida (**1d**).

Síntesis de (e). A una solución de (E)-N'-(3-bromo-2-fluorobenzil)-N, N-dimetilformohidrazonamida (**1d**) (0,2 g, 0,69 mmol) y RNH_2 (5 equiv.) en CH_3CN (5 ml) se le añadió AcOH (2 equiv.) a 15 °C. La mezcla se calentó a 100 °C durante 3 h. El análisis por LCMS mostró un pico con la MS deseada detectada. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó por TLC prep. (diclorometano: metanol = 0,5) para dar **e**.

Síntesis de (f). Una solución de **e** (0,28 mmol) en THF (20 ml) se enfrió a 0 °C, a continuación, a la mezcla se le añadió NaH (1,2 equiv.) a 0 °C. A continuación, la mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h. El análisis por LCMS mostró un pico principal con la MS deseada detectada. La mezcla de reacción se inactivó con una solución sat. de cloruro de amonio (5 ml) y agua (20 ml), se concentró para eliminar la mayor parte del THF, y a continuación se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por TLC prep. (diclorometano: metanol = 0,5) para dar **f**.

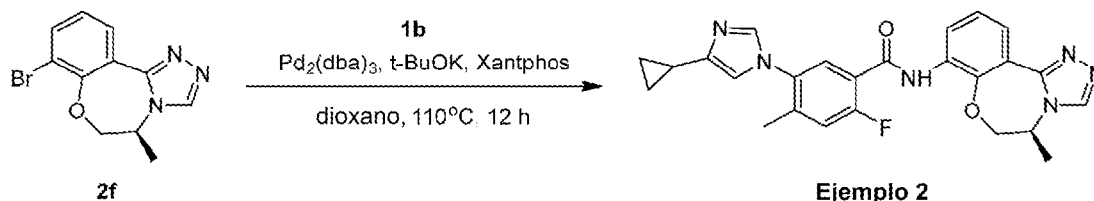
Síntesis de (R)-5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-2-fluoro-4-metil-N-(5-metil-5,6-dihidrobencof[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazepin-8-il)benzamida (Ejemplo 1).



A una mezcla de (R)-8-bromo-5-metil-5,6-dihidrobencof[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazepina (**1f**) (70 mg, 249,89 μ mol) y 5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-2-fluoro-4-metilbenzamida (**1b**) (84,23 mg, 324,86 μ mol) en dioxano (20 ml) se le añadieron $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (45,77 mg, 49,98 μ mol), Xantphos (43,38 mg, 74,97 μ mol) y t-BuOK (56,08 mg, 499,79 μ mol) en una atmósfera de N_2 . La mezcla se desgasificó, se purgó con N_2 durante 3 veces y se agitó a 110 °C durante 16 h. El análisis por LCMS mostró que **1f** se había consumido completamente y se detectó la masa deseada. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC prep. (condición neutra) para dar el **Ejemplo 1**. La masa de MS calculada para $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{FN}_6\text{O}_2$) requiere m/z 459,2, LCMS encontrada m/z 459,1; ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 9,40 (d a, J = 15,5 Hz, 1H), 8,64 (d a, J = 8,4 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,11 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,19 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,79 (d a, J = 4,4 Hz, 1H), 4,66-4,58 (m, 1H), 4,46 (d a, J = 12,2 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,99-1,89 (m, 1H), 1,70 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,98-0,89 (m, 2H), 0,86 (d a, J = 2,9 Hz, 2H).

Síntesis de (S)-5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-2-fluoro-4-metil-N-(5-metil-5,6-

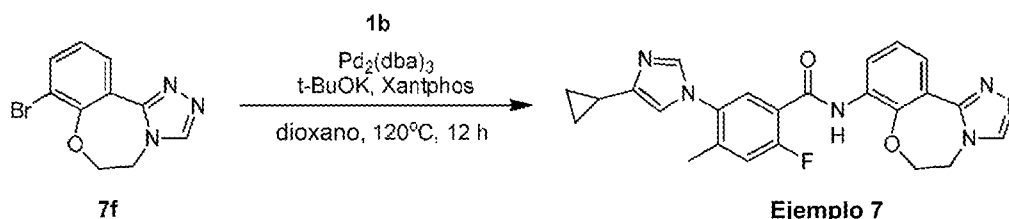
dihidrobenzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazepin-8-il)benzamida (Ejemplo 2).



5 A una solución de (S)-8-bromo-5-metil-5,6-dihidrobenzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazepina (**2f**) (60 mg, 214,19 μmol) y 5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-2-fluoro-4-metilbenzamida (**1b**) (66,64 mg, 257,03 μmol , 1,2 equiv.) en dioxano (20 ml) se le añadieron $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (39,23 mg, 42,84 μmol), Xantphos (37,18 mg, 64,26 μmol) y t-BuOK (48,07 mg, 428,39 μmol) en una atmósfera de nitrógeno. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 12 h. El análisis por LCMS mostró un pico con la MS deseada detectada. La mezcla de reacción se diluyó con metanol (30 ml) y se filtró, el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (columna: Agela Durashell C18 150 x 25 5 μ ; fase móvil: [agua (NH_4HCO_3 10 mM)-ACN]; % de B: 25 %-55 %, 10 min) para dar el

10 **Ejemplo 2**. La masa de MS calculada para $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{FN}_6\text{O}_2$) requiere m/z 459,2, LCMS encontrada m/z 459,1; ^1H RMN (400 MHz, $\text{ClO}_2\text{FORMO}-d$) δ = 9,39 (d a, J = 15,9 Hz, 1H), 8,63 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,44 (dd, J = 1,2, 8,3 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,09 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,26-7,23 (m, 1H), 7,18 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,85-4,72 (m, 1H), 4,67-4,55 (m, 1H), 4,44 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,97-1,86 (m, 1H), 1,69 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,95-0,88 (m, 2H), 0,87-0,80 (m, 2H).

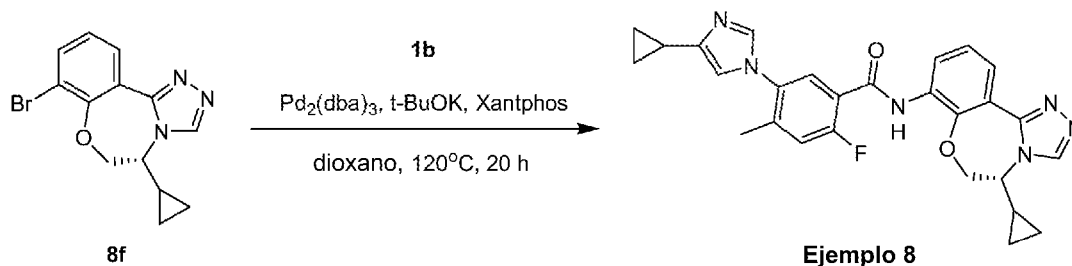
Síntesis de 5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5,6-dihidrobenzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazepin-8-il)-2-fluoro-4-metilbenzamida (Ejemplo 7).



A una solución de 5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-2-fluoro-4-metilbenzamida (**1b**) (9,74 mg, 37,58 μmol) y 8-bromo-5,6-dihidrobenzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazepina (**7f**) (10 mg, 37,58 μmol) en dioxano (10 ml) se le añadieron Xantphos (4,35 mg, 7,52 μmol), t-BuOK (8,43 mg, 75,16 μmol) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (3,44 mg, 3,76 μmol) en una atmósfera de nitrógeno, la mezcla se agitó a 120 °C durante 12 h. El análisis por LCMS mostró un pico con la MS deseada detectada. La mezcla de reacción se inactivó con agua (10 ml) y se extrajo con DCM (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se combinaron, se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (columna: YMC-Actus Triart C18 100 x 30 mm x 5 μ ; fase móvil: [agua (NH_4HCO_3 10 mM)-ACN]; % de B: 20 %-55 %, 12 min) para dar el

25 **Ejemplo 7**. La masa de MS calculada para $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{FN}_6\text{O}_2$) requiere m/z 445,2, LCMS encontrada m/z 445,1; ^1H RMN ($\text{ClO}_2\text{FORMO}-d$, 400 MHz): δ (ppm) 9,37 (d a, J = 16,1 Hz, 1H), 8,62 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,39-8,47 (m, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,08 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,22-7,25 (m, 1H), 7,17 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,61-4,71 (m, 2H), 4,55 (d a, J = 3,7 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,82-2,03 (m, 1H), 0,87-0,93 (m, 2H), 0,80-0,86 (m, 2H).

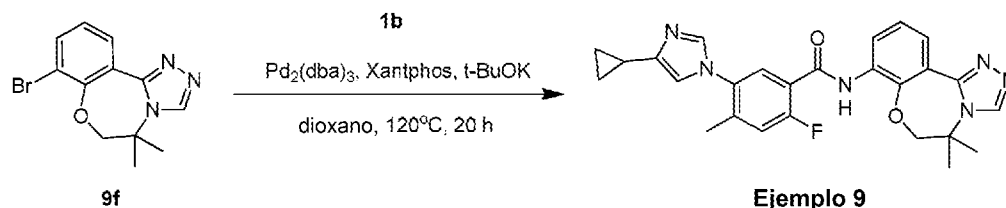
Síntesis de (R)-5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5-ciclopropil-5,6-dihidrobenzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazepin-8-il)-2-fluoro-4-metilbenzamida (Ejemplo 8).



(R)-8-Bromo-5-ciclopropil-5,6-dihidrobenzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazepina (**8f**) (0,015 g, 48,99 μmol), 5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-2-fluoro-4-metilbenzamida (**1b**) (12,70 mg, 48,99 μmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (4,49 mg, 4,90 μmol), Xantphos (4,25 mg, 7,35 μmol) y t-BuOK (11,00 mg, 97,99 μmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se desgasificaron 3 veces a 20 °C, se calentaron a 120 °C y se agitaron durante 20 h en una atmósfera de N_2 . El análisis por LCMS mostró un

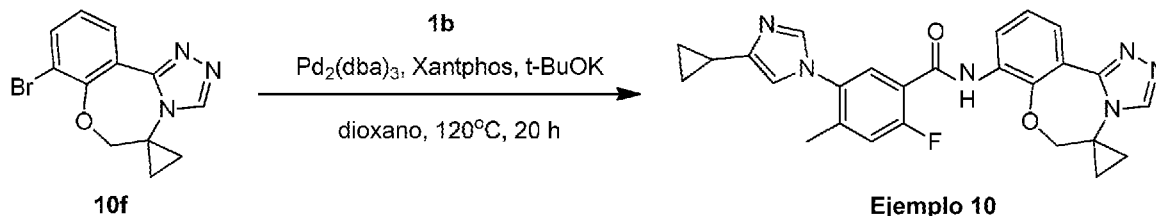
nuevo pico con la MS deseada. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite y el lecho de Celite se lavó con MeOH (20 ml). El filtrado se recogió y se concentró para dar un residuo, que se purificó mediante HPLC prep. (columna: Nano-Micro UniSil 5-100 C18 ULTRA 100 x 250 mm 5 μ m; fase móvil: [agua (TFA al 0,1 %)-ACN]; % de B: 15 %-45 %, 11 min) y se liofilizó para proporcionar el **Ejemplo 8**. La masa de MS calculada para $[M+H]^+$ ($C_{27}H_{25}FN_6O_2$) requiere m/z 485,2, LCMS encontrada m/z 485,1; ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ = 9,11 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 9,01-8,86 (m, 1H), 8,42 (d a, J = 7,5 Hz, 1H), 8,29-8,20 (m, 1H), 8,09 (d a, J = 6,6 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,51 (d a, J = 11,7 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 4,81 (dd, J = 4,9, 13,2 Hz, 1H), 4,54 (d a, J = 12,8 Hz, 1H), 4,07-3,98 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,13-2,00 (m, 1H), 1,44-1,30 (m, 1H), 1,20-1,10 (m, 2H), 0,95-0,88 (m, 2H), 0,85-0,77 (m, 3H), 0,66 (s a, 1H).

Síntesis de 5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5,5-dimetil-5,6-dihidrobencof[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazepin-8-il)-2-fluoro-4-metilbenzamida (Ejemplo 9).



8-Bromo-5,5-dimetil-5,6-dihidrobencof[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazepina (**9f**) (0,02 g, 67,99 μ mol), 5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-2-fluoro-4-metilbenzamida (**1b**) (17,63 mg, 67,99 μ mol), $Pd_2(dba)_3$ (6,23 mg, 6,80 μ mol), Xantphos (5,90 mg, 10,20 μ mol) y t-BuOK (15,26 mg, 135,99 μ mol) en 1,4-dioxano (10 ml) se desgasificaron 3 veces a 20 °C y se calentaron a 120 °C durante 20 h en una atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite y el lecho de Celite se lavó con MeOH (20 ml), el filtrado se recogió y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (columna: YMC-Actus Triart C18 100 x 30 mm x 5 μ m; fase móvil: [agua (NH_4HCO_3 10 mM)-ACN]; % de B: 35 %-55 %, 12 min) y se liofilizó para dar el **Ejemplo 9**. La masa de MS calculada para $[M+H]^+$ ($C_{26}H_{25}FN_6O_2$) requiere m/z 473,2, LCMS encontrada m/z 473,2; ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ = 8,91 (s, 1H), 8,36 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,38 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 7,25 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 4,43 (s, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,98-1,85 (m, 1H), 1,73 (s, 6H), 0,93-0,86 (m, 2H), 0,80-0,71 (m, 2H).

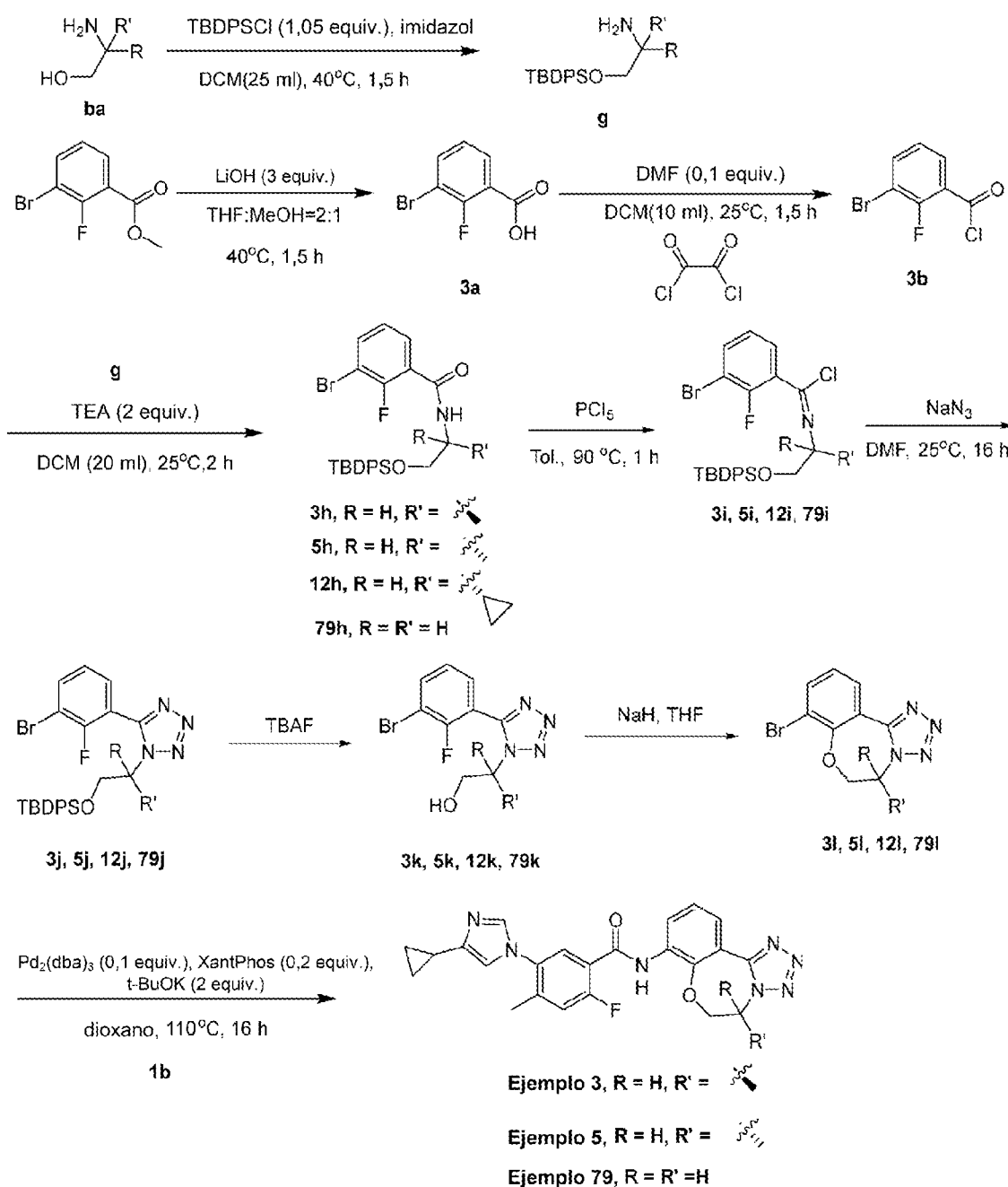
Síntesis de 5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-2-fluoro-4-metil-N-(6H-espiro[benzof[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazepin-5,1'-ciclopropan]-8-il)benzamida (Ejemplo 10).



8-Bromo-6H-espiro[benzof[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazepin-5,1'-ciclopropano] (**10f**) (0,01 g, 34,23 μ mol), 5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-2-fluoro-4-metilbenzamida (**1b**) (8,88 mg, 34,23 μ mol), $Pd_2(dba)_3$ (3,13 mg, 3,42 μ mol), Xantphos (2,97 mg, 5,13 μ mol) y t-BuOK (7,68 mg, 68,46 μ mol) en 1,4-dioxano (5 ml) se desgasificaron 3 veces a 20 °C, a continuación se calentó a 120 °C y se agitó durante 20 h en una atmósfera de N_2 . El análisis por LCMS indicó un pico principal con la MS deseada detectada. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite y el lecho de Celite se lavó con MeOH (10 ml). El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (columna: Waters Xbridge 150 x 25 5 μ m; fase móvil: [agua (NH_3H_2O al 0,04 % + NH_4HCO_3 10 mM)-ACN]; % de B: 25 %-45 %, 10 min) y se liofilizó para dar el **Ejemplo 10**. La masa de MS calculada para $[M+H]^+$ ($C_{26}H_{23}FN_6O_2$) requiere m/z 471,2, LCMS encontrada m/z 471,2; ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 9,34 (d a, J = 14,9 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,27-7,12 (m, 2H), 6,80 (s, 1H), 4,45 (s, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,92 (s, 1H), 1,50-1,44 (m, 2H), 1,39-1,34 (m, 2H), 0,94-0,87 (m, 2H), 0,87-0,82 (m, 2H).

Ejemplo S2

(S)-5-(4-Ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-2-fluoro-4-metil-N-(5-metil-5,6-dihidrobencof[tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-il)benzamida (**Ejemplo 3**), (R)-5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-2-fluoro-4-metil-N-(5-metil-5,6-dihidrobencof[tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-il)benzamida (**Ejemplo 5**) y (R)-5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5-ciclopropil-5,6-dihidrobencof[tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-il)-2-fluoro-4-metilbenzamida (**Ejemplo 12**) y 5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5,6-dihidrobencof[tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-il)-2-fluoro-4-metilbenzamida (**Ejemplo 79**) se sintetizaron de acuerdo con los esquemas proporcionados a continuación.



Síntesis de (g). A una solución de alcohol **ba** (13,3 mmol) en DCM (20 ml) se le añadieron imidazol (2 equiv.) y TBDPSCI (1,05 equiv.) a 25 °C en una atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 40 °C durante 1,5 h. El análisis por LC-MS mostró un pico principal con la MS deseada. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 ml) y se lavó con H₂O (15 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se combinaron, se lavaron con salmuera (15 ml x 1), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar **g** que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación.

Síntesis de (3a). A una solución de 3-bromo-2-fluorobenzoato de metilo (4,78 g, 20,51 mmol) en THF (20 ml) y MeOH (10 ml) se le añadió LiOH (1,47 g, 61,54 mmol) a 25 °C en una atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 40 °C durante 1,5 h. El análisis por TLC indicó que el 3-bromo-2-fluorobenzoato se había consumido completamente y que se había formado una nueva mancha. La reacción se vertió en agua (30 ml) y a continuación el pH de la mezcla se ajustó a 5-6 con una solución 1 M de HCl. A continuación, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 4). Las capas orgánicas combinadas se combinaron, se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar ácido 3-bromo-2-fluorobenzoico (**3a**) que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,90 (ddd, J = 1,7, 6,5, 7,9 Hz, 1H), 7,83 (ddd, J = 1,7, 6,3, 8,0 Hz, 1H), 7,19 (dt, J = 0,9, 7,9 Hz, 1H), 3,31 (td, J = 1,6, 3,3 Hz, 2H).

Síntesis de (3b). A una solución de ácido 3-bromo-2-fluorobenzoico (**3a**) (2,5 g, 11,42 mmol) en DCM (10 ml) se le añadieron DMF (83,44 mg, 1,14 mmol, 87,83 μ l) y dicloruro de oxalilo (2,90 g, 22,83 mmol, 2,00 ml) a 0 °C en una atmósfera de N₂. Después de la adición, la mezcla se agitó a 25 °C en una atmósfera de N₂ durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar cloruro de 3-bromo-2-fluorobenzoilo (**3b**) que se usó directamente en la siguiente etapa.

Síntesis de (h). A una solución de **g** (10,7 mmol) y TEA (2 equiv.) en DCM (10 ml) se le añadió cloruro de 3-bromo-2-fluorobenzoilo (**3b**) (1 equiv.) a 25 °C en una atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. El análisis por LC-MS mostró un pico principal con la MS deseada. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (30 ml), se lavó con H₂O (12 ml x 3) y salmuera (10 ml x 1). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, éter de petróleo: acetato de etilo = 5:1) para dar **h**.

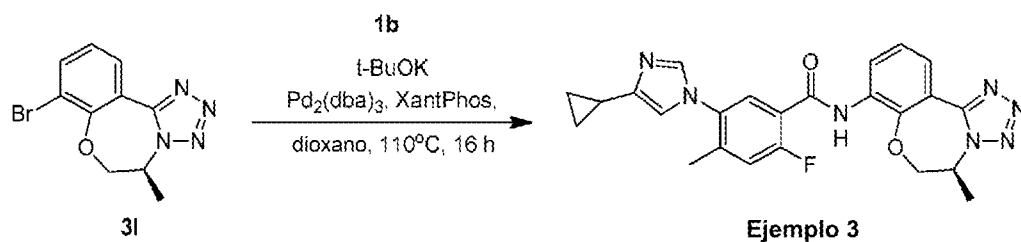
Síntesis de (i). A una solución de **h** (0,97 mmol) en tolueno (10 ml) se le añadió PCl₅ (1,1 equiv.) a 25 °C en una atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 90 °C durante 1 h. La reacción se concentró a presión reducida para dar **i**, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Síntesis de (j). A una solución de **i** (0,98 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió NaN₃ (2 equiv.) a 0 °C en una atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h. El análisis por LC-MS mostró un pico principal con la MS deseada. El residuo se diluyó con acetato de etilo (30 ml) y se lavó con H₂O (8 ml x 3). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, éter de petróleo: acetato de etilo = 5:1) para dar **j**.

Síntesis de (k). A una solución de **j** (0,7 mmol) en THF (5 ml) se le añadió TBAF (1 M, 1 equiv.) a 25 °C en una atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. El análisis por LC-MS mostró que **j** se había consumido completamente y se detectó la MS deseada. A la mezcla de reacción se le añadió acetato de etilo (30 ml) y a continuación se lavó con H₂O (8 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml x 1), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante TLC prep. (SiO₂, éter de petróleo: acetato de etilo = 3:1) para dar **k**.

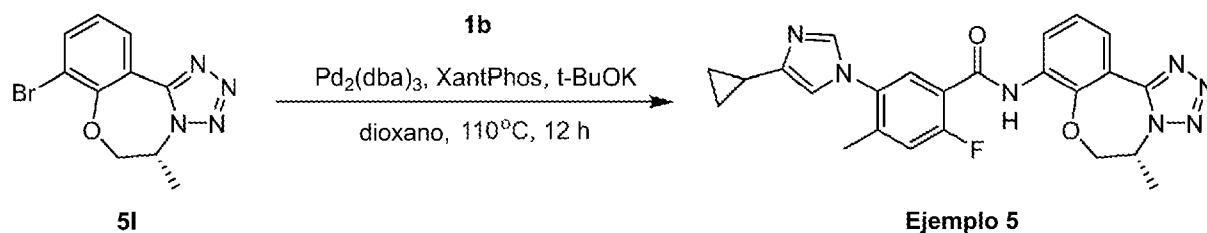
Síntesis de (l). A una solución de **k** (0,5 mmol) en THF (20 ml) se le añadió NaH (60 % de pureza, 1,1 equiv.) a 0 °C en una atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 25 °C en una atmósfera de N₂ durante 12 h. El análisis por LC-MS mostró que el material de partida se había consumido completamente y se detectó un nuevo pico con la MS deseada. La mezcla de reacción se inactivó con una solución sat. de cloruro de amonio (10 ml) y agua (10 ml) y a continuación se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante TLC prep. (SiO₂, éter de petróleo: acetato de etilo = 1:1) para dar **l**.

Síntesis de (S)-5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-2-fluoro-4-metil-N-(5-metil-5,6-dihidrobencofurazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-il)benzamida (Ejemplo 3).



A una solución de (S)-8-bromo-5-metil-5,6-dihidrobencofurazolo[1,5-d][1,4]oxazepina (**3l**) (25 mg, 96,42 μ mol) y 5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-2-fluoro-4-metilbenzamida (**1b**) (27,10 mg, 96,42 μ mol) en dioxano (3 ml) se le añadieron Xantphos (11,16 mg, 19,28 μ mol), t-BuOK (21,64 mg, 192,84 μ mol) y Pd₂(dba)₃ (8,83 mg, 9,64 μ mol) a 25 °C en una atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 110 °C durante 16 h. El análisis por LC-MS mostró un nuevo pico con la MS deseada. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH (20 ml) y la mezcla resultante se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC prep. (condición básica) para dar el **Ejemplo 3**. La masa de MS calculada para [M+1]⁺ (C₂₄H₂₂FN₇O₂) requiere *m/z* 460,2; LCMS encontrada *m/z* 460,2; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,39 (d, *J* = 16,3 Hz, 1H), 8,74 (dd, *J* = 1,4, 8,1 Hz, 1H), 8,37 (dd, *J* = 1,5, 8,1 Hz, 1H), 8,09 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,32 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H), 6,81 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 5,24 (ddd, *J* = 1,8, 4,7, 6,8 Hz, 1H), 4,66 (dd, *J* = 4,6, 13,1 Hz, 1H), 4,49 (dd, *J* = 1,8, 13,1 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,97-1,88 (m, 1H), 1,81 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,94-0,89 (m, 2H), 0,87-0,82 (m, 2H).

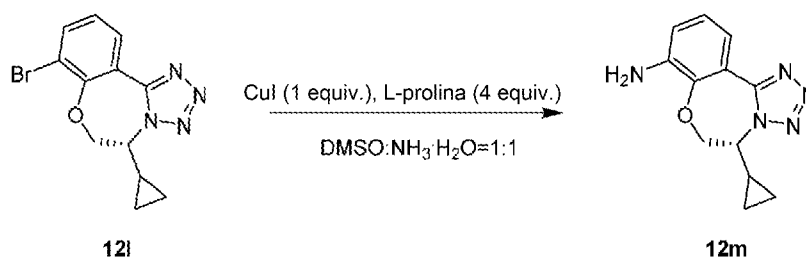
Síntesis de (R)-5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-2-fluoro-4-metil-N-(5-metil-5,6-dihidrobencofurazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-il)benzamida (Ejemplo 5).



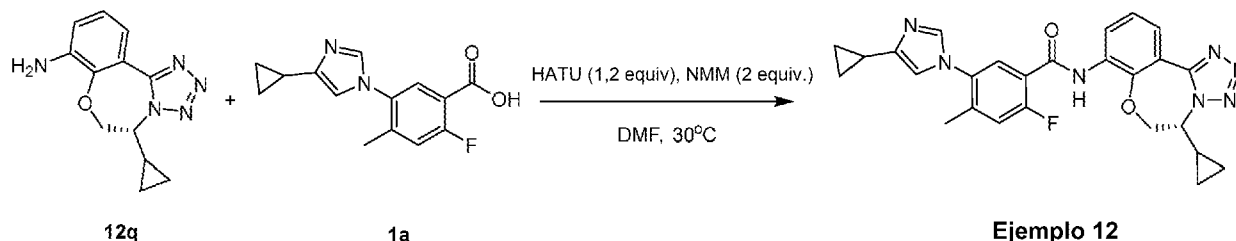
A una solución de 5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-2-fluoro-4-metilbenzamida (**1b**) (10,15 mg, 39,13 μ mol) y (R)-8-bromo-5-metil-5,6-dihidrobencof[tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepina (**5I**) (10 mg, 35,57 μ mol) en dioxano (5 ml) se le añadieron t-BuOK (7,98 mg, 71,15 μ mol), Xantphos (4,12 mg, 7,11 μ mol) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (3,26 mg, 3,56 μ mol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó durante 12 h a 110 °C. El análisis por LCMS mostró un pico con la MS deseada. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH (5 ml) y se filtró, el filtrado se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (columna: Phenomenex Synergi C18 100 x 21,2 mm x 4 μ m; fase móvil: [agua (TFA al 0,1 %)-ACN]; % de B: 15 %-40 %, 10 min) para dar el **Ejemplo 5**. La masa de MS calculada para $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{FN}_7\text{O}_2$) requiere m/z 460,2, LCMS encontrada m/z 460,1; ^1H RMN (CLOROFORMO- d , 400 MHz): δ (ppm) 9,31 (d a, J = 16,3 Hz, 1H), 8,66 (dd, J = 8,2, 1,3 Hz, 1H), 8,29 (dd, J = 8,2, 1,5 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,24 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,16 (ddd, J = 6,8, 4,8, 1,9 Hz, 1H), 4,58 (dd, J = 13,0, 4,6 Hz, 1H), 4,41 (dd, J = 13,1, 1,7 Hz, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,80-1,91 (m, 1H), 1,74 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,80-0,88 (m, 2H), 0,72-0,79 (m, 2H).

Síntesis del Ejemplo 79. El **Ejemplo 79** se elaboró de una manera similar al **Ejemplo 3** y el **Ejemplo 5**. La masa de MS calculada para $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{FN}_7\text{O}_2$) requiere m/z 446,2, LCMS encontrada m/z 446,1; ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ = 8,47 (d a, J = 7,5 Hz, 1H), 8,27 (dd, J = 1,3, 8,2 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,38 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 7,29 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 5,04-4,97 (m, 2H), 4,74-4,68 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,96-1,86 (m, 1H), 0,93-0,85 (m, 2H), 0,79-0,72 (m, 2H).

El **Ejemplo 12** se sintetizó de acuerdo con los esquemas y procedimientos descritos a continuación.



Síntesis de (12q). Una solución de (R)-8-bromo-5-ciclopropil-5,6-dihidrobencof[tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepina (**12l**) (0,03 g, 97,67 μ mol), CuI (18,60 mg, 97,67 μ mol) y L-prolina (44,98 mg, 390,69 μ mol) en DMSO (3 ml) y $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (3 ml) se agitó en un tubo sellado de 30 ml a 100 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró para eliminar $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, a continuación se extrajo con DCM (5 ml), la fase orgánica se lavó con salmuera (3 ml x 3), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por TLC prep. para proporcionar (R)-5-ciclopropil-5,6-dihidrobencof[tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-amina (**12q**). ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ = 7,75 (dd, J = 2,0, 7,7 Hz, 1H), 7,07-6,91 (m, 2H), 4,93 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 4,37 (d a, J = 9,6 Hz, 1H), 4,29 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 1,46-1,38 (m, 1H), 0,92-0,83 (m, 1H), 0,91-0,64 (m, 3H).

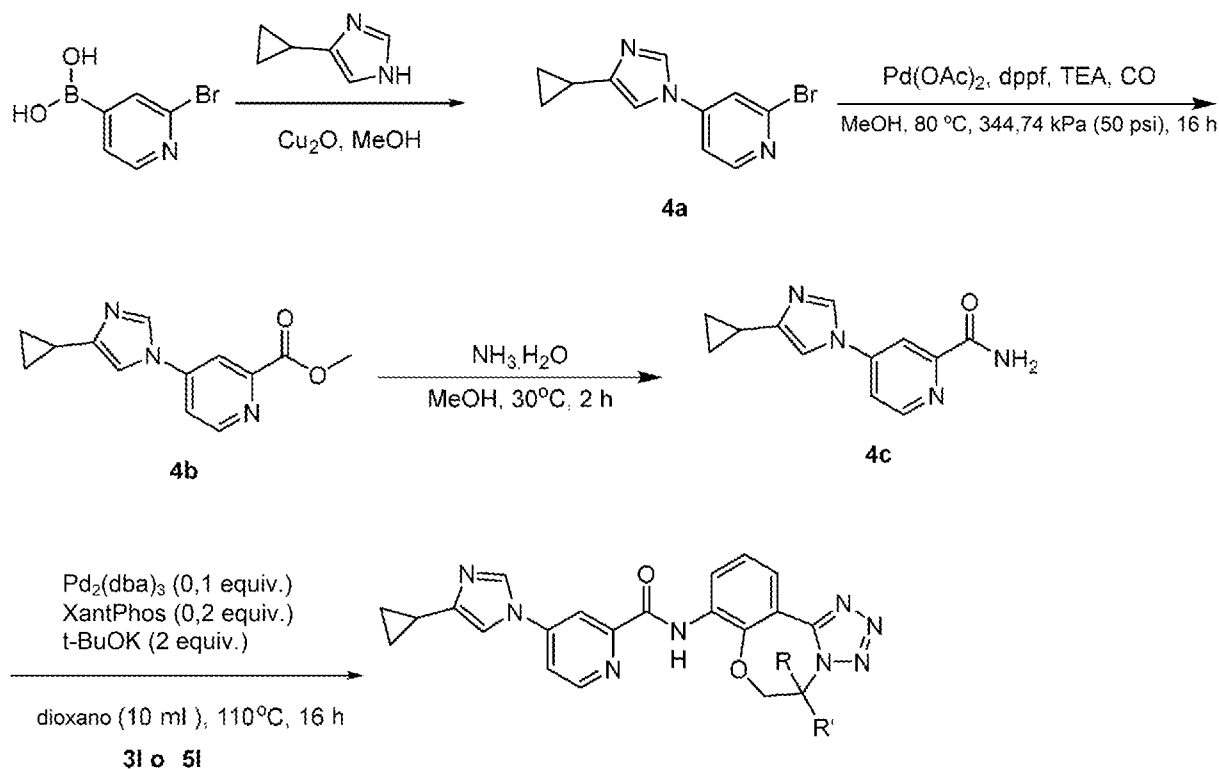


Síntesis de (R)-5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5-ciclopropil-5,6-dihidrobencof[tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-il)-2-fluoro-4-metilbenzamida (Ejemplo 12). A una solución de ácido 5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-2-fluoro-4-metilbenzoico (6 mg, 18,44 μ mol) en DMF (1 ml) se le añadieron HATU (10,52 mg, 27,66 μ mol) y NMM (3,73 mg, 36,88 μ mol, 4,06 μ l) a 15 °C y se agitaron durante 10 min, a continuación, se añadió (R)-5-ciclopropil-5,6-dihidrobencof[tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-amina (**12q**) (4,49 mg, 18,44 μ mol) disuelta en DMF (1 ml) y la mezcla se agitó durante 2 horas más a 30 °C. La mezcla de reacción se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (5 ml x 2), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó

por HPLC prep. (condición de TFA, columna: Luna C18 100 x 30 5 u; fase móvil: [agua (TFA al 0,1 %)-ACN]; % de B: 15 %-45 %, 10 min) para proporcionar el **Ejemplo 12**. La masa de MS calculada para $[M+1]^+$ ($C_{26}H_{24}FN_7O_2$) requiere m/z 486,2, LCMS encontrada m/z 486,2; ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ = 9,05 (s, 1H), 8,48 (d a, J = 8,3 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,52 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 7,32 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 4,89 (m, 1H) 4,48-4,40 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,06 (s, 1H), 1,42 (s, 1H), 1,17-1,09 (m, 2H), 0,94-0,86 (m, 3H), 0,81-0,69 (m, 3H)

Ejemplo S3

- 10 (R)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5-metil-5,6-dihidrobencof[tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-il)picolinamida (**Ejemplo 4**) y (S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5-metil-5,6-dihidrobencof[tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-il)picolinamida (**Ejemplo 6**) se sintetizaron de acuerdo con los esquemas proporcionados a continuación.



Ejemplo 4, R = H, R' =

Ejemplo 6, R = H, R' =

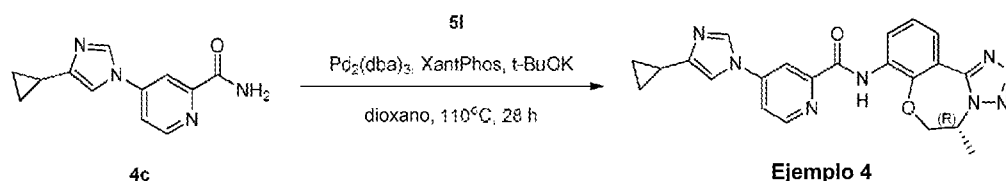
- 15 **2-Bromo-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)piridina (4a)**. A una mezcla de 4-ciclopropil-1H-imidazol (3,5 g, 32,37 mmol) y ácido (2-bromopiridin-4-il)borónico (7,18 g, 35,60 mmol) en MeOH (50 ml) se le añadió en una porción Cu_2O (463,12 mg, 3,24 mmol) a 20 °C en una atmósfera de O_2 . La mezcla se agitó a 20 °C durante 10 min, a continuación se calentó a 50 °C y se agitó durante 16 horas. El análisis por LCMS mostró un nuevo pico con la MS deseada. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ISCO®, Columna ultrarrápida sobre sílice SepaFlash® de 10 g, Eluyente de acetato de etilo al 100 %, gradiente a 200 ml/min) para dar 2-bromo-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)piridina (**4a**). La masa de MS calculada para $[M+1]^+$ ($C_{11}H_{10}BrN_3$) requiere m/z 264,0, LCMS encontrada m/z 264,0; ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,39 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,94 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 2,0, 5,6 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 1,93-1,85 (m, 1H), 0,93-0,84 (m, 2H), 0,82-0,71 (m, 2H).

- 20 **4-(4-Ciclopropil-1H-imidazol-1-il)picolinato de metilo (4b)**. A una solución de 2-bromo-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)piridina (**4a**) (0,6 g, 2,27 mmol) en MeOH (30 ml) se le añadieron TEA (1,15 g, 11,36 mmol), $Pd(OAc)_2$ (204,00 mg, 908,68 μ mol) y DPPF (251,88 mg, 454,34 μ mol) en una atmósfera de N_2 . La solución se desgasificó al vacío y se purgó con CO varias veces. La mezcla se agitó en una atmósfera de CO (344,74 kPa (50 psi)) a 80 °C durante 16 horas. El análisis por LC-MS mostró un pico principal con la MS deseada detectada. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante TLC prep. (SiO_2 , acetato de etilo: metanol = 10:1) para dar 4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)picolinato de metilo (**4b**). La masa de MS calculada para $[M+1]^+$ ($C_{13}H_{13}N_3O_2$) requiere m/z 244,1, LCMS encontrada m/z 244,2; ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,72 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 2,4, 5,5 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 1,97-1,86 (m, 1H), 0,96-0,86 (m, 2H),

0,81-0,73 (m, 2H).

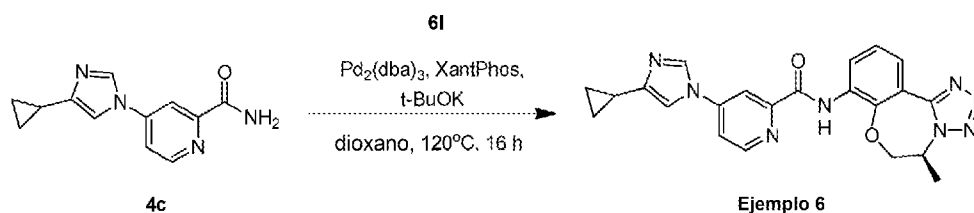
4-(4-Ciclopropil-1H-imidazol-1-il)picolinamida (4c). A una mezcla de 4-(4-ciclopropilimidazol-1-il)piridin-2-carboxilato de metilo (**4b**) (474 mg, 1,95 mmol) en MeOH (4 ml) se le añadió en una porción $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (4 ml) a 20 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 5 min, a continuación se calentó a 30 °C y se agitó durante 2 horas. El análisis por LC-MS mostró un pico principal con la MS deseada. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , acetato de etilo: metanol = 50:1 a 1:1) para dar 4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)picolinamida (**4c**). La masa de MS calculada para $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}$) requiere m/z 229,1, LCMS encontrada m/z 229,1; ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,69 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,27 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 2,1, 5,4 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 1,97-1,85 (m, 1H), 0,96-0,87 (m, 2H), 0,83-0,74 (m, 2H).

Síntesis de (R)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5-metil-5,6-dihidrobenzo[f]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-il)picolinamida (Ejemplo 4).



A una solución de (R)-8-bromo-5-metil-5,6-dihidrobenzo[f]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepina (**5I**) (20 mg, 71,15 μmol) y 4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)picolinamida (**4c**) (17,86 mg, 78,26 μmol) en dioxano (5 ml) se le añadieron Xantphos (8,23 mg, 14,23 μmol), t-BuOK (15,97 mg, 142,29 μmol) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (6,52 mg, 7,11 μmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 110 °C durante 16 h. Quedó material de partida y la MS deseada se detectó por LCMS. La mezcla de reacción se agitó durante 12 h más. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (30 ml) y se filtró, y el filtrado se concentró para dar un residuo. El residuo se diluyó con MeOH (0,5 ml) y precipitó un sólido. La mezcla se filtró. La torta de filtro se recogió y se purificó por TLC prep. (diclorometano: metanol = 10:1, R_f = 0,49) para dar el **Ejemplo 4**. La masa de MS calculada para $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_8\text{O}_2$) requiere m/z 429,2, LCMS encontrada m/z 429,1; ^1H RMN (METANOL- d_4 , 400 MHz): δ (ppm) 9,03 (s, 1H), 8,49 (d a, J = 7,1 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,11 (d a, J = 7,2 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,53 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 7,34 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 5,31 (s a, 1H), 4,75 (dd, J = 13,4, 4,5 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 2,03-2,14 (m, 1H), 1,76 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,09-1,21 (m, 2H), 0,84-0,96 (m, 2H).

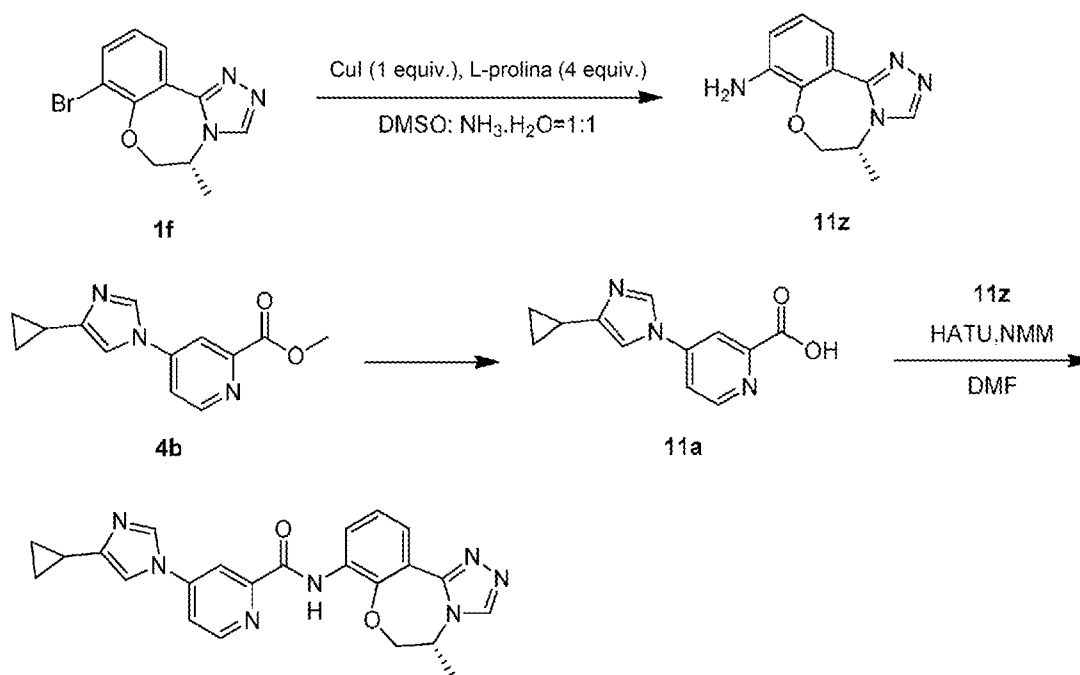
Síntesis de (S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5-metil-5,6-dihidrobenzo[f]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-il)picolinamida (Ejemplo 6).



A una solución de (S)-8-bromo-5-metil-5,6-dihidrobenzo[f]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepina (**6I**) (10 mg, 35,57 μmol , 1 equiv.), 4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)picolinamida (**4c**) (8,12 mg, 35,57 μmol) en dioxano (5 ml) se le añadieron Xantphos (4,12 mg, 7,11 μmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (3,26 mg, 3,56 μmol) y t-BuOK (7,98 mg, 71,15 μmol) a 25 °C en una atmósfera de N_2 . La mezcla se agitó a 120 °C durante 16 h. El análisis por LCMS mostró un nuevo pico con la MS deseada. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH (20 ml), se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por TLC prep. (DCM: MeOH = 10:1) para dar el **Ejemplo 6**. La masa de MS calculada para $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_8\text{O}_2$) requiere m/z 429,2, LCMS encontrada m/z 429,2; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 10,73 (s, 1H), 8,82 (dd, J = 1,5, 8,1 Hz, 1H), 8,72 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 8,38 (dd, J = 1,3, 8,3 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,50 (dd, J = 2,4, 5,5 Hz, 1H), 7,34 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,27 (s, 2H), 7,25 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,25-7,23 (m, 1H), 5,29-5,21 (m, 1H), 4,73 (dd, J = 4,8, 13,2 Hz, 1H), 4,53 (dd, J = 1,8, 13,2 Hz, 1H), 1,97-1,90 (m, 1H), 1,83 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 0,94 (td, J = 2,9; 8,3 Hz, 2H), 0,89-0,83 (m, 3H).

Ejemplo S4

(R)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5-metil-5,6-dihidrobenzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazepin-8-il)picolinamida (**Ejemplo 11**) se sintetizó de acuerdo con los esquemas proporcionados a continuación.



Ejemplo 11

(R)-5-metil-5,6-dihidrobenzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazepin-8-amina (**11z**). A una solución de (R)-8-bromo-5-metil-5,6-dihidrobenzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazepina (**1f**) (15 mg, 53,55 μ mol) en DMSO (1 ml) y NH₃.H₂O (1 ml) se le añadieron L-prolina (24,66 mg, 214,19 μ mol) y CuI (10,20 mg, 53,55 μ mol) a 25 °C. La mezcla se agitó a 100 °C durante 36 h. El análisis por LCMS mostró que **1f** se había consumido completamente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con H₂O (8 ml) y se extrajo con (DCM: alcohol isopropílico = 9:1) (10 ml x 10). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (8 ml x 1), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por TLC prep. (DCM: MeOH = 10:1) para dar (R)-5-metil-5,6-dihidrobenzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazepin-8-amina (**11z**). La masa de MS calculada para [M+1]⁺ (C₁₁H₁₂N₄O) requiere m/z 217,1, LCMS encontrada m/z 217,1; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,26 (s, 1H), 8,02 (dd, J = 1,6, 8,1 Hz, 1H), 7,27 (s, 3H), 7,02-6,97 (m, 1H), 6,82 (dd, J = 1,6, 7,7 Hz, 1H), 4,74-4,65 (m, 1H), 4,54-4,48 (m, 1H), 4,33 (dd, J = 1,5, 12,9 Hz, 1H), 3,98 (s a, 2H), 1,64 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ácido 4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)picolínico (**11a**). A una solución de 4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)picolinato de metilo (**4b**) (500 mg, 2,06 mmol) en THF (2 ml) y MeOH (2 ml) y H₂O (0,4 ml) se le añadió LiOH.H₂O (86,52 mg) a 25 °C y la mezcla se agitó durante 2 h. El pH de la mezcla se ajustó a 5 con una solución 0,5 M de HCl. La mezcla se concentró a presión reducida para dar ácido 4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)picolínico (**11a**), que se usó directamente sin purificación adicional.

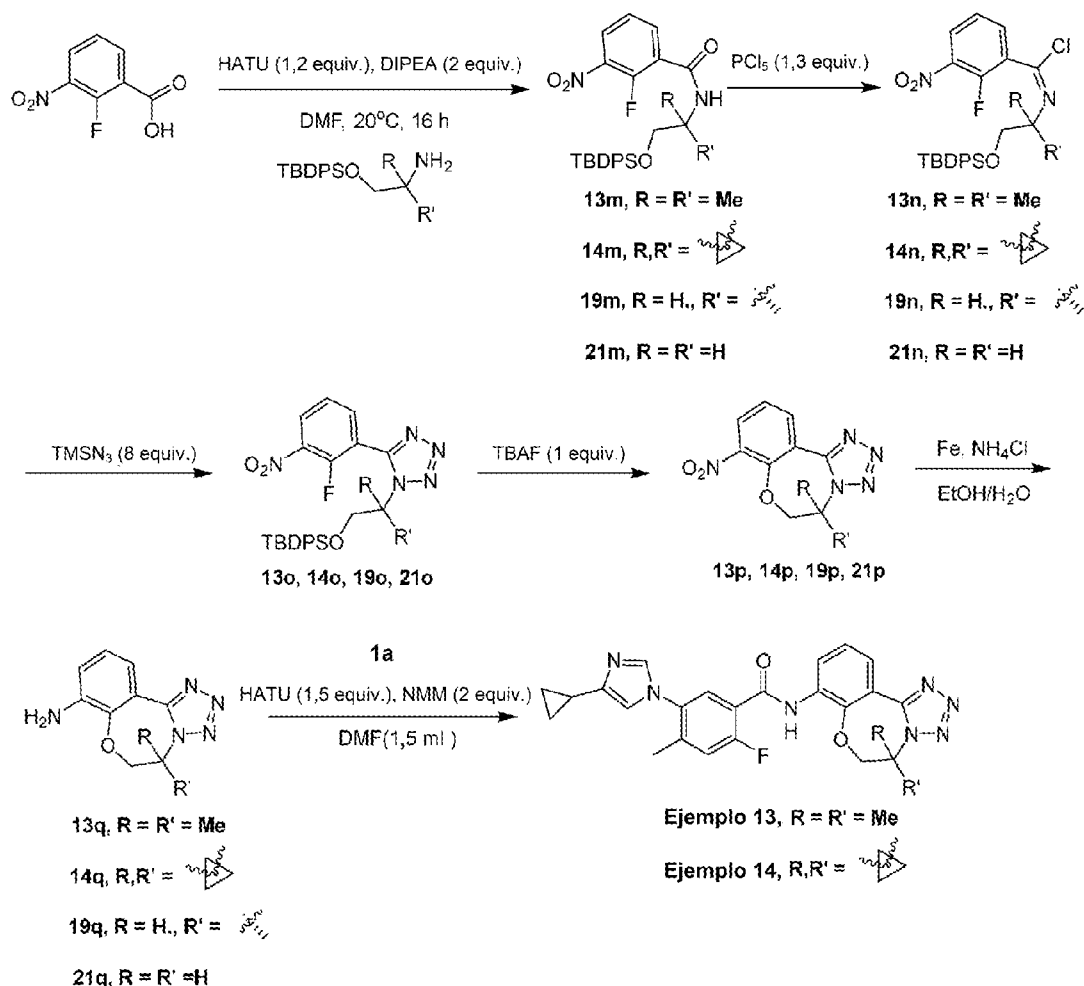
Síntesis de (R)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5-metil-5,6-dihidrobenzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazepin-8-il)picolinamida (Ejemplo 11). A una solución de ácido 4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)picolínico (**11a**) (21,20 mg, 92,49 μ mol), HATU (26,38 mg, 69,37 μ mol) y NMM (9,36 mg, 92,49 μ mol, 10,17 μ l) en DMF (1 ml) a 25 °C en una atmósfera de N₂. La mezcla se agitó durante 10 min y a continuación se añadió **11z** (10 mg, 46,25 μ mol) a 25 °C en una atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. El análisis por LCMS mostró que se había detectado la MS deseada. La mezcla de reacción se vertió en H₂O (10 ml) a 25 °C, la mezcla se filtró. La torta de filtro se lavó con MeOH (0,5 ml x 2), y la torta de filtro se recogió para dar el **Ejemplo 11**. La masa de MS calculada para [M+1]⁺ (C₂₃H₂₁N₇O₂) requiere m/z 428,2, LCMS encontrada m/z 428,2; ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,69 (s, 1H), 9,33 (s a, 1H), 8,93 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,56-8,51 (m, 2H), 8,27 (dd, J = 1,6, 8,2 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,09 (dd, J = 2,3, 5,5 Hz, 1H), 7,28 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 4,99-4,89 (m, 1H), 4,70 (dd, J = 4,5, 13,1 Hz, 1H), 4,51 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 2,03-1,91 (m, 1H), 1,55 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,02-0,94 (m, 2H), 0,86-0,78 (m, 2H).

Ejemplo S5

(S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5-metil-5,6-dihidrobenzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazepin-8-il)picolinamida (Ejemplo 80) se elaboró de una manera similar al **Ejemplo 11** usando **2f**. La masa de MS calculada para [M+1]⁺ (C₂₃H₂₁N₇O₂) requiere m/z 428,2, LCMS encontrada m/z 428,2; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 10,68 (s, 1H), 9,04 (s a, 1H), 8,87 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,52 (dd, J = 1,6, 7,9 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,26 (dd, J = 1,6, 8,2 Hz, 1H), 8,07-8,03 (m, 2H), 7,26 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 4,95-4,88 (m, 1H), 4,68 (dd, J = 4,5, 13,0 Hz, 1H), 4,49 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 2,54-2,45 (m, 1H), 1,98-1,86 (m, 1H), 1,54 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,95-0,88 (m, 2H), 0,82-0,75 (m, 2H).

Ejemplo S6

5- (4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5,5-dimetil-5,6-dihidrobenzo[f]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-il)-2-fluoro-4-metilbenzamida (Ejemplo 13) y 5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-2-fluoro-4-metil-N-(6H-espiro[benzo[f]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-5,1'-ciclopropan]-8-il)benzamida (Ejemplo 14) se sintetizaron de acuerdo con los esquemas proporcionados a continuación.



- 10 **Síntesis de (m).** Una solución de ácido 2-fluoro-3-nitrobenzoico (3,3 mmol), HATU (1,2 equiv.) y DIPEA (2 equiv.) en DMF (5 ml) a 25 °C en una atmósfera de N₂ se agitó durante 10 min a 25 °C, a continuación, a la mezcla se le añadió RNH₂ (1 equiv.) a 25 °C en una atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h. El análisis por LCMS mostró que se había detectado la MS deseada. A la mezcla de reacción se le añadió acetato de etilo (80 ml) y se lavó con H₂O (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NH₄Cl sat. (5 ml x 3) y NaCl (5 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo = 7:1 a 2:1) para dar **(m)**.

15 **Síntesis de (n).** A una solución de **(m)** (0,81 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió PCl₅ (1,5 equiv.) a 25 °C en una atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 25 °C en una atmósfera de N₂ durante 2 h. **(n)** en DCM se usó directamente en la siguiente etapa.

20 **Síntesis de (o).** A una solución de **(n)** (0,81 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió TMSN₃ (8 equiv.) a 25 °C en una atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 25 °C en una atmósfera de N₂ durante 16 h. El análisis por TLC indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de NaHCO₃ sat. (2 ml) a 25 °C, la mezcla se diluyó con H₂O (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo 75 ml (25 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (8 ml x 1), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante TLC prep. (SiO₂, éter de petróleo: acetato de etilo = 3:1) para dar **(o)**.

25 **Síntesis de (p).** A una solución de **(o)** (0,68 mmol) en THF (10 ml) se le añadió TBAF (1 equiv.) a 25 °C en una atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h. El análisis por LCMS mostró que se había detectado la MS deseada. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con H₂O (5 ml x 3). Las capas orgánicas

combinadas se lavaron con salmuera (8 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un sólido. El sólido se lavó con DCM (0,5 ml x 3) y se recogió para dar **(p)**.

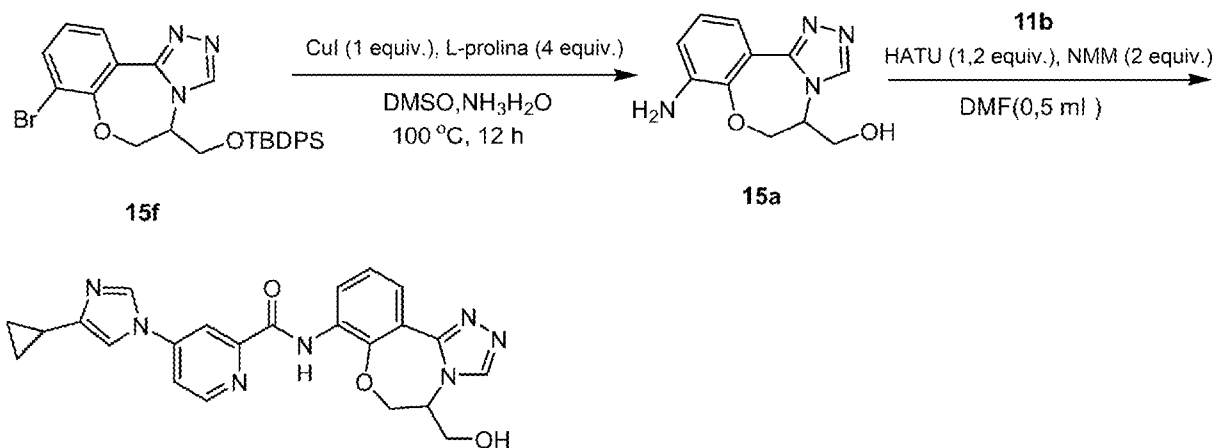
Síntesis de (q). A una solución de **(p)** (0,19 mmol) en EtOH (5 ml) y H_2O (1 ml) se le añadieron Fe (5 equiv.) y NH_4Cl (10 equiv.) a 25 °C en una atmósfera de N_2 . La mezcla se agitó a 70 °C durante 2 h. El análisis por TLC indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se filtró, se concentró a presión reducida para dar un residuo, a continuación se diluyó con H_2O (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (25 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (8 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida para dar **(q)**.

Síntesis de 5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5,5-dimetil-5,6-dihidrobenzo[f]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-il)-2-fluoro-4-metilbenzamida (Ejemplo 13). A una solución de **1a** (40 mg, 153,69 μmol) en DMF (1 ml) se le añadieron HATU (70,13 mg, 184,43 μmol) y NMM (31,09 mg, 307,38 μmol , 33,79 μl) a 15 °C y se agitaron durante 10 min, a continuación se añadió 5,5-dimetil-5,6-dihidrobenzo[f]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-amina (**13q**) (42,65 mg, 184,43 μmol) en DMF (1 ml) y se agitó durante 18 horas más a 40 °C. La solución de reacción se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml x 2), las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO_3 (5 ml) y salmuera (10 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se disolvió con DCM (3 ml), a continuación se añadió MTBE (10 ml), precipitó un sólido y la mezcla se filtró, la torta de filtro se lavó con MBTE (5 ml), agua (5 ml), se recogió y se secó al vacío para proporcionar el **Ejemplo 13**. La masa de MS calculada para $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{FN}_7\text{O}_2$) requiere m/z 474,2, LCMS encontrada m/z 474,2; ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ = 9,37 (d a, J = 16,7 Hz, 1H), 8,71 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,32 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,40 (s, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,92 (s, 1H), 1,85 (s, 6H), 0,96-0,88 (m, 2H), 0,84 (d a, J = 3,1 Hz, 2H).

Síntesis de 5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-2-fluoro-4-metil-N-(6H-espiro[benzo[f]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-5,1'-ciclopropan]-8-il)benzamida (Ejemplo 14). A una solución (**1a**) (22,71 mg, 87,25 μmol), HATU (49,76 mg, 130,87 μmol) y NMM (17,65 mg, 174,49 μmol , 19,18 μl) en DMF (1,5 ml) se le añadió 6H-espiro[benzo[f]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-5,1'-ciclopropan]-8-amina (20 mg, 87,25 μmol) a 25 °C en una atmósfera de N_2 . La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h. El análisis por LCMS mostró que se había detectado la MS deseada. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml), a continuación se lavó con H_2O (8 ml x 3) y salmuera (5 ml x 1), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante TLC prep. (SiO_2 , DCM: MeOH = 10:1) para dar el **Ejemplo 14**. La masa de MS calculada para $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{FN}_7\text{O}_2$) requiere m/z 472,2, LCMS encontrada m/z 472,2; ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,47 (d a, J = 7,7 Hz, 1H), 8,28 (dd, J = 1,6, 8,2 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 7,30 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,31 (td, J = 1,6; 3,2 Hz, 23H), 2,27 (s, 3H), 1,96-1,90 (m, 3H), 1,56-1,49 (m, 2H), 0,93-0,84 (m, 2H), 0,79-0,71 (m, 2H).

Ejemplo S7

4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5-(hidroximetil)-5,6-dihidrobenzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazepin-8-il)picolinamida (**Ejemplo 15**) se sintetizó de acuerdo con los esquemas proporcionados a continuación.



Ejemplo 15

(8-amino-5,6-dihidrobenzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazepin-5-il)metanol (15a). A una mezcla de 8-bromo-5-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-5,6-dihidrobenzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazepina (**15f**) (100 mg, 187,08 μmol) en DMSO (2 ml) y $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (4 ml) se le añadieron en una porción L-prolina (86,16 mg, 748,34 μmol) y CuI (35,63 mg, 187,08 μmol) a 20 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 5 min, a continuación se calentó a 100 °C y se agitó durante 16 horas. El análisis por TLC indicó que la reacción se había completado. La mezcla se enfrió a 20 °C y se concentró

a presión reducida a 80 °C para eliminar la mayor parte del DMSO. El residuo se disolvió en DCM (10 ml) y se añadió agua (3 ml), la mezcla se agitó durante 5 min y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con DCM (10 ml x 10). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 ml), se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por TLC prep. (SiO₂, DCM: MeOH = 5:1) para dar (8-amino-5,6-dihidrobenzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazepin-5-il)metanol (**15a**). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,57 (s, 1H), 7,62 (dd, *J* = 1,6, 7,9 Hz, 1H), 6,86 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,73 (dd, *J* = 1,7, 7,8 Hz, 1H), 5,30 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,72 (dd, *J* = 3,7, 13,0 Hz, 1H), 4,66-4,57 (m, 1H), 4,15 (dd, *J* = 1,7, 13,0 Hz, 1H), 3,81 (td, *J* = 5,6; 10,7 Hz, 1H), 3,60 (ddd, *J* = 5,7, 7,3, 11,0 Hz, 1H).

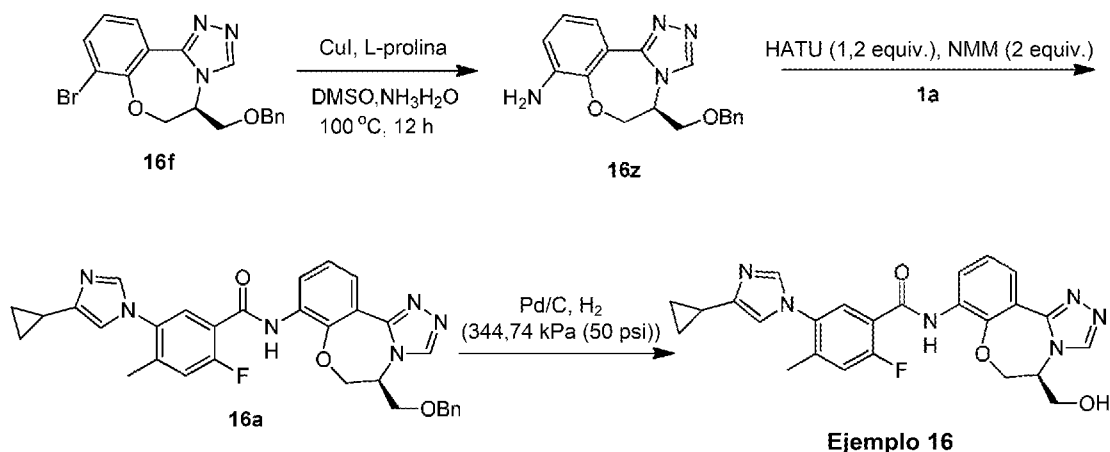
Síntesis de 4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5-(hidroximetil)-5,6-dihidrobenzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazepin-8-il)picolinamida (Ejemplo 15). A una mezcla de ácido 4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)picolínico (**11b**) (10 mg, 43,62 μmol) en DMF (0,5 ml) se le añadieron en una porción HATU (11,61 mg, 30,54 μmol) y DIEA (5,64 mg, 43,62 μmol, 7,60 μl) a 20 °C en una atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 20 °C durante 10 min, a continuación se añadió (8-amino-5,6-dihidrobenzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazepin-5-il)metanol (**15a**) (5,07 mg, 21,81 μmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 16 horas. El análisis por LCMS mostró un pico principal con la MS deseada. A la mezcla se le añadió acetato de etilo (50 ml) y la mezcla se agitó durante 5 min y se lavó con NaHCO₃ sat. (3 ml x 3). La fase orgánica se lavó con salmuera (3 ml x 2), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC prep. (condición neutra) para dar el **Ejemplo 15**. La masa de MS calculada para [M+H]⁺ (C₂₃H₂₁N₇O₃) requiere m/z 444,2, LCMS encontrada m/z 444,1; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,66 (s, 1H), 8,81 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,61-8,48 (m, 2H), 8,41 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,29 (dd, *J* = 1,6, 8,2 Hz, 1H), 8,01 (dd, *J* = 2,3, 5,6 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,26 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,39 (t, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,93 (dd, *J* = 3,5, 13,2 Hz, 1H), 4,74 (s a, 1H), 4,42 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 3,89 (td, *J* = 5,5; 10,9 Hz, 1H), 3,73-3,62 (m, 1H), 1,93-1,81 (m, 1H), 0,91-0,80 (m, 2H), 0,77-0,69 (m, 2H).

Ejemplo S8

5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-2-fluoro-N-(5-(hidroximetil)-5,6-dihidrobenzo[f][1,2,4]triazolo [4,3-d][1,4]oxazepin-8-il)-4-metilbenzamida (**Ejemplo 81**) se elaboró de una manera similar al **Ejemplo 15** usando **1a** para la reacción de acoplamiento de amida. La masa de MS calculada para [M+H]⁺ (C₂₅H₂₃FN₆O₃) requiere m/z 475,2, LCMS encontrada m/z 475,1; ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ = 8,66 (s, 1H), 8,37 (d a, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,29 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,92 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 7,27-7,16 (m, 2H), 4,97 (dd, *J* = 3,4, 13,3 Hz, 1H), 4,78 (s a, 1H), 4,38 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 4,03 (dd, *J* = 5,4, 11,4 Hz, 1H), 3,82 (dd, *J* = 7,9, 11,2 Hz, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,00-1,91 (m, 1H), 0,99-0,92 (m, 2H), 0,81-0,77 (m, 2H).

Ejemplo S9

(S)-5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-2-fluoro-N-(5-(hidroximetil)-5,6-dihidrobenzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazepin-8-il)-4-metilbenzamida (**Ejemplo 16**) se sintetizó de acuerdo con los esquemas proporcionados a continuación.



((S)-5-((benciloxi)metil)-5,6-dihidrobenzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-d] [1,4]oxazepin-8-amina (**16z**). A una solución de (S)-5-((benciloxi)metil)-8-bromo-5,6-dihidrobenzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazepina (**16f**) (100 mg, 258,91 μmol) en DMSO (2 ml) y NH₃.H₂O (4 ml) se le añadieron L-prolina (119,23 mg, 1,04 mmol) y CuI (49,31 mg, 258,91 μmol) a 20 °C, la mezcla se calentó a 100 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 16 h. El análisis por TLC indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se concentró para eliminar la mayor parte del hidróxido de amonio, se vertió en agua (10 ml) y se extrajo con una solución de DCM:i-PrOH (9:1)(20 ml x 4), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron, el filtrado se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó por TLC prep. para dar ((S)-5-((benciloxi)metil)-5,6-dihidrobenzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazepin-8-amina **16z**. ¹H RMN (CLOROFORMO-d, 400 MHz): δ (ppm) 8,35 (s, 1H), 8,08 (dd, *J* = 8,2, 1,3 Hz, 1H), 7,29-7,41 (m, 5H), 7,01 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,82 (dd, *J* = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 4,84

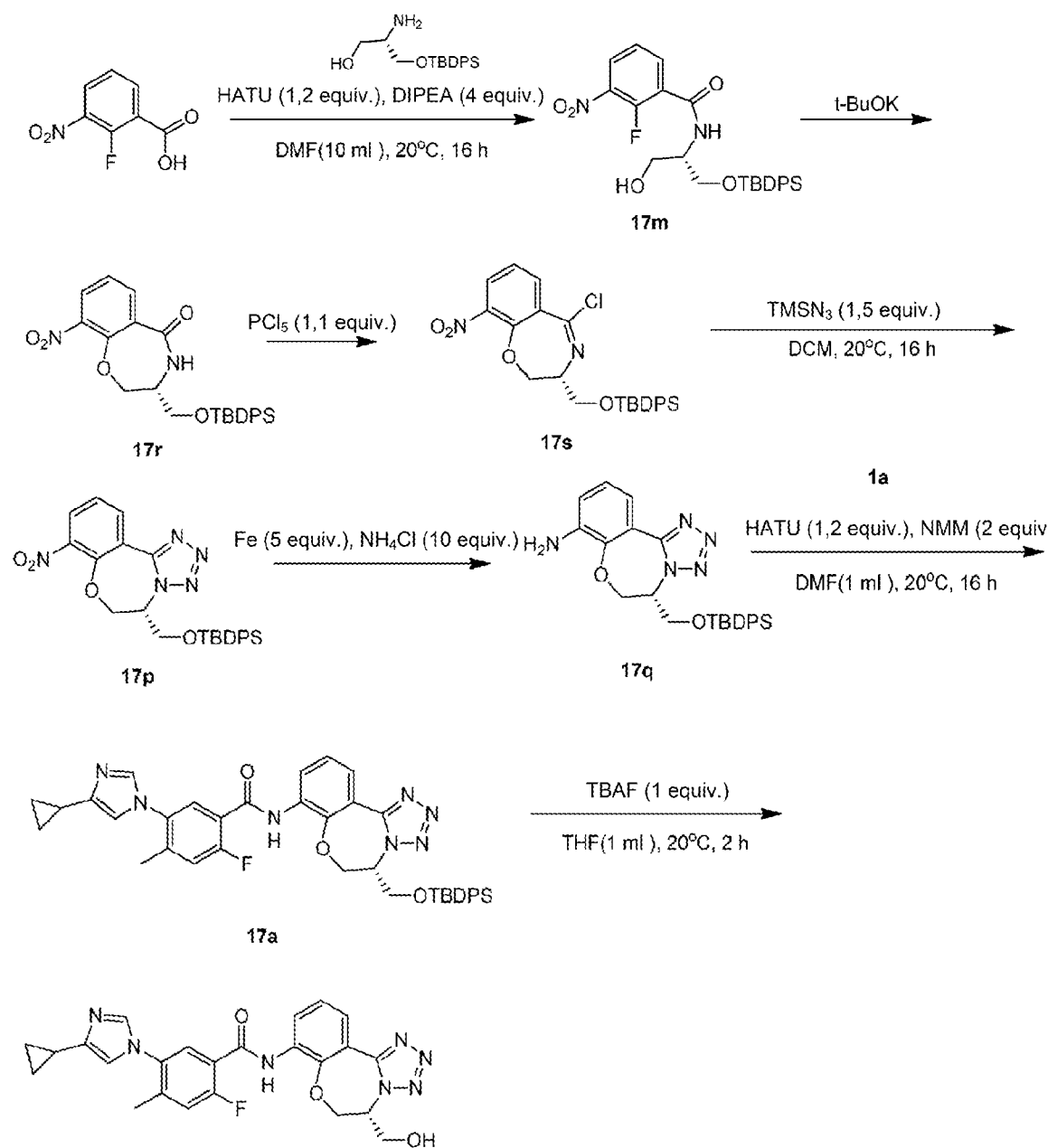
(dd, $J = 13,0, 3,2$ Hz, 1H), 4,62-4,71 (m, 1H), 4,49-4,61 (m, 2H), 4,24 (dd, $J = 13,0, 1,2$ Hz, 1H), 3,90-3,99 (m, 3H), 3,72 (dd, $J = 9,7, 8,3$ Hz, 1H).

- 5 **(S)-N-(5-((benciloxi)metil)-5,6-dihidrobencof[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazepin-8-il)-5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-2-fluoro-4-metilbenzamida (16a)**. A una solución de 1a (24,22 mg, 93,06 μmol) en DMF (2 ml) se le añadieron HATU (35,39 mg, 93,06 μmol) y NMM (9,41 mg, 93,06 μmol , 10,23 μl) a 20 °C. Después de la agitación durante 10 min, a la mezcla se le añadió ((S)-5-((benciloxi)metil)-5,6-dihidrobencof[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazepin-8-amina (**16z**)) (15 mg, 46,53 μmol). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 2 h. El análisis por LCMS mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (10 ml) y se lavó con agua
- 10 (5 ml) y salmuera (5 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por TLC prep. para dar **16a**. La masa de MS calculada para $[M+1]^+$ ($\text{C}_{32}\text{H}_{29}\text{FN}_6\text{O}_3$) requiere m/z 565,2, LCMS encontrada m/z 565,0.

- Síntesis de (S)-5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-2-fluoro-N-(5-(hidroximetil)5,6-dihidrobencof[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazepin-8-il)-4-metilbenzamida (Ejemplo 16)**. A una solución del compuesto (S)-N-(5-((benciloxi)metil)-5,6-dihidrobencof[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazepin-8-il)-5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-2-fluoro-4-metilbenzamida (**16a**) (15 mg, 26,57 μmol) en MeOH (10 ml) y HCl (0,1 ml) se le añadió Pd/C (10 mg, 26,57 μmol , 10 % de pureza) en una atmósfera de argón. A continuación, la mezcla se agitó a 25 °C durante 3 h en una atmósfera de hidrógeno a 344,74 kPa (50 psi). El análisis por LCMS mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se filtró, el filtrado se concentró para dar un sólido. El sólido se trituró con acetato de etilo (1 ml) y se filtró; la torta de filtro se lavó con acetato de etilo (0,5 ml) y se secó al vacío para dar el
- 20 **Ejemplo 16**. La masa de MS calculada para $[M+1]^+$ ($\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{FN}_6\text{O}_3$) requiere m/z 475,2, LCMS encontrada m/z 475,2; ^1H RMN (METANOL- d_4 , 400 MHz): δ (ppm) 9,12 (s, 1H), 9,04 (s a, 1H), 8,42 (d a, $J = 7,7$ Hz, 1H), 8,26 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 8,09 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,50 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 7,28 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,00 (d a, $J = 10,1$ Hz, 1H), 4,64-4,77 (m, 1H), 4,44 (d a, $J = 13,5$ Hz, 1H), 4,06 (dd a, $J = 11,8, 4,5$ Hz, 1H), 3,84 (dd, $J = 11,6, 7,6$ Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,99-2,13 (m, 1H), 1,07-1,20 (m, 2H), 0,83-0,98 (m, 2H).
- 25

Ejemplo S10

- 30 (R)-5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-2-fluoro-N-(5-(hidroximetil)-5,6-dihidrobencof[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazepin-8-il)-4-metilbenzamida (**Ejemplo 17**) se sintetizó de acuerdo con los esquemas proporcionados a continuación.



Ejemplo 17

(S)-N-(1-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-3-hidroxiopropan-2-il)-2-fluoro-3-nitrobenzamida (17m). A una mezcla de ácido 2-fluoro-3-nitrobenzoico (617,95 mg, 3,34 mmol) y (S)-2-amino-3-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)propan-1-ol (1,1 g, 3,34 mmol) en DMF (10 ml), se le añadieron HATU (1,52 g, 4,01 mmol) y DIEA (1,73 g, 13,35 mmol, 2,33 ml) a 20 °C en una atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 20 °C durante 16 horas. El análisis por LCMS mostró un pico principal con la MS deseada. A la mezcla se le añadió acetato de etilo (100 ml) y la mezcla se agitó durante 5 min. La mezcla se lavó con H₂O (10 ml x 5). La fase orgánica se lavó con salmuera (10 ml x 2), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, éter de petróleo: acetato de etilo = 10:1 a 2:1) para dar (S)-N-(1-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-3-hidroxiopropan-2-il)-2-fluoro-3-nitrobenzamida (**17m**). La masa de MS calculada para [M+H]⁺ (C₂₆H₂₉FN₂O₅Si) requiere m/z 496,1, LCMS encontrada m/z 496,1; ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,38-8,29 (m, 1H), 8,21-8,14 (m, 1H), 7,65 (dd, J = 1,5, 6,2 Hz, 4H), 7,46-7,33 (m, 7H), 4,27 (s, 1H), 4,03-3,94 (m, 2H), 3,94-3,88 (m, 1H), 3,84-3,75 (m, 1H), 1,10 (s, 9H).

(S)-3-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)metil)-9-nitro-3,4-dihidrobencof[*f*][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (**17r**). A una mezcla de (S)-N-(1-((*terc*-butildifenilsilil)oxi)-3-hidroxiopropan-2-il)-2-fluoro-3-nitrobenzamida (**17m**) (617,95 mg, 3,34 mmol) en DCM (300 ml) se le añadió en una porción t-BuOK (1 M en THF, 664,52 ul) a 45 °C y se agitó durante 16 horas. El análisis por TLC indicó que la reacción se había completado. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante TLC prep. (SiO₂, éter de petróleo: acetato de etilo = 2:1) para dar (S)-3-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)metil)-9-nitro-3,4-dihidrobencof[*f*][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (**17r**). ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,12 (dd, *J* = 1,7, 7,9 Hz,

1H), 7,93 (dd, $J = 1,7, 7,9$ Hz, 1H), 7,64 (dd, $J = 1,5, 7,9$ Hz, 4H), 7,47-7,36 (m, 6H), 7,31 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,58 (dd, $J = 8,4, 11,3$ Hz, 1H), 4,43 (dd, $J = 2,9, 11,4$ Hz, 1H), 3,83-3,77 (m, 2H), 3,75-3,67 (m, 1H), 1,04 (s, 9H).

(S)-3-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-5-cloro-9-nitro-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepina (17s). A una mezcla de (S)-3-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-9-nitro-3,4-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (**17r**) (55 mg, 115,40 μ mol) en DCM (1 ml) se le añadió en una porción PCl_5 (26,43 mg, 126,94 μ mol) a 20 °C en una atmósfera de N_2 . La mezcla se agitó a 20 °C durante 3 horas para proporcionar (S)-3-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-5-cloro-9-nitro-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepina (**17s**) en una solución de DCM que se usó directamente en la siguiente etapa.

(S)-5-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-8-nitro-5,6-dihidrobenczo[f]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepina (17p). A una mezcla de (S)-3-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-5-cloro-9-nitro-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepina (**17s**) (57 mg, 115,14 μ mol) en DCM (1 ml) se le añadió en una porción TMSN_3 (26,53 mg, 230,28 μ mol, 30,29 μ l) a 20 °C en una atmósfera de N_2 . La mezcla se agitó a 20 °C durante 16 horas. El análisis por LCMS indicó que a la mezcla se le habían añadido H_2O (5 ml) y DCM (10 ml) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con DCM (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 ml x 2), se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante TLC prep. (SiO_2 , éter de petróleo: acetato de etilo = 2:1) para dar (S)-5-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-8-nitro-5,6-dihidrobenczo[f]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepina (**17p**). La masa de MS calculada para $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_4\text{Si}$) requiere m/z 501,1, LCMS encontrada m/z 501,1; ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ 8,26 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 8,07 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,17-6,03 (m, 1H), 4,99-4,93 (m, 1H), 4,89 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H), 4,85-4,81 (m, 1H), 4,79-4,73 (m, 1H), 1,70 (dd, $J = 1,4, 6,9$ Hz, 3H).

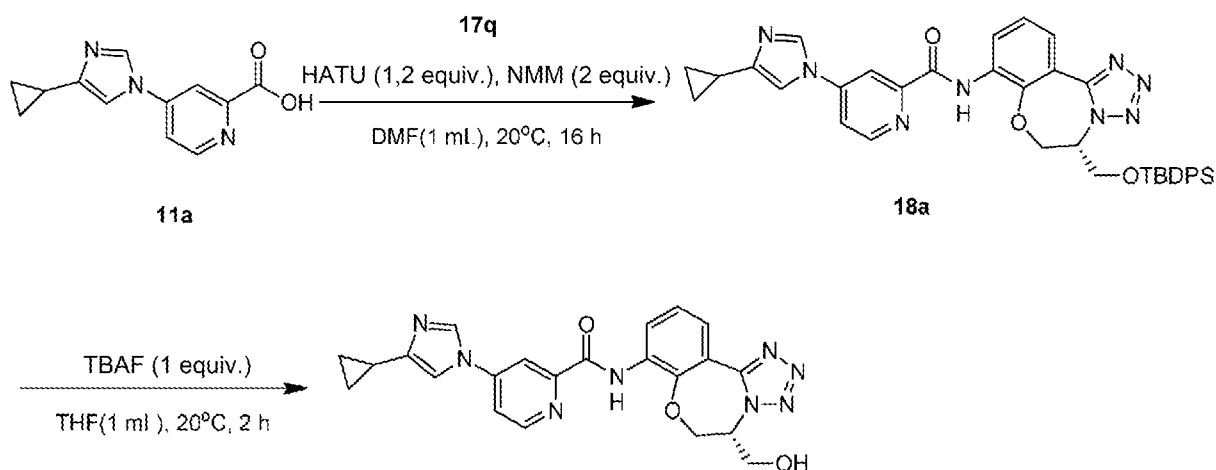
(S)-5-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-5,6-dihidrobenczo[f]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-amina (17q). A una mezcla de (S)-5-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-8-nitro-5,6-dihidrobenczo[f]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepina (**17p**) (19 mg, 37,88 μ mol) en EtOH (4 ml) y H_2O (0,8 ml) se le añadieron en una porción Fe (10,58 mg, 189,39 μ mol) y NH_4Cl (20,26 mg, 378,78 μ mol, 13,24 μ l) a 20 °C en una atmósfera de N_2 . La mezcla se calentó a 70 °C durante 16 horas. El análisis por LCMS indicó que la reacción se había completado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (5 ml x 2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante TLC prep. (SiO_2 , éter de petróleo: acetato de etilo = 1:1) para dar (S)-5-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-5,6-dihidrobenczo[f]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-amina (**17q**). La masa de MS calculada para $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_2\text{Si}$) requiere m/z 471,2, LCMS encontrada m/z 471,2; ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 7,92 (dd, $J = 1,6, 8,1$ Hz, 1H), 7,64 (ddd, $J = 1,5, 7,9, 9,3$ Hz, 4H), 7,48-7,36 (m, 6H), 7,07-7,00 (m, 1H), 6,89 (dd, $J = 1,5, 7,8$ Hz, 1H), 5,15-5,08 (m, 1H), 5,03 (dd, $J = 4,0, 13,0$ Hz, 1H), 4,30 (dd, $J = 1,6, 13,0$ Hz, 1H), 4,23-4,12 (m, 2H), 4,01 (s, 2H), 1,07 (s, 9H).

(S)-N-(5-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-5,6-dihidrobenczo[f]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-il)-5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-2-fluoro-4-metilbenzamida (17a). A una mezcla de ácido 5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-2-fluoro-4-metilbenzoico (**1a**) (15 mg, 57,63 μ mol) en DMF (1 ml) se le añadieron en una porción HATU (24,11 mg, 63,40 μ mol) y NMM (11,66 mg, 115,27 μ mol, 12,67 μ l) a 20 °C en una atmósfera de N_2 . La mezcla se agitó a 20 °C durante 30 min, a continuación, a la mezcla se le añadió (S)-5-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-5,6-dihidrobenczo[f]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-amina (**17q**) (13,59 mg, 28,82 μ mol). Una vez que el análisis por LCMS indicó que la reacción se había completado, a la mezcla se le añadieron acetato de etilo (30 ml) y NaHCO_3 sat. (3 ml), la mezcla se agitó durante 5 min y se lavó con la solución saturada de NaHCO_3 (3 ml x 3). La fase orgánica se lavó con salmuera (3 ml x 2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar (S)-N-(5-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-5,6-dihidrobenczo[f]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-il)-5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-2-fluoro-4-metilbenzamida (**17a**). La masa de MS calculada para $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{40}\text{H}_{40}\text{FN}_7\text{O}_3\text{Si}$) requiere m/z 714,2, LCMS encontrada m/z 714,2.

Síntesis de (R)-5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-2-fluoro-N-(5-(hidroximetil)-5,6-dihidrobenczo[f]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-il)-4-metilbenzamida (Ejemplo 17). A una mezcla de (S)-N-(5-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-5,6-dihidrobenczo[f]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-il)-5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-2-fluoro-4-metilbenzamida (**17a**) (42 mg, 58,83 μ mol) en THF (2 ml) se le añadió en una porción TBAF (1 M en THF, 58,83 μ l) a 20 °C en una atmósfera de N_2 . La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 horas. El análisis por LCMS indicó que la reacción se había completado. A la mezcla de reacción se le añadieron acetato de etilo (50 ml) y H_2O (5 ml), la mezcla se agitó a 20 °C durante 5 min y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con H_2O (5 ml x 5) y salmuera (5 ml x 2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante TLC prep. (SiO_2 , DCM: MeOH = 10:1) para dar el **Ejemplo 17**. La masa de MS calculada para $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{FN}_7\text{O}_3$) requiere m/z 476,1, LCMS encontrada m/z 476,1; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,92 (d a, $J = 4,9$ Hz, 1H), 8,29-8,17 (m, 2H), 7,80-7,64 (m, 2H), 7,50 (d a, $J = 11,2$ Hz, 1H), 7,32 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,19 (s a, 1H), 5,34 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 5,12 (d a, $J = 4,4$ Hz, 1H), 4,83 (dd a, $J = 4,3, 13,4$ Hz, 1H), 4,50 (d a, $J = 13,2$ Hz, 1H), 4,00-3,85 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,85 (s a, 1H), 0,85-0,77 (m, 2H), 0,74-0,68 (m, 2H).

Ejemplo S11

(R)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5-(hidroximetil)-5,6-dihidrobenczo[f]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-il)picolinamida (**Ejemplo 18**) se sintetizó de acuerdo con los esquemas proporcionados a continuación.

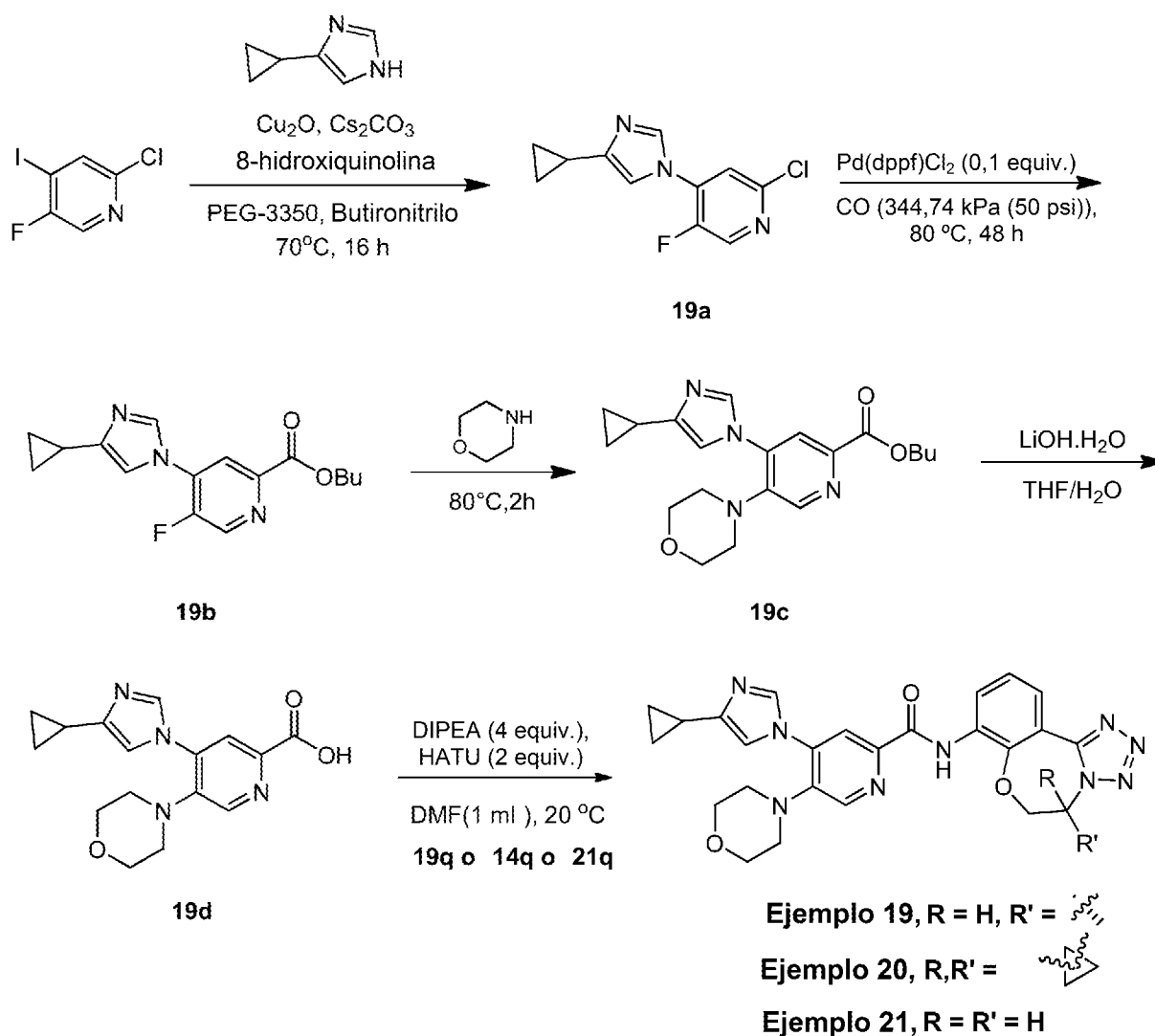


(S)-N-(5-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-5,6-dihidrobencof[tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-il)-4-(4-ciclopil-1H-imidazol-1-il)picolinamida (18a). A una mezcla de ácido 4-(4-ciclopil-1H-imidazol-1-il)picolínico (**11a**) (12 mg, 52,35 μ mol) en DMF (1 ml) se le añadieron HATU (21,89 mg, 57,58 μ mol) y NMM (5,29 mg, 52,35 μ mol) a 20 °C en una atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 20 °C durante 30 min, a continuación, a la mezcla se le añadió (S)-5-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-5,6-dihidrobencof[tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-il)-4-(4-ciclopil-1H-imidazol-1-il)picolinamida (**17q**) (12,34 mg, 26,17 μ mol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 3 horas. El análisis por LCMS mostró un pico principal con la MS deseada. A la mezcla se le añadió acetato de etilo (50 ml) y se agitó durante 5 min. La mezcla se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ (3 ml x 3) y salmuera (3 ml x 2), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar (S)-N-(5-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-5,6-dihidrobencof[tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-il)-4-(4-ciclopil-1H-imidazol-1-il)picolinamida (**18a**) y se usó directamente. La masa de MS calculada para [M+H]⁺ (C₃₈H₃₈N₈O₃Si) requiere m/z 683,3, LCMS encontrada m/z 683,2.

Síntesis de (R)-4-(4-ciclopil-1H-imidazol-1-il)-N-(5-(hidroximetil)-5,6-dihidrobencof[tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-il)picolinamida (Ejemplo 18). A una mezcla de (S)-N-(5-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-5,6-dihidrobencof[tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-il)-4-(4-ciclopil-1H-imidazol-1-il)picolinamida (**18a**) (61 mg, 89,33 μ mol) en THF (1 ml) se le añadió TBAF (1 M en THF, 89,33 μ l) a 20 °C en una atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 horas. El análisis por LCMS mostró un pico principal con la MS deseada. A la mezcla de reacción se le añadieron acetato de etilo (50 ml) y H₂O (5 ml), la mezcla se agitó a 20 °C durante 5 min y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con H₂O (5 ml x 5) y salmuera (5 ml x 2), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante TLC prep. (SiO₂, DCM: MeOH = 10:1) para dar el **Ejemplo 18**. La masa de MS calculada para [M+H]⁺ (C₂₂H₂₀N₈O₃) requiere m/z 445,1, LCMS encontrada m/z 445,1; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,70 (s, 1H), 8,83 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,62 (d a, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,41 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,27-8,21 (m, 1H), 8,01 (dd, *J* = 2,2, 5,5 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,37 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,42 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 5,18 (s a, 1H), 4,97 (dd, *J* = 4,1, 13,4 Hz, 1H), 4,61 (d a, *J* = 13,0 Hz, 1H), 4,06-3,90 (m, 2H), 1,93-1,83 (m, 1H), 0,87-0,81 (m, 2H), 0,76-0,71 (m, 2H).

Ejemplo S12

(R)-4-(4-ciclopil-1H-imidazol-1-il)-N-(5-metil-5,6-dihidrobencof[tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-il)-5-morfolinopicolinamida (**Ejemplo 19**), 4-(4-ciclopil-1H-imidazol-1-il)-5-morfolin-N-(6H-espiro[benzo[tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-5,1'-ciclopropan]-8-il)picolinamida (**Ejemplo 20**) y 4-(4-ciclopil-1H-imidazol-1-il)-N-(5,6-dihidrobencof[tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-il)-5-morfolinopicolinamida (**Ejemplo 21**) se sintetizaron de acuerdo con el esquema proporcionado a continuación.



2-cloro-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-fluoropiridina (19a). A una mezcla de 4-ciclopropil-1H-imidazol (1,4 g, 12,95 mmol) y 2-cloro-5-fluoro-4-yodopiridina (3,50 g, 13,59 mmol) en butironitrilo (210 ml) se le añadieron Cu_2O (185,25 mg, 1,29 mmol), 8-hidroxiquinolina (281,88 mg, 1,94 mmol), Cs_2CO_3 (8,44 g, 25,89 mmol) y PEG-3350 (1,09 g, 12,95 mmol) a 20 °C en una atmósfera de N_2 . La mezcla se agitó a 20 °C durante 10 min, a continuación se calentó a 70 °C y se agitó durante 16 horas. El análisis por LCMS mostró un nuevo pico con la MS deseada. La mezcla se enfrió a 25 °C, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DCM (50 ml) y se añadió H_2O (40 ml), y la mezcla se extrajo con DCM (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml x 2), se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , éter de petróleo:acetato de etilo = 100:1 a 30:1) para dar 2-cloro-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-fluoropiridina (**19a**). ^1H RMN (400 MHz, $\text{ClO}_2\text{FORMO-d}$) δ 8,41 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,37 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 1,95-1,86 (m, 1H), 0,95-0,89 (m, 2H), 0,87-0,81 (m, 2H).

4-(4-Ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-fluoropicolinato de butilo (19b). A una solución de 2-cloro-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-fluoropiridina (**19a**) (1 g, 4,21 mmol) en $n\text{-BuOH}$ (50 ml) se le añadieron $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (615,76 mg, 841,54 μmol) y TEA (2,13 g, 21,04 mmol, 2,93 ml) en una atmósfera de N_2 . La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con CO varias veces. La mezcla se agitó en un globo de monóxido de carbono a 80 °C durante 3 horas. El análisis por TLC indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , éter de petróleo: acetato de etilo = 50:1 a 4:1) para dar 4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-fluoropicolinato de butilo (**19b**). ^1H RMN (400 MHz, $\text{ClO}_2\text{FORMO-d}$) δ 8,73 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 4,46 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,00-1,89 (m, 1H), 1,83 (quint., J = 7,2 Hz, 2H), 1,54-1,41 (m, 2H), 0,99 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 0,96-0,90 (m, 2H), 0,89-0,83 (m, 2H).

4-(4-Ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-morfolinopicolinato de butilo (19c). Una solución de 4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-fluoropicolinato de butilo (**19b**) (0,65 g, 2,14 mmol) en morfina seca (30 ml) se calentó a 80 °C durante 8 h. El análisis por TLC indicó que la reacción se había completado. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , éter de petróleo: acetato de etilo = 5:1 a 1:1) para dar 4-(4-

ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-morfolinopicolinato de butilo (**19c**). ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,47 (s, 1H), 7,95-7,89 (m, 2H), 7,14-7,10 (m, 1H), 7,13 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 4,42 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,82-3,71 (m, 4H), 2,94-2,83 (m, 4H), 1,99-1,88 (m, 1H), 1,86-1,76 (m, 2H), 1,47 (cd, J = 7,5, 15,0 Hz, 2H), 0,98 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 0,92 (td, J = 2,9; 8,3 Hz, 2H), 0,85-0,79 (m, 2H).

Ácido 4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-morfolinopicolínico (19d). A una mezcla de 4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-morfolinopicolinato de butilo (**19c**) (0,776 g, 2,09 mmol) en MeOH (5 ml), THF (5 ml) y H₂O (0,5 ml) se le añadió LiOH·H₂O (87,90 mg, 2,09 mmol) a 25 °C en una atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. El análisis por LCMS indicó que la reacción se había completado. El pH de la mezcla se ajustó a 5 con una solución 1 M de HCl. La mezcla se concentró al vacío para dar ácido 4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-morfolinopicolínico (**19d**). ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,44 (s, 1H), 8,14 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,03-7,91 (m, 1H), 7,38 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 3,77-3,69 (m, 4H), 2,92-2,84 (m, 4H), 1,97-1,87 (m, 1H), 0,95-0,87 (m, 2H), 0,81-0,72 (m, 2H).

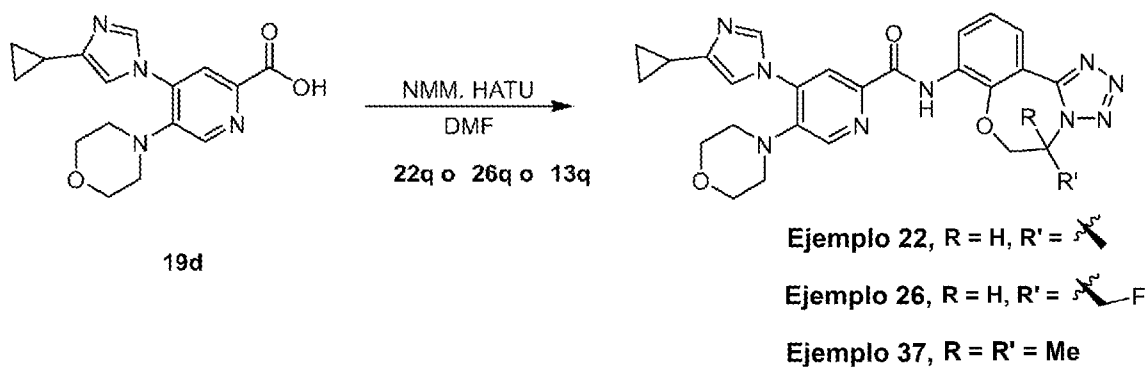
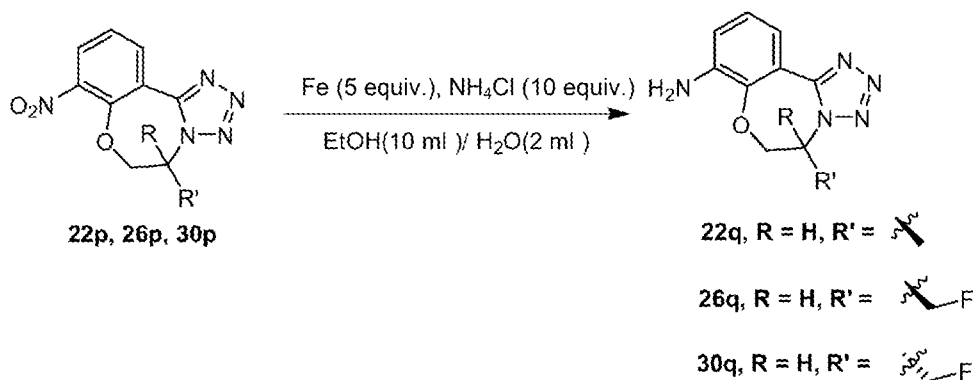
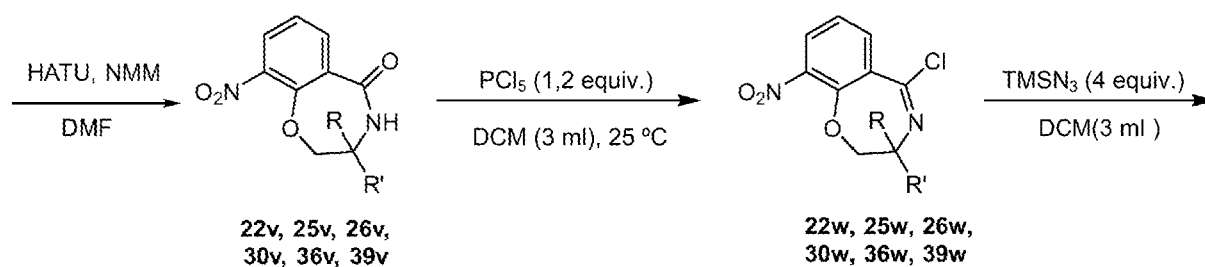
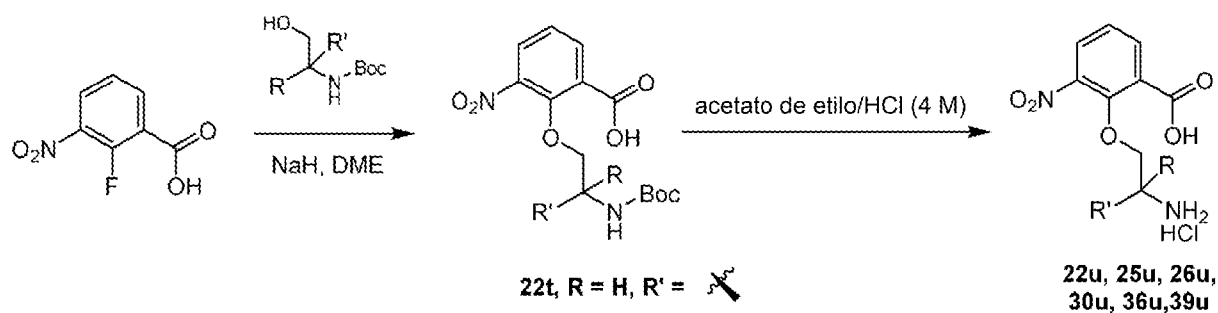
Síntesis de (R)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5-metil-5,6-dihidrobencofurazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-il)-5-morfolinopicolinamida (Ejemplo 19). A una mezcla de ácido 4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-morfolinopicolínico (**19d**) (10 mg, 31,81 μmol) en DMF (1 ml) se le añadieron en una porción HATU (24,19 mg, 63,63 μmol) y NMM (12,87 mg, 127,25 μmol, 13,99 μl) a 20 °C en una atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 20 °C durante 30 min, a continuación, a la mezcla se le añadió **19q** (6,91 mg, 31,81 μmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 16 horas. El análisis por LCMS mostró un pico principal con la MS deseada. A la mezcla se le añadió acetato de etilo (50 ml) y la mezcla se agitó durante 5 min y se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ (10 ml x 3). La fase orgánica se lavó con salmuera (10 ml x 2), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante TLC prep. (SiO₂, DCM: MeOH = 10:1) para dar el **Ejemplo 19**. La masa de MS calculada para [M+H]⁺ (C₂₆H₂₇N₉O₃) requiere m/z 514,2, LCMS encontrada m/z 514,2; ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 10,54 (s, 1H), 8,79 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,36 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,17-7,96 (m, 2H), 7,32 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 5,29-5,19 (m, 1H), 4,71 (dd, J = 4,3, 13,1 Hz, 1H), 4,51 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 3,81 (s, 4H), 2,94 (s, 4H), 1,95 (s, 1H), 1,83 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,95 (s, 2H), 0,84 (s, 2H).

Síntesis de 4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-morfolin-N-(6H-espiro[benzofurazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-5,1'-ciclopropan]-8-il)picolinamida (Ejemplo 20). A una mezcla de ácido 4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-morfolinopicolínico (**20d**) (10 mg, 31,81 μmol) en DMF (1 ml) se le añadieron HATU (24,19 mg, 63,63 μmol) y NMM (12,87 mg, 127,25 μmol, 13,99 μl) a 20 °C en una atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 20 °C durante 30 min, a continuación se añadió 6H-espiro[benzofurazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-5,1'-ciclopropan]-8-amina (**14q**) (7,29 mg, 31,81 μmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 16 horas. El análisis por LCMS mostró un pico principal con la MS deseada. A la mezcla se le añadió acetato de etilo (50 ml) y la mezcla se agitó durante 5 min, y la mezcla se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ (10 ml x 3). La fase orgánica se lavó con salmuera (10 ml x 2), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante TLC prep. (SiO₂, DCM: MeOH = 10:1) para dar el **Ejemplo 20**. La masa de MS calculada para [M+H]⁺ (C₂₇H₂₇N₉O₃) requiere m/z 526,2, LCMS encontrada m/z 526,3; ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 10,53 (s, 1H), 8,80 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,47-8,32 (m, 2H), 8,11 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,32 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,80 (s, 4H), 2,92 (s, 4H), 2,11-2,02 (m, 2H), 1,94 (s, 1H), 1,51-1,45 (m, 2H), 0,94 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 0,84 (s, 2H).

Síntesis de 4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5,6-dihidrobencofurazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-il)-5-morfolinopicolinamida (Ejemplo 21). A una solución de **19d** (10 mg, 31,81 μmol) en DMF (1 ml) se le añadieron HATU (24,19 mg, 63,63 μmol) y NMM (12,87 mg, 127,25 μmol, 13,99 μl) a 30 °C, después de 10 min, a la mezcla se le añadió **21q** (7,11 mg, 34,99 μmol, 1,1 equiv.). A continuación, la mezcla se agitó a 30 °C durante 12 h. El análisis por TLC indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se inactivó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron, y el filtrado se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó por TLC prep. para dar el **Ejemplo 21**. La masa de MS calculada para [M+H]⁺ (C₂₅H₂₅N₉O₃) requiere m/z 500,2, LCMS encontrada m/z 500,3; ¹H RMN (CLOROFORMO-d, 400 MHz): δ (ppm) 10,53 (s, 1H), 8,79 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,35 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,31 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 4,98 (d, J = 4,6 Hz, 2H), 4,63-4,79 (m, 2H), 3,79 (d, J = 4,2 Hz, 4H), 2,92 (s, 4H), 1,85-2,01 (m, 1H), 0,93 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 0,83 (s, 2H).

Ejemplo S13

(S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5-metil-5,6-dihidrobencofurazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-il)-5-morfolinopicolinamida (**Ejemplo 22**), (R)-5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-2-fluoro-N-(5-(fluorometil)-5,6-dihidrobencofurazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-il)-4-metilbenzamida (**Ejemplo 26**) y 4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5,5-dimetil-5,6-dihidrobencofurazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-il)-5-morfolinopicolinamida (**Ejemplo 37**) se sintetizaron de acuerdo con los esquemas proporcionados a continuación.



- 5 **Síntesis de (t).** A una solución de ácido 2-fluoro-3-nitrobenzoico (28 mmol) en DME (90 ml) se le añadió NaH (2,5 equiv.) a 0 °C y se agitó durante 10 min, a continuación se añadió alcohol (1 equiv.) disuelto en DME (10 ml) a esta temperatura y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se acidificó a pH 5 con una solución 0,5 M de HCl. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 3), las capas de fase orgánica se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar t en bruto que se

usó directamente en la siguiente etapa.

Síntesis de (u). Una solución de **t** (3,3 mmol) en HCl/EtOAc (20 ml, 4 M) se agitó a 10 °C durante 2 horas mientras precipitó un sólido. La mezcla de reacción se filtró; la torta de filtro se aclaró con EtOAc (10 ml) y se secó al vacío para dar **u**.

Síntesis de (v). A una solución de **u** (6,7 mmol, sal HCl) en DMF (120 ml) se le añadieron HATU (1,5 equiv.) y NMM (4 equiv.) a 25 °C y se agitaron durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío, a continuación se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (15 ml x 3), las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1 a 1:1) para dar **v**.

Síntesis de (w). A una solución de **v** (0,33 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió PCl₅ (1,2 equiv.) a 25 °C y se agitó durante 4 horas. El análisis por TLC indicó que la reacción se había completado. **w** en DCM se usó directamente en la siguiente etapa.

Síntesis de (p). A una solución de **w** (0,33 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió TMSN₃ (3 equiv.) a 25 °C y se agitó durante 20 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (10 ml), se lavó con agua (5 ml) y salmuera (5 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por TLC prep. para proporcionar **p**.

Síntesis de (q). A una solución de **p** (0,16 mmol) en EtOH (5 ml) y H₂O (1 ml) se le añadieron Fe (5 equiv.) y NH₄Cl (10 equiv.) a 25 °C, a continuación se calentó a 70 °C y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite, el lecho de Celite se aclaró con EtOH (10 ml) y EtOAc (10 ml), y el filtrado se concentró. El residuo se diluyó con agua (8 ml) y se extrajo con DCM (10 ml x 2), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para dar **q**.

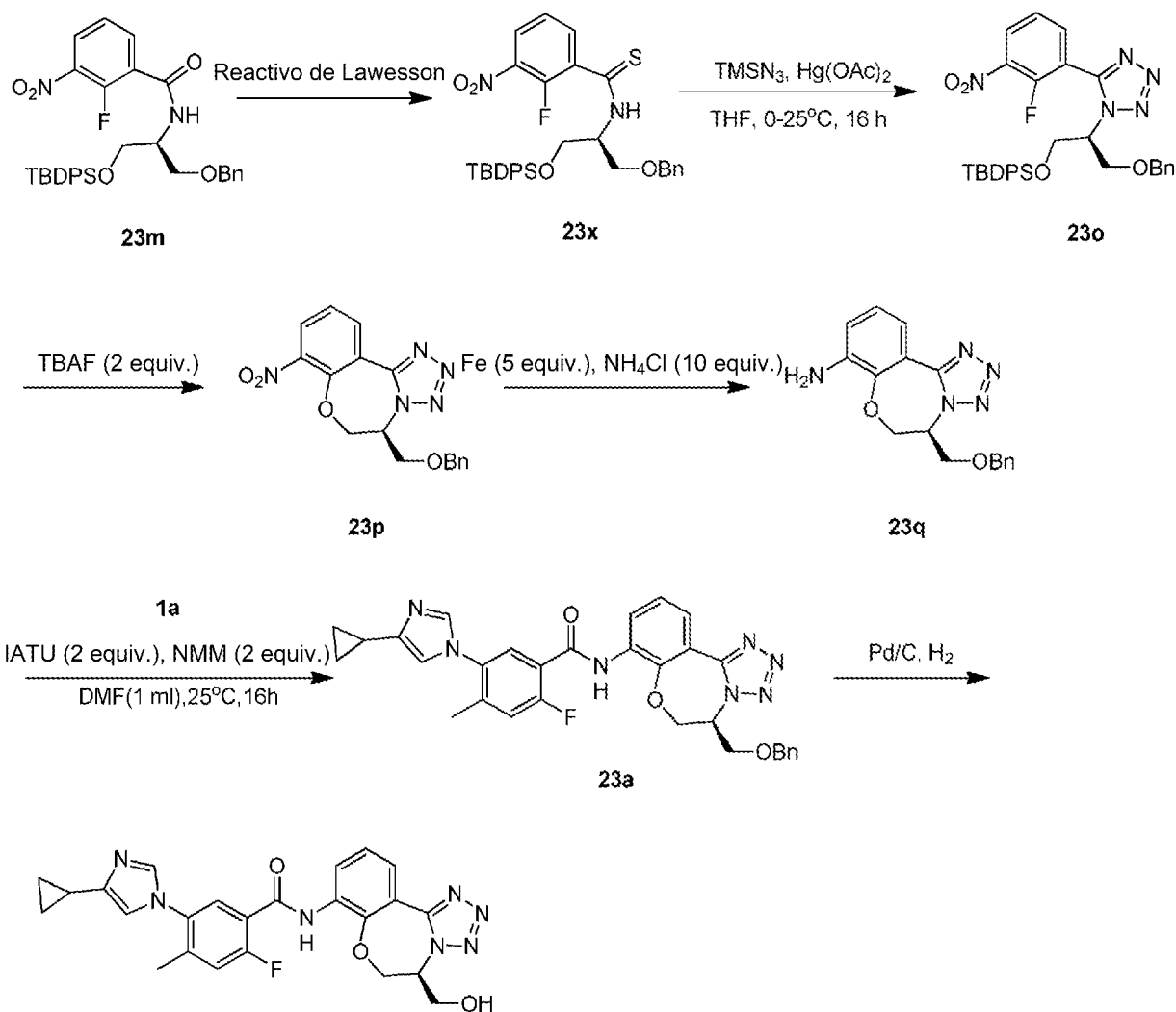
Síntesis de (S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5-metil-5,6-dihidrobencof[*f*]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-il)-5-morfolinopicolinamida (Ejemplo 22). A una solución de ácido 4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-morfolinopicolínico (**19d**) (7,96 mg, 25,32 umol) en DMF (1 ml) se le añadieron NMM (9,31 mg, 92,07 umol, 10,12 ul) y HATU (17,50 mg, 46,03 umol) a 25 °C, después de la agitación durante 10 min, a la mezcla se le añadió (S)-5-metil-5,6-dihidrobencof[*f*]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-amina (**22q**) (5 mg, 23,02 umol) a 25 °C y se agitó durante 2 h más. El análisis por LCMS mostró un pico principal con la MS deseada. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se lavó con una solución sat. de bicarbonato de sodio (5 ml) y salmuera (5 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por TLC prep. para dar el **Ejemplo 22**. La masa de MS calculada para [M+1]⁺ (C₂₆H₂₇N₉O₃) requiere *m/z* 514,2, LCMS encontrada *m/z* 514,3; ¹H RMN (CLOROFORMO-*d*, 400 MHz): δ (ppm) 10,47 (s, 1H), 8,72 (dd, *J* = 8,0; 1,7 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,28 (dd, *J* = 8,0; 1,7 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,94 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,25 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 5,07-5,22 (m, 1H), 4,63 (dd, *J* = 13,0; 4,6 Hz, 1H), 4,43 (dd, *J* = 13,1; 1,7 Hz, 1H), 3,66-3,78 (m, 4H), 2,73-2,93 (m, 4H), 1,82-1,91 (m, 1H), 1,75 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,82-0,93 (m, 2H), 0,70-0,80 (m, 2H).

Síntesis de (R)-5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-2-fluoro-N-(5-(fluorometil)-5,6-dihidrobencof[*f*]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-il)-4-metilbenzamida (Ejemplo 26). A una mezcla de ácido 5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-2-fluoro-4-metilbenzoico (**19d**) (4,65 mg, 17,86 umol) en DMF (1 ml) se le añadieron HATU (8,73 mg, 22,96 umol) y NMM (3,87 mg, 38,26 umol, 4,21 ul) a 20 °C en una atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 20 °C durante 10 min, a continuación, a la mezcla se le añadió (R)-5-(fluorometil)-5,6-dihidrobencof[*f*]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-amina (**26q**) (3 mg, 12,75 umol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 16 horas. El análisis por LCMS mostró que la reacción se había completado. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se diluyó con acetato de etilo (40 ml), a continuación se lavó con la solución saturada de NaHCO₃ (5 ml x 5) y salmuera (5 ml x 2), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante TLC prep. (SiO₂, acetato de etilo: metanol = 10:1) para dar un producto, que se purificó de nuevo por recristalización en MTBE (1 ml) a 25 °C para dar el **Ejemplo 26**. La masa de MS calculada para [M+1]⁺ (C₂₄H₂₁F₂N₇O₂) requiere *m/z* 477,2, LCMS encontrada *m/z* 478,2; ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ 8,45 (d a, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,31 (d a, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,92-7,67 (m, 2H), 7,45-7,27 (m, 2H), 7,08 (s, 1H), 5,47 (dd a, *J* = 4,7; 11,6 Hz, 1H), 5,17 (dd a, *J* = 5,6; 9,8 Hz, 1H), 5,08-4,96 (m, 2H), 4,91 (d a, *J* = 4,9 Hz, 1H), 4,61 (d a, *J* = 13,7 Hz, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,98-1,89 (m, 1H), 0,93-0,88 (m, 2H), 0,79-0,73 (m, 2H).

Síntesis de 4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5,5-dimetil-5,6-dihidrobencof[*f*]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-il)-5-morfolinopicolinamida (Ejemplo 37). A una solución de ácido 4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-morfolinopicolínico (**19d**) (30 mg, 95,44 umol) en DMF (1 ml) se le añadieron HATU (72,58 mg, 190,88 umol) y NMM (38,61 mg, 381,75 umol, 41,97 ul) a 25 °C, a continuación se añadió 5,5-dimetil-5,6-dihidrobencof[*f*]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-amina (**13q**) (22,07 mg, 95,44 umol) y se agitó durante 4 horas por debajo de 40 °C mientras se eliminó por precipitación un sólido. La mezcla de reacción se filtró. La torta de filtro se lavó con MTBE (10 ml), H₂O (10 ml) y a continuación se secó al vacío para proporcionar el **Ejemplo 37**. La masa de MS calculada para [M+1]⁺ (C₂₇H₂₉N₉O₃) requiere *m/z* 528,2, LCMS encontrada *m/z* 528,2; ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ = 10,52 (s, 1H), 8,77 (dd, *J* = 1,5; 8,3 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,34 (dd, *J* = 1,7; 8,1 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,32 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,86-3,75 (m, 4H), 3,00-2,86 (m, 4H), 1,99-1,90 (m, 1H), 1,86 (s, 6H), 0,99-0,91 (m, 2H), 0,87-0,79 (m, 2H).

Ejemplo S14

(S)-5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-2-fluoro-N-(5-(hidroximetil)-5,6-dihidrobenzo[f]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-il)-4-metilbenzamida (**Ejemplo 23**) se sintetizó de acuerdo con los esquemas proporcionados a continuación.

**Ejemplo 23**

(S)-N-(1-(benciloxi)-3-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)propan-2-il)-2-fluoro-3-nitrobenzotioamida (**23x**). A una mezcla de (S)-N-(1-(benciloxi)-3-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)propan-2-il)-2-fluoro-3-nitrobenzamida (**23m**) (320 mg, 545,40 μ mol) en tolueno (10 ml) se le añadió 2,4-bis(4-metoxifenil)-2,4-ditioxo-1,3,2,4ditiadifosfetano (154,42 mg, 381,78 μ mol) en una atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 110 °C durante 16 horas. El análisis por LCMS mostró que se había detectado la MS deseada. La mezcla se vertió en agua (5 ml) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante TLC prep. (SiO₂, éter de petróleo: acetato de etilo = 10:1) para dar (S)-N-(1-(benciloxi)-3-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)propan-2-il)-2-fluoro-3-nitrobenzotioamida **23x**. La masa de MS calculada para [M+1]⁺ (C₃₃H₃₅FN₂O₄SSi) requiere m/z 603,2, LCMS encontrada m/z 603,2; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,19 (t a, *J* = 7,5 Hz, 1H), 8,12-8,02 (m, 2H), 7,66 (t a, *J* = 6,2 Hz, 4H), 7,42-7,30 (m, 11H), 5,02 (s a, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,11 (dd, *J* = 3,9, 10,1 Hz, 1H), 4,01-3,89 (m, 2H), 3,78 (dd, *J* = 5,8, 9,2 Hz, 1H), 1,08 (s, 9H).

(S)-1-(1-(benciloxi)-3-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)propan-2-il)-5-(2-fluoro-3-nitrofenil)-1H-tetrazol (**23o**). A una mezcla de (S)-N-(1-(benciloxi)-3-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)propan-2-il)-2-fluoro-3-nitrobenzotioamida (**23x**) (250 mg, 414,74 μ mol) en THF (2 ml) se le añadieron Hg(OAc)₂ (264,34 mg, 829,48 μ mol) y TMSN₃ (334,47 mg, 2,90 mmol, 381,82 μ l) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, a continuación se calentó a 30 °C y se agitó durante 16 horas. El análisis por LCMS mostró que se detectó la MS deseada. El residuo se vertió en hielo-agua (5 ml) y las

fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml x 2), se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante TLC prep. (SiO₂, éter de petróleo: acetato de etilo = 3:1) para dar (S)-1-(1-(benciloxi)-3-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)propan-2-il)-5-(2-fluoro-3-nitrofenil)-1H-tetrazol (**23o**). La masa de MS calculada para [M+1]⁺ (C₃₃H₃₄FN₅O₄Si) requiere m/z 612,2, LCMS encontrada m/z 612,1; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,29-8,22 (m, 1H), 7,71 (t a, J = 6,0 Hz, 1H), 7,52-7,41 (m, 6H), 7,40-7,34 (m, 4H), 7,34-7,28 (m, 4H), 7,12-7,05 (m, 2H), 4,66-4,54 (m, 1H), 4,43-4,32 (m, 2H), 4,25-4,15 (m, 1H), 4,13-4,04 (m, 1H), 3,95-3,80 (m, 2H), 0,94 (s, 9H).

(S)-5-((benciloxi)metil)-8-nitro-5,6-dihidrobencof[tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepina (**23p**). A una mezcla de (S)-1-(1-(benciloxi)-3-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)propan-2-il)-5-(2-fluoro-3-nitrofenil)-1H-tetrazol (**23o**) (145 mg, 237,03 μmol) en THF (10 ml) se le añadió TBAF (1 M en THF, 237,03 μl) a 40 °C en una atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 40 °C durante 16 h. El análisis por LCMS mostró que se detectó la MS deseada. La mezcla se vertió en agua (10 ml) y se agitó durante 10 min y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml x 2), se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante TLC prep. (SiO₂, éter de petróleo: acetato de etilo = 3:1) para dar (S)-5-((benciloxi)metil)-8-nitro-5,6-dihidrobencof[tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepina (**23p**). La masa de MS calculada para [M+1]⁺ (C₁₇H₁₅N₅O₄) requiere m/z 354,1, LCMS encontrada m/z 354,1; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,82 (dd, J = 1,6, 8,1 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 1,6, 7,9 Hz, 1H), 7,42-7,27 (m, 6H), 5,22 (dtd, J = 2,1, 4,9, 7,1 Hz, 1H), 4,96 (dd, J = 4,9, 13,3 Hz, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,51 (dd, J = 2,0, 13,3 Hz, 1H), 4,15-4,06 (m, 2H).

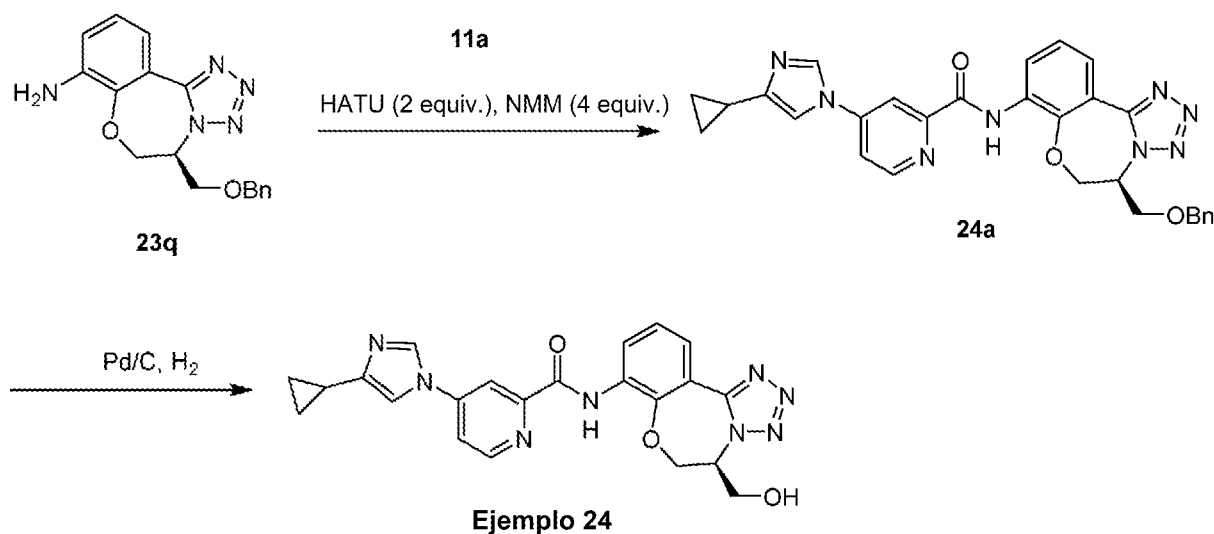
(S)-5-((benciloxi)metil)-5,6-dihidrobencof[tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-amina (**23q**). A una mezcla de (S)-5-((benciloxi)metil)-8-nitro-5,6-dihidrobencof[tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepina (**23p**) (45 mg, 127,36 μmol) en EtOH (5 ml) y H₂O (1 ml) se le añadieron en una porción Fe (35,56 mg, 636,80 μmol) y NH₄Cl (68,13 mg, 1,27 mmol) a 25 °C en una atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 70 °C durante 3 horas. El análisis por LCMS indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para eliminar la mayor parte del EtOH y H₂O. El residuo se vertió en hielo-agua (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). La fase orgánica se lavó con salmuera (5 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar (S)-5-((benciloxi)metil)-5,6-dihidrobencof[tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-amina (**23q**). La masa de MS calculada para [M+1]⁺ (C₁₇H₁₇N₅O₂) requiere m/z 324,1, LCMS encontrada m/z 324,1; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,94 (dd, J = 1,2, 8,0 Hz, 1H), 7,42-7,30 (m, 5H), 7,04 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 1,2, 7,7 Hz, 1H), 5,21-5,13 (m, 1H), 4,94 (dd, J = 4,2, 13,1 Hz, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,31 (dd, J = 1,6, 13,1 Hz, 1H), 4,06-4,02 (m, 2H).

(S)-N-(5-((benciloxi)metil)-5,6-dihidrobencof[tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-il)-5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-2-fluoro-4-metilbenzamida (**23a**). A una mezcla de 1a (12,07 mg, 46,39 μmol) y HATU (23,52 mg, 61,85 μmol) en DMF (1 ml) se le añadieron NMM (6,26 mg, 61,85 μmol, 6,80 μl) y (S)-5-((benciloxi)metil)-5,6-dihidrobencof[tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-amina (**23q**) (10 mg, 30,93 μmol) en una atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas. El análisis por LCMS mostró que se había detectado la masa deseada. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC prep. (SiO₂, DCM: MeOH = 10:1) para dar (S)-N-(5-((benciloxi)metil)-5,6-dihidrobencof[tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-il)-5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-2-fluoro-4-metilbenzamida (**23a**). La masa de MS calculada para [M+1]⁺ (C₃₁H₂₈FN₇O₃) requiere m/z 566,2, LCMS encontrada m/z 566,2; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,41 (d a, J = 17,2 Hz, 1H), 8,75 (dd, J = 1,6, 8,1 Hz, 1H), 8,37 (dd, J = 1,5, 8,1 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,38-7,34 (m, 5H), 7,22 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 5,25 (s a, 1H), 5,05 (dd, J = 4,6, 13,1 Hz, 1H), 4,68-4,61 (m, 2H), 4,48 (d a, J = 13,2 Hz, 1H), 4,12-4,04 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,99-1,90 (m, 1H), 0,93 (td, J = 2,8; 8,3 Hz, 2H), 0,88-0,82 (m, 2H).

Síntesis de (S)-5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-2-fluoro-N-(5-(hidroximetil)-5,6-dihidrobencof[tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-il)-4-metilbenzamida (Ejemplo 23). A una solución de (S)-N-(5-((benciloxi)metil)-5,6-dihidrobencof[tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-il)-5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-2-fluoro-4-metilbenzamida (**23a**) (10 mg, 17,68 μmol) en MeOH (1 ml) se le añadieron Pd/C (6 mg, 17,68 μmol, 10 % de pureza) y HCl (0,05 ml) en una atmósfera de N₂. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó varias veces con H₂. La mezcla se agitó en un globo de hidrógeno a 25 °C durante 12 h. El análisis por LCMS mostró que se detectó la MS deseada. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por TLC prep. (SiO₂, DCM: MeOH = 10:1) para dar el **Ejemplo 23**. La masa de MS calculada para [M+H]⁺ (C₂₄H₂₂FN₇O₃) requiere m/z 476,2, LCMS encontrada m/z 476,2; ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,94 (s a, 1H), 8,24 (d a, J = 8,2 Hz, 2H), 7,81-7,64 (m, 2H), 7,50 (d a, J = 11,2 Hz, 1H), 7,32 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 5,38 (s a, 1H), 5,12 (s a, 1H), 4,83 (dd a, J = 4,4, 13,5 Hz, 1H), 4,49 (d a, J = 13,2 Hz, 1H), 3,92 (s a, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,89-1,81 (m, 1H), 0,84-0,78 (m, 2H), 0,73-0,66 (m, 2H).

Ejemplo S15

(S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5-(hidroximetil)-5,6-dihidrobencof[tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-il)picolinamida (**Ejemplo 24**) se sintetizó de acuerdo con los esquemas proporcionados a continuación.

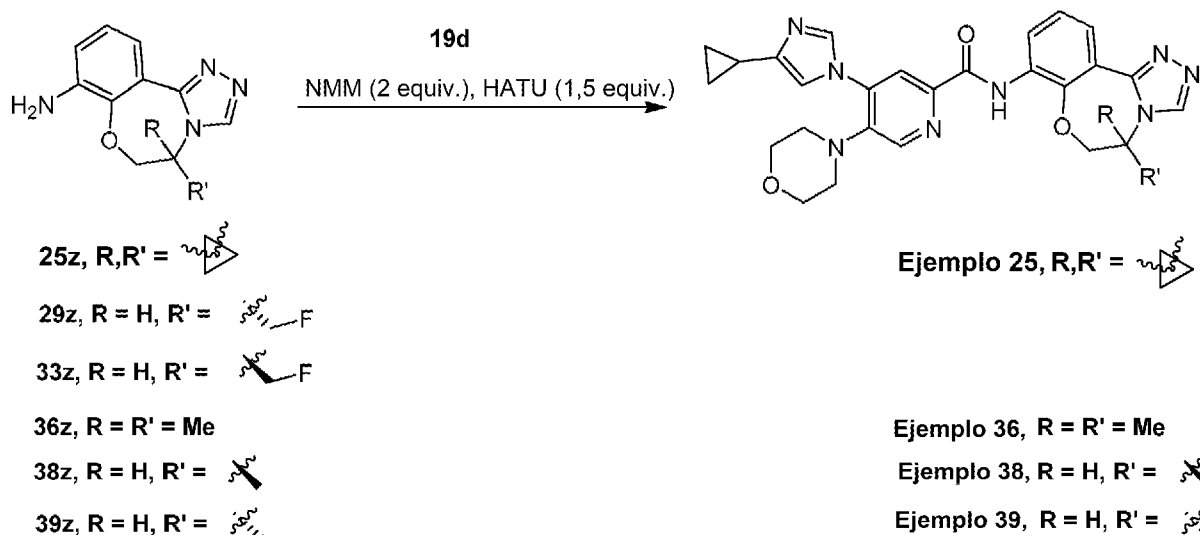
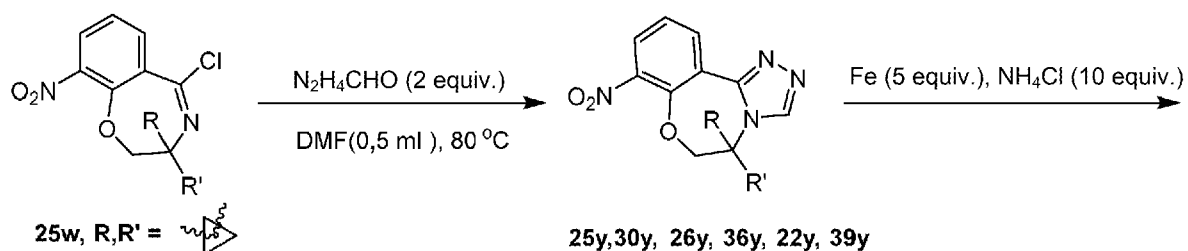


(S)-N-(5-((benciloxi)metil)-5,6-dihidrobenzo[f]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-il)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)picolinamida (24a). A una mezcla de (S)-5-((benciloxi)metil)-5,6-dihidrobenzo[f]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-amina (**23q**) (10 mg, 30,93 μmol) y NMM (6,26 mg, 61,85 μmol , 6,80 μl) en DMF (1,5 ml) se le añadieron HATU (29,40 mg, 77,32 μmol) y **11a** (14,18 mg, 61,85 μmol) en una atmósfera de N_2 . La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h. El análisis por LCMS mostró un pico principal con la MS deseada. El residuo se vertió en agua (5 ml) y las fases se separaron, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. (S)-N-(5-((benciloxi)metil)-5,6-dihidrobenzo[f]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-il)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)picolinamida (**24a**). La masa de MS calculada para $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{N}_8\text{O}_3$) requiere m/z 535,2, LCMS encontrada m/z 535,2; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 10,74 (s, 1H), 8,85-8,78 (m, 1H), 8,75 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 8,37 (dd, $J = 1,4, 8,1$ Hz, 1H), 8,32 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,54 (dd, $J = 2,3, 5,4$ Hz, 1H), 7,41 (dd, $J = 4,6, 8,4$ Hz, 1H), 7,36-7,31 (m, 5H), 7,24 (s, 1H), 5,29-5,22 (m, 1H), 5,08 (dd, $J = 4,6, 13,2$ Hz, 1H), 4,70-4,60 (m, 2H), 4,53 (d a, $J = 11,5$ Hz, 1H), 4,10 (d, $J = 6,5$ Hz, 2H), 1,98-1,90 (m, 1H), 0,99-0,92 (m, 2H), 0,88-0,80 (m, 2H).

Síntesis de (S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5-(hidroximetil)-5,6-dihidrobenzo[f]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-il)picolinamida (Ejemplo 24). A una mezcla de (S)-N-(5-((benciloxi)metil)-5,6-dihidrobenzo[f]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-il)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)picolinamida (**24a**) (10 mg, 18,71 μmol) en MeOH (1 ml) se le añadieron Pd/C (10 mg, 18,71 μmol , 10 % de pureza) y HCl (0,05 ml). La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó varias veces con H_2 . La mezcla se agitó en un globo de hidrógeno a 25 °C durante 12 h. El análisis por LCMS mostró que se había detectado la masa deseada. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC prep. (condición de TFA) para dar el **Ejemplo 24**. La masa de MS calculada para $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_8\text{O}_3$) requiere m/z 445,2, LCMS encontrada m/z 445,2; ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 9,22 (s a, 1H), 8,90 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 8,73 (dd, $J = 1,5, 7,9$ Hz, 1H), 8,53 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,29 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,97 (dd, $J = 2,2, 5,4$ Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,34 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 5,23-5,18 (m, 1H), 5,12 (dd, $J = 4,2, 13,3$ Hz, 1H), 4,61-4,55 (m, 1H), 4,22-4,08 (m, 2H), 2,06-1,97 (m, 1H), 1,11-1,05 (m, 2H), 0,93-0,85 (m, 2H).

Ejemplo S16

4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-morfolin-N-(6H-espiro[benzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazepin-5,1'-ciclopropan]-8-il)picolinamida (**Ejemplo 25**), 4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5,5-dimetil-5,6-dihidrobenzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazepin-8-il)-5-morfolinopicolinamida (**Ejemplo 36**), (S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5-metil-5,6-dihidrobenzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazepin-8-il)-5-morfolinopicolinamida (**Ejemplo 38**) y (R)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5-metil-5,6-dihidrobenzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazepin-8-il)-5-morfolinopicolinamida (**Ejemplo 39**) se sintetizaron de acuerdo con los esquemas proporcionados a continuación.



(y). La mezcla de **w** (0,2 mmol) en DCM (3 ml) se concentró al vacío y a continuación se añadió formohidrazida (3 equiv.) en DMF (3 ml) a 25 °C. A continuación, la mezcla se calentó a 70 °C y se agitó durante 20 horas en una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se concentró al vacío para eliminar la DMF, a continuación se diluyó con agua (8 ml) y se extrajo con DCM (10 ml x 2), las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por TLC prep. para dar **y**.

(z). A una solución de **y** (0,24 mmol) en EtOH (5 ml) y H₂O (1 ml) se le añadieron Fe (5 equiv.) y NH₄Cl (10 equiv.) a 25 °C, a continuación se calentó a 70 °C y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite, el lecho de Celite se aclaró con EtOH (10 ml) y EtOAc (10 ml), y el filtrado se concentró. El residuo se diluyó con agua (8 ml) y se extrajo con DCM (10 ml x 2), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml) y se secaron al vacío para dar **z** en bruto.

Síntesis de 4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-morfolin-N-(6H-espiro[benzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazepin-5,1'-ciclopropan]-8-il)picolinamida (Ejemplo 25). Una solución de (**19d**) (0,03 mmol), HATU (1,5 equiv.) y NMM (2 equiv.) en DMF (2 ml) se agitó a 25 °C durante 10 min, a continuación se añadió 6H-espiro[benzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazepin-5,1'-ciclopropan]-8-amina (**25z**) (1 equiv.) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. El análisis por LCMS indicó que la reacción se había completado. A la mezcla de reacción se le añadió acetato de etilo (50 ml), y la mezcla se lavó con H₂O (8 ml x 3), NaHCO₃ (8 ml x 3) y salmuera (5 ml x 1), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante TLC prep. (SiO₂, acetato de etilo: metanol = 10:1) para dar el **Ejemplo 25**. La masa de MS calculada para [M+H]⁺ (C₂₈H₂₈N₈O₃) requiere m/z 525,2, LCMS encontrada m/z 525,2; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 10,41 (s, 1H), 8,64 (dd, J = 1,7, 8,0 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,20 (dd, J = 1,5, 8,2 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,99-7,92 (m, 2H), 7,18-7,15 (m, 1H), 7,10 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,75-3,68 (m, 4H), 2,87-2,81 (m, 4H), 1,91-1,82 (m, 1H), 1,44-1,36 (m, 2H), 1,34-1,27 (m, 2H), 0,90-0,82 (m, 2H), 0,79-0,73 (m, 2H).

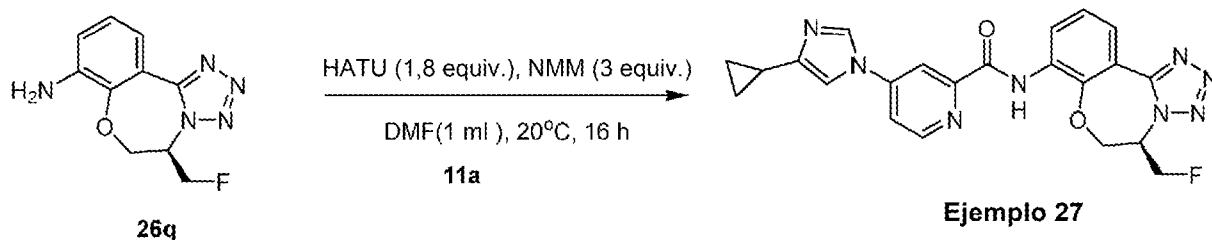
Síntesis de 4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5,5-dimetil-5,6-dihidrobencof[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazepin-8-il)-5-morfolinopicolinamida (Ejemplo 36). A una solución de ácido 4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-morfolinopicolínico (**19d**) (36,56 mg, 104,23 μ mol, HCl) en DMF (1 ml) se le añadieron HATU (49,54 mg, 130,28 μ mol) y NMM (35,14 mg, 347,43 μ mol, 38,20 μ l) a 25 °C, a continuación se añadió 5,5-dimetil-5,6-dihidrobencof[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazepin-8-amina (**36z**) (0,02 g, 86,86 μ mol) disuelto en DMF (1 ml) a esta temperatura y se agitó durante 18 horas. La mezcla se purificó por HPLC prep. (condición básica) para dar el **Ejemplo 36**. La masa de MS calculada para $[M+1]^+$ ($C_{28}H_{30}N_8O_3$) requiere m/z 527,2, LCMS encontrada m/z 527,2; ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ = 10,49 (s, 1H), 8,67 (dd, J = 1,5, 8,1 Hz, 1H), 8,42-8,41 (m, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,02 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,26-7,16 (m, 2H), 4,39 (s, 2H), 3,83-3,77 (m, 4H), 2,95-2,89 (m, 4H), 1,99-1,87 (m, 1H), 1,73 (s, 6H), 0,94 (dd, J = 2,2; 8,3 Hz, 2H), 0,83 (dd, J = 2,0, 5,0 Hz, 2H).

Síntesis de (S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5-metil-5,6-dihidrobencof[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazepin-8-il)-5-morfolinopicolinamida (Ejemplo 38). A una solución de (S)-5-metil-5,6-dihidrobencof[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazepin-8-amina (**38z**) (10 mg, 40,61 μ mol) y ácido 4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-morfolinopicolínico (**19d**) (12,77 mg, 40,61 μ mol, 1 equiv.) en DMF (0,5 ml) se le añadieron HATU (30,89 mg, 81,23 μ mol) y NMM (16,43 mg, 162,46 μ mol) a 20 °C. A continuación, la mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. El análisis por LCMS mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se purificó por HPLC prep. (columna: Phenomenex Synergi C18 100 x 30 mm x 4 μ m; fase móvil: [agua (TFA al 0,1 %)-ACN]; % de B: 10 %-35 %, 12 min) para dar el **Ejemplo 38**. La masa de MS calculada para $[M+1]^+$ ($C_{27}H_{28}N_8O_3$) requiere m/z 512,2, LCMS encontrada m/z 513,2; ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ (ppm) 10,53 (s, 1H), 8,93 (s a, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,51 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 8,24 (dd, J = 8,2, 1,6 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,25 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 4,87-4,98 (m, 1H), 4,68 (dd, J = 13,1, 4,3 Hz, 1H), 4,49 (d a, J = 12,0 Hz, 1H), 3,61-3,74 (m, 4H), 2,91 (d a, J = 4,0 Hz, 4H), 1,92-2,06 (m, 1H), 1,55 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,92-1,02 (m, 2H), 0,76-0,85 (m, 2H).

Síntesis de (R)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5-metil-5,6-dihidrobencof[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazepin-8-il)-5-morfolinopicolinamida (Ejemplo 39). A una solución de ácido 4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-morfolinopicolínico (**19d**) (24,33 mg, 69,37 μ mol, HCl) en DMF (1 ml) se le añadieron HATU (39,56 mg, 104,05 μ mol) y NMM (21,05 mg, 208,10 μ mol, 22,88 μ l) a 25 °C, a continuación se añadió (R)-5-metil-5,6-dihidrobencof[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazepin-8-amina (**39z**) (0,015 g, 69,37 μ mol) y se agitó durante 4 horas a 40 °C. La mezcla de reacción se vertió en agua (2 ml) y se filtró. La torta de filtro se lavó con agua (5 ml) y se secó al vacío para dar el **Ejemplo 39**. La masa de MS calculada para $[M+1]^+$ ($C_{27}H_{28}N_8O_3$) requiere m/z 513,2, LCMS encontrada m/z 513,2; ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ = 10,51 (s, 1H), 8,69 (dd, J = 1,5, 8,3 Hz, 1H), 8,46-8,38 (m, 2H), 8,29 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,27-7,22 (m, 1H), 7,18 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 4,83-4,71 (m, 1H), 4,69-4,59 (m, 1H), 4,47 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,88-3,72 (m, 4H), 2,99-2,86 (m, 4H), 1,98-1,88 (m, 1H), 1,70 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,97-0,90 (m, 2H), 0,87-0,81 (m, 2H).

Ejemplo S17

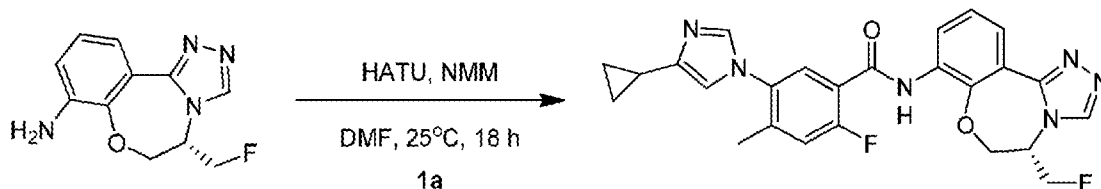
(R)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5-(fluorometil)-5,6-dihidrobencof[tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-il]picolinamida (**Ejemplo 27**) se sintetizó de acuerdo con el esquema proporcionado a continuación.



Síntesis de (R)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5-(fluorometil)-5,6-dihidrobencof[tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-il]picolinamida (Ejemplo 27). A una mezcla de ácido 4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)picolínico (**11a**) (4,09 mg, 17,86 μ mol) en DMF (1 ml) se le añadieron HATU (8,73 mg, 22,96 μ mol) y NMM (3,87 mg, 38,26 μ mol, 4,21 μ l) a 20 °C en una atmósfera de N_2 . La mezcla se agitó a 20 °C durante 10 min, a continuación, a la mezcla se le añadió (R)-5-(fluorometil)-5,6-dihidrobencof[tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-amina (**26q**) (3 mg, 12,75 μ mol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 16 horas. El análisis por LCMS mostró que la reacción se había completado. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se diluyó con acetato de etilo (40 ml), a continuación se lavó con la solución saturada de $NaHCO_3$ (5 ml x 5) y salmuera (5 ml x 2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se concentró al vacío. Al residuo se le añadió MeOH (1 ml) y la mezcla se agitó durante 10 min. El sólido se recogió por filtración para dar el **Ejemplo 27**. La masa de MS calculada para $[M+1]^+$ ($C_{22}H_{19}FN_8O_2$) requiere m/z 447,2, LCMS encontrada m/z 447,2; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,68 (s, 1H), 8,81 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,67-8,54 (m, 2H), 8,41 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,27 (dd, J = 1,3, 8,2 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 2,3, 5,5 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,39 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 5,58 (d a, J = 16,1 Hz, 1H), 5,21 (dd, J = 4,5, 10,0 Hz, 1H), 5,12-4,99 (m, 2H), 4,93 (dd, J = 5,3, 10,1 Hz, 1H), 4,73 (d a, J = 13,8 Hz, 1H), 1,93-1,80 (m, 1H), 0,91-0,80 (m, 2H), 0,79-0,67 (m, 2H).

Ejemplo S18

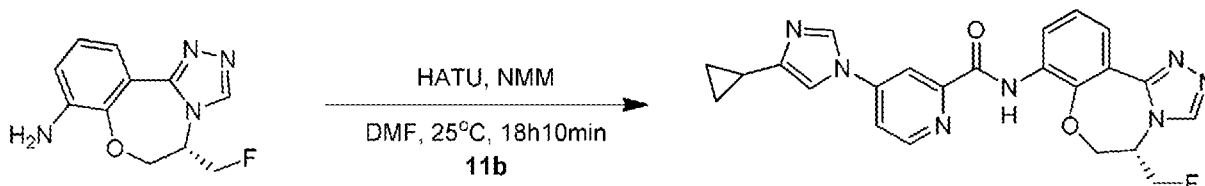
(S)-5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-2-fluoro-N-(5-(fluorometil)-5,6-dihidrobenzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazepin-8-il)-4-metilbenzamida (**Ejemplo 28**) se sintetizó de acuerdo con el esquema proporcionado a continuación.

**29z****Ejemplo 28**

Síntesis de (S)-5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-2-fluoro-N-(5-(fluorometil)-5,6-dihidrobenzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazepin-8-il)-4-metilbenzamida (Ejemplo 28). A una solución de **1a** (10,00 mg, 38,42 μ mol) en DMF (1,5 ml) se le añadieron HATU (21,91 mg, 57,64 μ mol) y NMM (15,55 mg, 153,70 μ mol, 16,90 μ l) y se agitaron durante 5 min. A continuación, se añadió (S)-5-(fluorometil)-5,6-dihidrobenzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazepin-8-amina (**29z**) (0,009 g, 38,42 μ mol) a 25 °C y la mezcla se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml x 2), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml x 2), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por TLC prep. para dar el **Ejemplo 28**. La masa de MS calculada para [M+1]⁺ (C₂₅H₂₂F₂N₆O₂) requiere *m/z* 477,2, LCMS encontrada *m/z* 477,2; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9,84 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,36-8,27 (m, 1H), 8,13 (d a, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,75-7,65 (m, 2H), 7,50 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 7,23 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 5,17-4,80 (m, 3H), 4,78-4,60 (m, 1H), 4,38 (d a, *J* = 12,3 Hz, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,89-1,81 (m, 1H), 0,83-0,77 (m, 2H), 0,75-0,66 (m, 2H).

Ejemplo S19

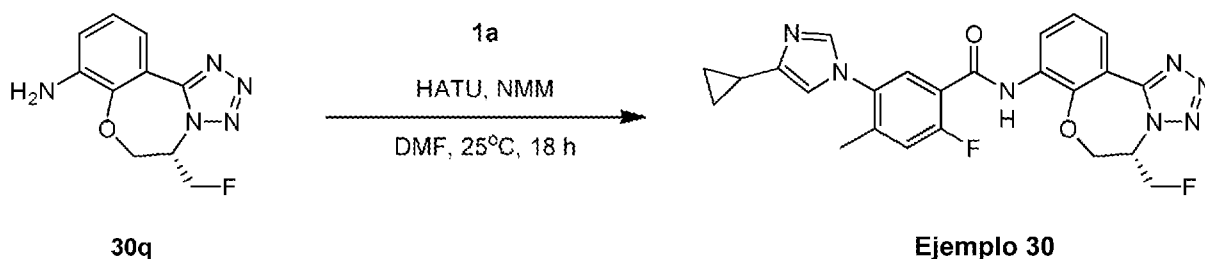
(S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5-(fluorometil)-5,6-dihidrobenzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazepin-8-il)picolinamida (**Ejemplo 29**) se sintetizó de acuerdo con el esquema proporcionado a continuación.

**29z****Ejemplo 29**

Síntesis de (S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5-(fluorometil)-5,6-dihidrobenzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazepin-8-il)picolinamida (Ejemplo 29). A una solución de **11b** (13,70 mg, 59,77 μ mol) en DMF (1 ml) se le añadieron HATU (25,97 mg, 68,31 μ mol) y NMM (12,95 mg, 128,08 μ mol, 14,08 μ l) y la mezcla se agitó durante 5 min, a continuación se añadió (S)-5-(fluorometil)-5,6-dihidrobenzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazepin-8-amina (**29z**) (10 mg, 42,69 μ mol) a 25 °C y se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml x 2), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml x 2), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por TLC prep. para dar el **Ejemplo 29**. La masa de MS calculada para [M+1]⁺ (C₂₃H₂₀FN₇O₂) requiere *m/z* 446,1, LCMS encontrada *m/z* 446,1; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 10,65 (s, 1H), 8,81 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,58 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 8,53 (dd, *J* = 1,8, 7,9 Hz, 1H), 8,41 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,32 (dd, *J* = 1,8, 8,3 Hz, 1H), 8,01 (dd, *J* = 2,4, 5,5 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,29 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 5,17 (s a, 1H), 5,10-4,92 (m, 2H), 4,87-4,65 (m, 1H), 4,52 (d a, *J* = 13,2 Hz, 1H), 1,92-1,82 (m, 1H), 0,88-0,82 (m, 2H), 0,79-0,71 (m, 2H).

Ejemplo S20

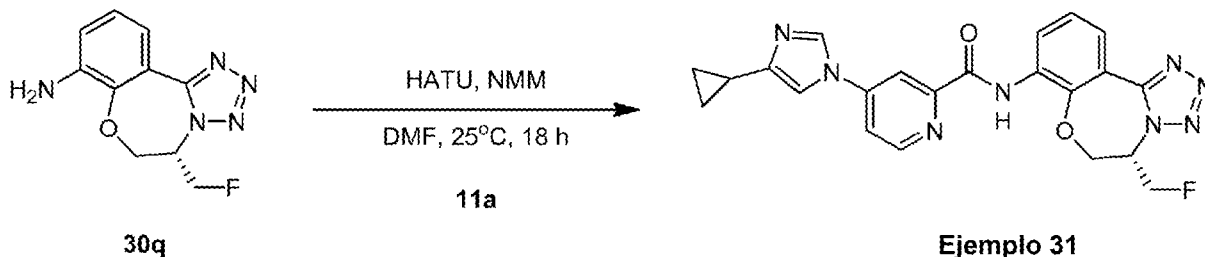
(S)-5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-2-fluoro-N-(5-(fluorometil)-5,6-dihidrobenzo[f]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-il)-4-metilbenzamida (**Ejemplo 30**) se sintetizó de acuerdo con el esquema proporcionado a continuación.



Síntesis de (S)-5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-2-fluoro-N-(5-(fluorometil)-5,6-dihidrobenczo[f]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-il)-4-metilbenzamida (Ejemplo 30). A una solución de **1a** (15,49 mg, 59,52 μmol) en DMF (2 ml) se le añadieron HATU (25,86 mg, 68,02 μmol) y NMM (12,90 mg, 127,54 μmol , 14,02 μl) y la mezcla se agitó durante 5 min, a continuación se añadió (S)-5-(fluorometil)-5,6-dihidrobenczo[f]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-amina (**30q**) (10 mg, 42,51 μmol) a 25 °C y la mezcla se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml x 2), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml x 2), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por TLC prep., a continuación, el producto resultante se diluyó con agua (3 ml), se agitó durante 10 min y se filtró, el sólido se recogió y se secó al vacío para proporcionar el **Ejemplo 30**. La masa de MS calculada para $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_7\text{O}_2$) requiere m/z 478,2, LCMS encontrada m/z 478,1; ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ = 9,37 (d a, J = 16,1 Hz, 1H), 8,80-8,72 (m, 1H), 8,37 (dd, J = 1,5, 8,3 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,35 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,44-5,29 (m, 1H), 5,13-4,95 (m, 3H), 4,54 (d a, J = 13,7 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,98-1,86 (m, 1H), 0,94-0,88 (m, 2H), 0,88-0,81 (m, 2H).

Ejemplo S21

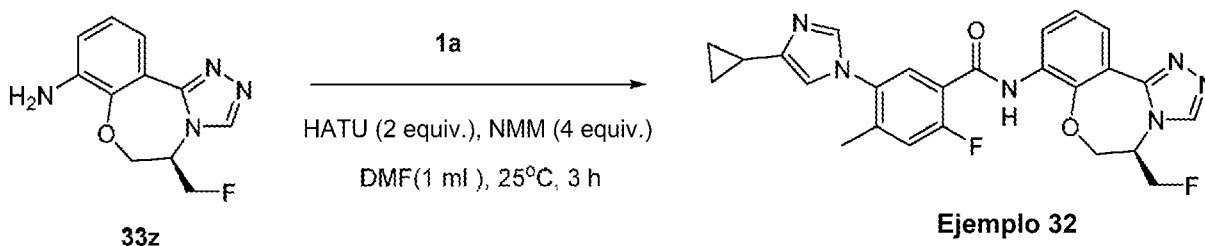
(S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5-(fluorometil)-5,6-dihidrobenczo[f]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-il)picolinamida (**Ejemplo 31**) se sintetizó de acuerdo con el esquema proporcionado a continuación.



Síntesis de (S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5-(fluorometil)-5,6-dihidrobenczo[f]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-il)picolinamida (Ejemplo 31). A una solución de **11a** (13,64 mg, 59,52 μmol) en DMF (1 ml) se le añadieron HATU (25,86 mg, 68,02 μmol) y NMM (12,90 mg, 127,54 μmol , 14,02 μl) y la mezcla se agitó durante 5 min, a continuación se añadió (S)-5-(fluorometil)-5,6-dihidrobenczo[f]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-amina (**30 q**) (10 mg, 42,51 μmol) a 25 °C y la mezcla se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml x 2), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml x 2), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por TLC prep. para dar el **Ejemplo 31**. La masa de MS calculada para $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{FN}_8\text{O}_2$) requiere m/z 447,1, LCMS encontrada m/z 447,1; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 10,69 (s, 1H), 8,82 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 8,62 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,27 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 8,04-8,00 (m, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,39 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 5,63-5,53 (m, 1H), 5,26-4,87 (m, 3H), 4,72 (d a, J = 12,7 Hz, 1H), 1,86 (d a, J = 4,8 Hz, 1H), 0,87-0,81 (m, 2H), 0,74 (d a, J = 4,8 Hz, 2H).

Ejemplo S22

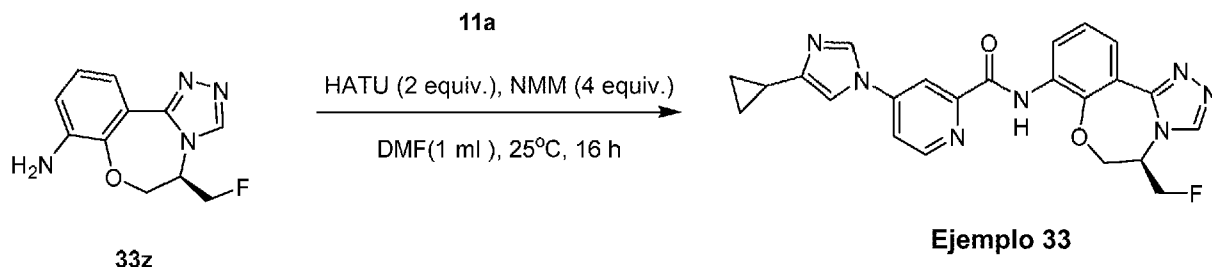
(R)-5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-2-fluoro-N-(5-(fluorometil)-5,6-dihidrobenczo[f][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazepin-8-il)-4-metilbenzamida (**Ejemplo 32**) se sintetizó de acuerdo con el esquema proporcionado a continuación.



Síntesis de (R)-5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-2-fluoro-N-(5-(fluorometil)-5,6-dihidrobenzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazepin-8-il)-4-metilbenzamida (Ejemplo 32). A una mezcla de ácido 5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-2-fluoro-4-metilbenzoico (**1a**) (14,00 mg, 53,79 μmol) en DMF (1 ml) se le añadieron HATU (29,22 mg, 76,85 μmol) y NMM (15,55 mg, 153,70 μmol , 16,90 μl) a 25 °C en una atmósfera de N_2 . La mezcla se agitó a 25 °C durante 10 min, a continuación, a la mezcla se le añadió (R)-5-(fluorometil)-5,6-dihidrobenzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazepin-8-amina (**33z**) (9 mg, 38,42 μmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas. El análisis por LCMS mostró que la reacción se había completado. Se añadió acetato de etilo (40 ml) y la mezcla se lavó con la solución saturada de NaHCO_3 (5 ml x 3) y salmuera (5 ml x 2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante TLC prep. (SiO_2 , DCM: MeOH = 10:1) para dar el **Ejemplo 32**. La masa de MS calculada para $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_2$) requiere m/z 447,2, LCMS encontrada m/z 447,1; ^1H RMN (400 MHz, ACETONITRIL- d_3) δ 9,28 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,43-8,35 (m, 2H), 7,87 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,32 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 7,23 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 5,02-4,93 (m, 2H), 4,92-4,82 (m, 1H), 4,79-4,70 (m, 1H), 4,67-4,59 (m, 1H), 4,35 (dd, J = 3,2, 12,7 Hz, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,91-1,83 (m, 1H), 0,89-0,80 (m, 2H), 0,77-0,69 (m, 2H).

Ejemplo S23

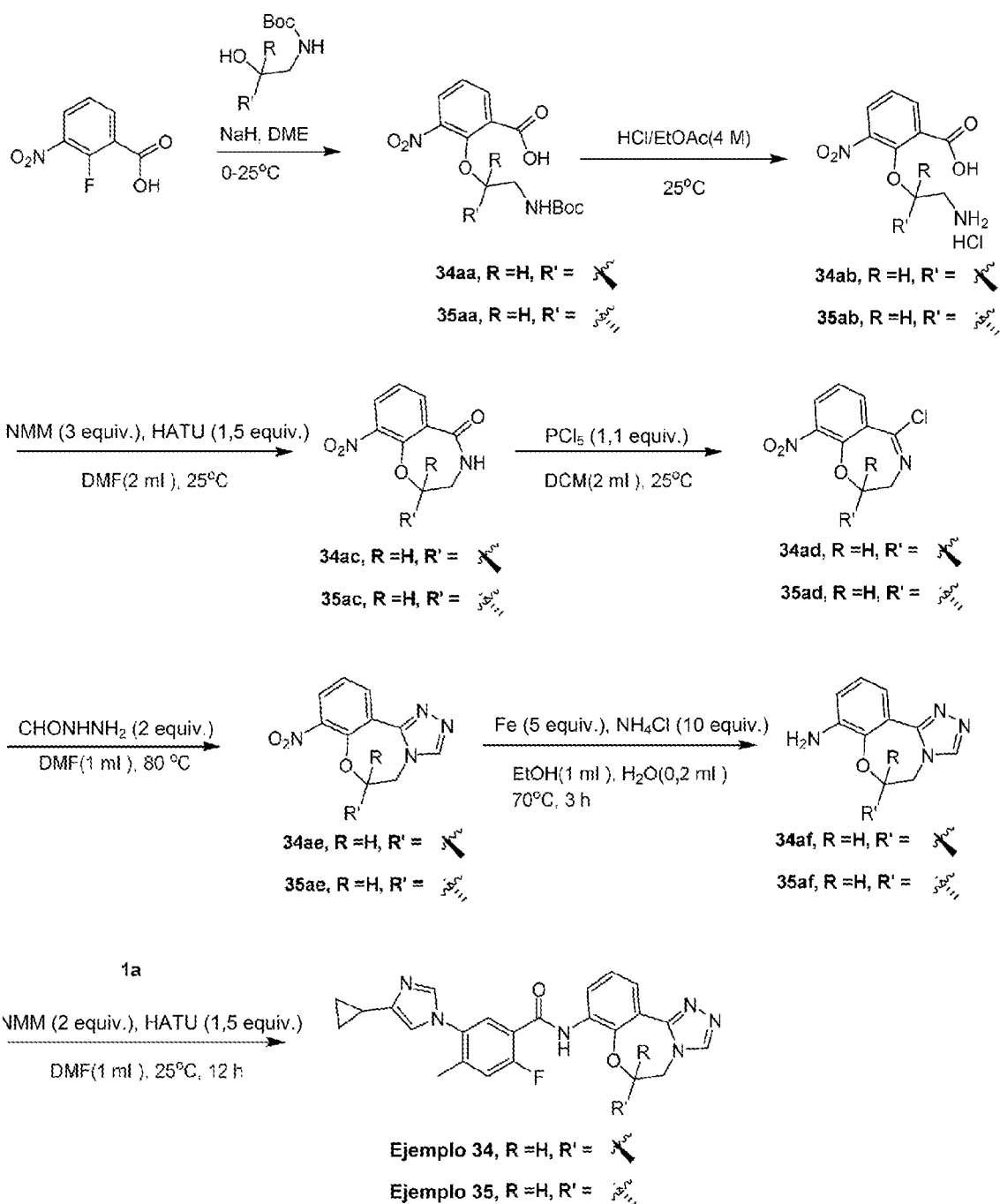
(R)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5-(fluorometil)-5,6-dihidrobenzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazepin-8-il)picolinamida (**Ejemplo 33**) se sintetizó de acuerdo con el esquema proporcionado a continuación.



Síntesis de (R)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5-(fluorometil)-5,6-dihidrobenzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazepin-8-il)picolinamida (Ejemplo 33). A una mezcla de ácido 4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)picolínico (**1b**) (12,33 mg, 53,79 μmol) en DMF (1 ml) se le añadieron HATU (29,22 mg, 76,85 μmol) y NMM (15,55 mg, 153,70 μmol , 16,90 μl) a 25 °C en una atmósfera de N_2 . Después de la agitación a 25 °C durante 10 min, a continuación, a la mezcla se le añadió (R)-5-(fluorometil)-5,6-dihidrobenzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazepin-8-amina (**33z**) (9 mg, 38,42 μmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas. El análisis por LCMS mostró que la reacción se había completado. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (40 ml), a continuación se lavó con la solución saturada de NaHCO_3 (5 ml x 3), NH_4Cl (5 ml x 3) y salmuera (5 ml x 2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante TLC prep. (SiO_2 , DCM: MeOH = 10:1) para dar el **Ejemplo 33**. La masa de MS calculada para $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{FN}_7\text{O}_2$) requiere m/z 446,2, LCMS encontrada m/z 446,1; ^1H RMN (400 MHz, ACETONITRIL- d_3) δ 10,68 (s, 1H), 8,72 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,68-8,62 (m, 1H), 8,43-8,36 (m, 2H), 8,32 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,69 (dd, J = 2,2, 5,5 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,25 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 5,05-4,95 (m, 2H), 4,90 (dd, J = 4,6, 9,7 Hz, 1H), 4,83-4,76 (m, 1H), 4,71-4,64 (m, 1H), 4,42 (dd, J = 3,4, 12,0 Hz, 1H), 1,92-1,87 (m, 1H), 0,90-0,84 (m, 2H), 0,80-0,74 (m, 2H).

Ejemplo S24

(R)-5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-2-fluoro-4-metil-N-(6-metil-5,6-dihidrobenzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazepin-8-il)benzamida (**Ejemplo 34**) y (S)-5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-2-fluoro-4-metil-N-(6-metil-5,6-dihidrobenzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazepin-8-il)benzamida (**Ejemplo 35**) se sintetizaron de acuerdo con los esquemas proporcionados a continuación.

**Procedimiento general:**

- 5 **Síntesis de (aa).** A una solución de alcohol (1 mmol) en DME (5 ml) se le añadió NaH (2,5 equiv.) a 0 °C en una atmósfera de N₂, la mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min, a continuación se añadió gota a gota ácido 2-fluoro-3-nitrobenzoico (1 equiv.) disuelto en DME (2 ml) a 0 °C en una atmósfera de N₂, la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. El análisis por LCMS mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se inactivó con agua (10 ml), se lavó con EtOAc (20 ml), la fase acuosa se acidificó con HCl 0,5 N a pH = 5, a
- 10 continuación se extrajo con EtOAc (10 ml x 3), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar **aa**.

- Síntesis de (ab).** Una solución de **aa** (1,2 mmol) en HCl/EtOAc (10 ml, 4 M) se agitó a 25 °C durante 2 horas. El análisis por LCMS mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se filtró, la torta de filtro se lavó con EtOAc (5 ml) y a continuación se secó al vacío para dar **ab**.
- 15

Síntesis de (ac). A una solución de **ab** (sal HCl, 0,36 mmol) en DMF (30 ml) se le añadieron NMM (3 equiv.) y HATU (1,2 equiv.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. El análisis por LCMS mostró que la reacción se había completado.

La mezcla se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml x 3), se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por TLC prep. para dar **ac**.

- 5 **Síntesis de (ad).** A una solución de **ac** (0,18 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió PCl₅ (1,1 equiv.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. El análisis por TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla se concentró para dar **ad**.

- 10 **Síntesis de (ae).** A una solución de **ad** (0,17 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió formohidrazida (2 equiv.). La mezcla se agitó a 70 °C durante 12 h. El análisis por LCMS mostró que la reacción se había completado. El residuo se vertió en agua (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 ml), se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por TLC prep. para dar **ae**.

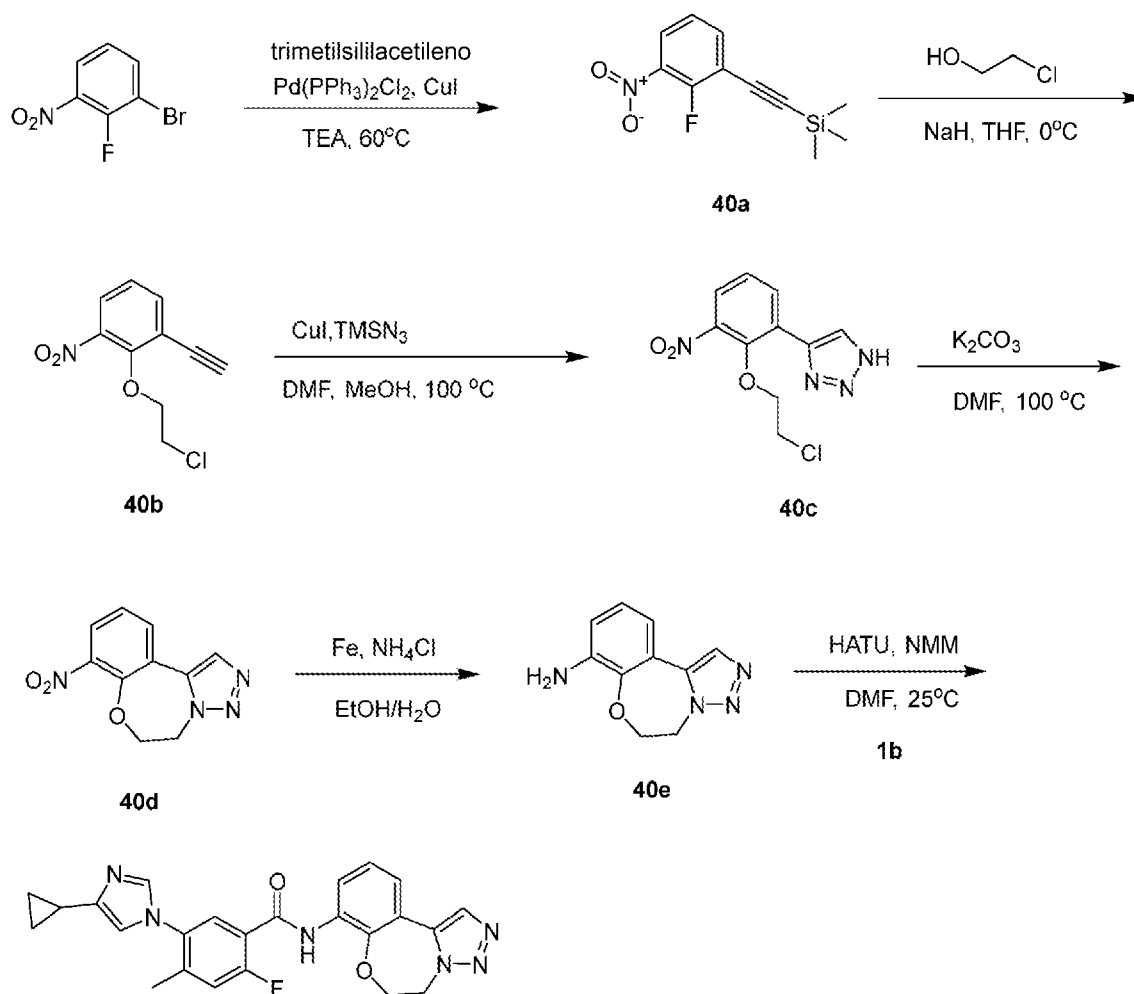
- 15 **Síntesis de (af)** A una solución de **ae** (0,16 mmol) en EtOH (2 ml) y H₂O (0,4 ml) se le añadieron Fe (5 equiv.) y NH₄Cl (10 equiv.). La mezcla se agitó a 70 °C durante 3 h. El análisis por LCMS mostró que la reacción se había completado. El residuo se vertió en agua (2 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 ml x 2), se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para dar **af**.

- 20 **Síntesis de (R)-5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-2-fluoro-4-metil-N-(6-metil-5,6-dihidrobencof[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazepin-8-il)benzamida (Ejemplo 34).** A una solución de ácido 5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-2-fluoro-4-metilbenzoico (15 mg, 69,37 umol) en DMF (1 ml) se le añadieron HATU (39,56 mg, 104,05 umol), NMM (21,05 mg, 208,10 umol) y (R)-6-metil-5,6-dihidrobencof[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazepin-8-amina (**34af**) (19,86 mg, 76,30 umol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. El análisis por LCMS mostró que la reacción se había completado. El residuo se vertió en agua (2 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 ml x 2), se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por TLC prep. (DCM: metanol = 10/1, F_r = 0,4) seguido de HPLC prep. (columna: Nano-micro Kromasil C18 100 x 30 mm 5 um; fase móvil: [agua (TFA al 0,1 %)-ACN]; % de B: 15 %-45 %, 10 min) para dar el **Ejemplo 34**. La masa de MS calculada para [M+1]⁺ (C₂₅H₂₃FN₆O₂) requiere m/z 458,4, LCMS encontrada m/z 459,1; ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 9,47 (d, J = 16,1 Hz, 1 H) 8,65 (d, J = 8,2 Hz, 1 H) 8,49 (s, 1 H) 8,37 (d, J = 9,5 Hz, 1 H) 8,26 (s, 1 H) 8,19 (d, J = 7,1 Hz, 1 H) 7,30 (s, 1 H) 7,22-7,26 (m, 1 H) 6,89 (s, 1 H) 4,45-4,60 (m, 2 H) 4,32-4,40 (m, 1 H) 2,32 (s, 3 H) 2,01-2,09 (m, 2 H) 1,73 (d, J = 6,6 Hz, 3 H) 1,14 (c, J = 6,5 Hz, 2 H) 0,92-0,99 (m, 2 H).

- 35 **Síntesis de (S)-5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-2-fluoro-4-metil-N-(6-metil-5,6-dihidrobencof[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazepin-8-il)benzamida (Ejemplo 35).** A una mezcla de (S)-6-metil-5,6-dihidrobencof[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazepin-8-amina (**35af**) (30 mg, 138,74 umol) y (1a) (50,55 mg, 194,23 umol) en DMF (2 ml) se le añadieron HATU (105,50 mg, 277,47 umol) y NMM (28,07 mg, 277,47 umol, 30,51 ul) en una atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas. El análisis por LCMS mostró que se detectó la MS deseada. La mezcla se vertió en NaHCO₃ acuoso saturado (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante TLC prep. (SiO₂, acetato de etilo: metanol = 10:1) para dar el **Ejemplo 35**. La masa de MS calculada para [M+H]⁺ (C₂₅H₂₃FN₆O₂) requiere m/z 459,2, LCMS encontrada m/z 459,2; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,48 (d a, J = 16,7 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 8,44-8,30 (m, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,10 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,50 (s a, 1H), 7,25-7,21 (m, 1H), 7,19 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 6,79 (s a, 1H), 4,54 (t a, J = 6,8 Hz, 1H), 4,50-4,42 (m, 1H), 4,39-4,29 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,91 (s a, 1H), 1,71 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,94-0,86 (m, 2H), 0,82 (d a, J = 4,4 Hz, 2H).

Ejemplo S25

- 50 5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5,6-dihidrobencof[1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-il)-2-fluoro-4-metilbenzamida (**Ejemplo 40**) se sintetizó de acuerdo con los esquemas proporcionados a continuación.



Ejemplo 40

((2-fluoro-3-nitrofenil)etnil)trimetilsilano (40a). A una solución de 1-bromo-2-fluoro-3-nitrobenzene (200 mg, 909,11 μmol) en TEA (2 ml) se le añadieron trimetilsililacetileno (357,16 mg, 3,64 mmol, 503,76 μl), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (63,81 mg, 90,91 μmol) y CuI (17,31 mg, 90,91 μmol) a 20 °C en una atmósfera de N_2 , a continuación la mezcla se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces, la mezcla resultante se calentó a 60 °C y se agitó durante 18 horas. El análisis por TLC (éter de petróleo: acetato de etilo = 10:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite y la torta de filtro se aclaró con EtOAc (20 ml). El filtrado se concentró al vacío, a continuación se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 2), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante TLC prep. (SiO_2 , éter de petróleo: acetato de etilo = 10:1, F_r del producto = 0,47) para proporcionar **40a**. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ = 7,98 (ddd, J = 1,8, 6,7, 8,3 Hz, 1H), 7,72 (ddd, J = 1,8, 6,0, 7,7 Hz, 1H), 7,23 (dt, J = 1,1, 8,0 Hz, 1H), 0,31-0,27 (m, 9H).

2-(2-cloroetoxi)-1-etnil-3-nitrobenzene (40b). A una solución de ((2-fluoro-3-nitrofenil)etnil)-trimetilsilano (**40a**) (100,00 mg, 421,40 μmol) en THF (2 ml), se le añadió NaH (33,71 mg, 842,81 μmol , 60 % de pureza) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 10 min. Se añadió 2-cloroetanol (50,89 mg, 632,11 μmol , 42,41 μl) a esta temperatura y la mezcla se agitó durante 20 min más. El análisis por TLC (éter de petróleo: acetato de etilo = 10:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de NH_4Cl (5 ml) y a continuación se extrajo con EtOAc (10 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante TLC prep. (SiO_2 , éter de petróleo: acetato de etilo = 10:1, F_r del producto = 0,33) para proporcionar **40b**. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ = 7,80 (dd, J = 1,8, 8,2 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 1,5, 7,7 Hz, 1H), 7,21 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 4,54 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,88 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,46 (s, 1H).

4-(2-(2-cloroetoxi)-3-nitrofenil)-1H-1,2,3-triazol (40c) y 8-nitro-5,6-dihidrobenzo[f][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazepina (40d). A una solución de 2-(2-cloroetoxi)-1-etnil-3-nitrobenzene (**40b**) (80 mg, 354,57 μmol) y TMSN_3 (61,27 mg, 531,85 μmol , 69,95 μl) en DMF (1,8 ml) y MeOH (0,2 ml) se le añadió CuI (6,75 mg, 35,46 μmol) a

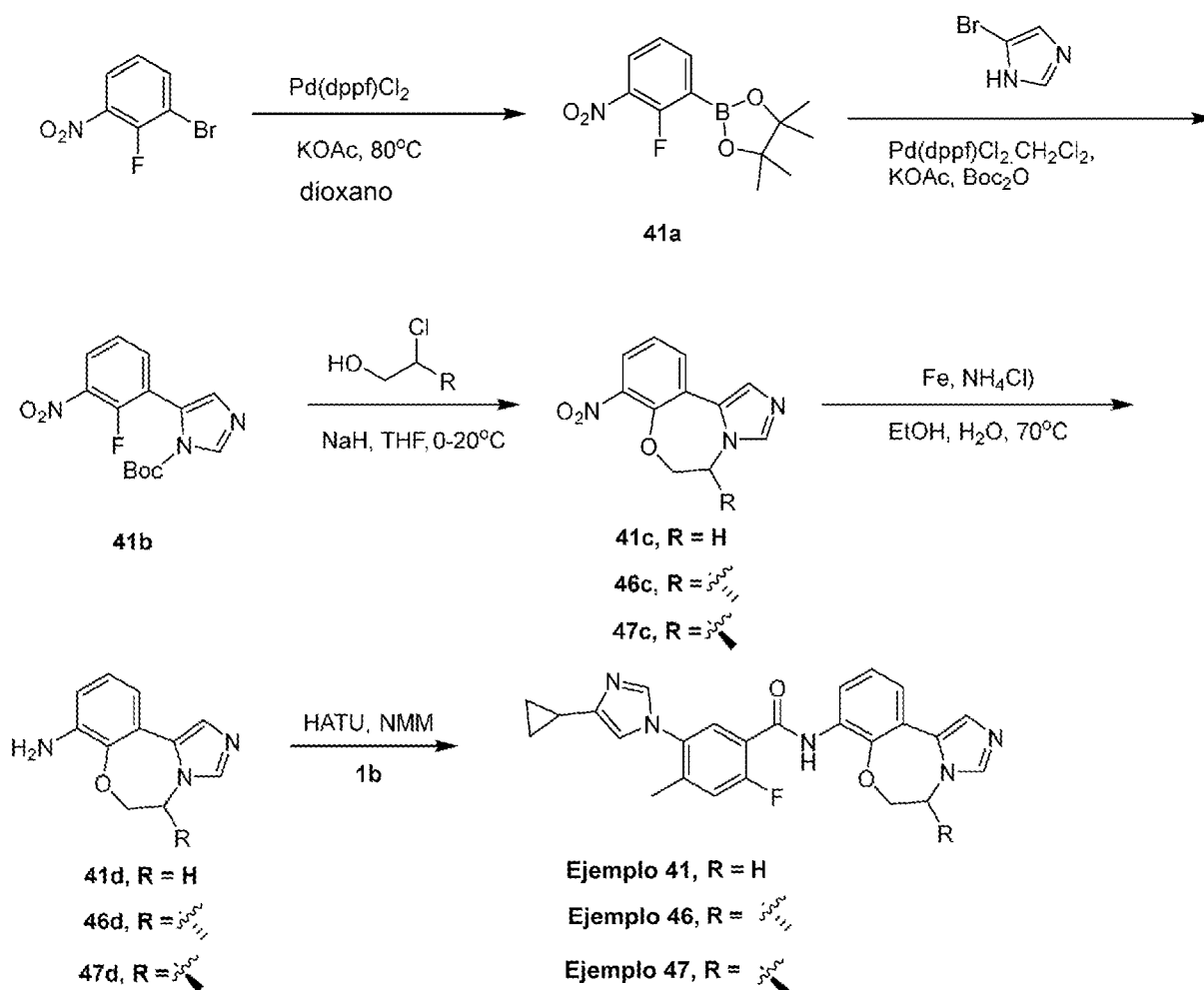
25 °C en una atmósfera de N₂. La mezcla se desgasificó, se purgó con N₂ tres veces y se agitó a 100 °C durante 16 horas. A la solución anterior se le añadió K₂CO₃ (49,00 mg, 354,57 μ mol) y se agitó durante 5 horas más. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite y la torta de filtro se aclaró con EtOAc (20 ml). El filtrado se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua (8 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml x 2), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante TLC prep. (SiO₂, éter de petróleo: acetato de etilo = 1:1, F_r del producto = 0,43) para proporcionar **40d**. La masa de MS calculada para [M+1]⁺ (C₁₀H₈N₄O₃) requiere *m/z* 233,1, LCMS encontrada *m/z* 233,0; ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ = 8,09 (s, 1H), 7,97-7,90 (m, 1H), 7,76-7,69 (m, 1H), 7,27 (t, 1H), 5,03-4,97 (m, 2H), 4,71-4,64 (m, 2H).

5,6-dihidrobenczo[f][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-amina (40e). A una solución de 8-nitro-5,6-dihidrobenczo[f][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazepina (**40d**) (0,045 g, 193,80 μ mol) en EtOH (5 ml) y H₂O (1 ml) se le añadieron Fe (54,11 mg, 969,01 μ mol) y NH₄Cl (103,67 mg, 1,94 mmol) a 25 °C y la mezcla se agitó durante 3 horas a 70 °C. El análisis TLC (éter de petróleo: acetato de etilo = 1:1) mostró que la reacción se había completado y se detectó un producto. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite, la torta de filtro se aclaró con EtOH (30 ml) y el filtrado se concentró. El residuo se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con DCM (15 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se recogieron, se lavaron con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para dar **40e**. La masa de MS calculada para [M+1]⁺ (C₁₀H₁₀N₄O) requiere *m/z* 203,1, LCMS encontrada *m/z* 203,0; ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ = 8,02 (s, 1H), 7,11 (dd, *J* = 1,7, 8,1 Hz, 1H), 6,94 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,76 (dd, *J* = 1,7, 7,6 Hz, 1H), 5,04-4,79 (m, 2H), 4,62-4,48 (m, 2H), 4,12-3,92 (m, 2H).

Síntesis de 5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5,6-dihidrobenczo[f][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-il)-2-fluoro-4-metilbenzamida (Ejemplo 40). A una solución de ácido 5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-2-fluoro-4-metilbenzoico (**1b**) (58,56 mg, 225,01 μ mol) en DMF (2 ml) se le añadieron HATU (98,72 mg, 259,63 μ mol) y NMM (52,52 mg, 519,26 μ mol, 57,09 μ l) a 25 °C, a continuación se añadió 5,6-dihidrobenczo[f][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-amina (**40e**) (0,035 g, 173,09 μ mol) y la mezcla se agitó durante 18 horas. El análisis por LCMS mostró un pico principal con la MS deseada. La mezcla se concentró al vacío y se purificó por HPLC prep. (condición básica) para proporcionar el **Ejemplo 40**. La masa de MS calculada para [M+1]⁺ (C₂₄H₂₁FN₆O₂) requiere *m/z* 445,2 LCMS encontrada *m/z* 445,1; ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ = 9,43 (d a, *J* = 16,1 Hz, 1H), 8,61 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,08 (t, *J* = 3,5 Hz, 2H), 7,52 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,47-7,39 (m, 1H), 7,24-7,14 (m, 2H), 6,80 (s a, 1H), 5,11-4,92 (m, 2H), 4,77-4,59 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,99-1,85 (m, 1H), 0,96-0,80 (m, 4H).

Ejemplo S26

5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5,6-dihidrobenczo[f]imidazo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-il)-2-fluoro-4-metilbenzamida (**Ejemplo 41**), (S)-5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-2-fluoro-4-metil-N-(5-metil-5,6-dihidrobenczo[f]imidazo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-il)benzamida (**Ejemplo 46**) y (R)-5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-2-fluoro-4-metil-N-(5-metil-5,6-dihidrobenczo[f]imidazo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-il)benzamida (**Ejemplo 47**) se sintetizaron de acuerdo con los esquemas proporcionados a continuación.

**Procedimiento general:**

- 5 **Síntesis de (41a).** A una mezcla de 1-bromo-2-fluoro-3-nitrobenzene (1,4 mmol) en dioxano (10 ml) se le añadieron 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (1,5 equiv.) y KOAc (2 equiv.) y Pd(dppf)Cl_2 (0,1 equiv.). La mezcla se desgasificó y se purgó con N_2 durante 3 veces. La mezcla se agitó a 80°C durante 16 horas, se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo 3 veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , éter de petróleo/acetato de etilo = 15:1 a 10:1) para dar 2-(2-fluoro-3-nitrofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (**41a**). ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,47 (s a, 1H), 8,03-6,96 (m, 4H), 2,20 (s, 3H), 1,94-1,77 (m, 1H), 0,80 (s a, 2H), 0,70 (s a, 2H).

- 15 **Síntesis de (41b).** A una mezcla de 2-(2-fluoro-3-nitrofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (**41a**) (0,86 mmol) y 5-bromo-1H-imidazol (1,5 equiv.) en dioxano (10 ml) se le añadieron $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,1 equiv.), $(\text{Boc})_2\text{O}$ (2 equiv.) y KOAc (3 equiv.) a 25°C en una atmósfera de N_2 . La mezcla se agitó a 80°C durante 16 horas. El análisis por LC-MS mostró que se había detectado la MS deseada. El residuo se vertió en agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante TLC prep. (SiO_2 , éter de petróleo: acetato de etilo = 3:1) para dar 5-(2-fluoro-3-nitrofenil)-1H-imidazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (**41b**). La masa de MS calculada para $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{FN}_3\text{O}_4$) requiere m/z 306,1, LCMS encontrada m/z 207,9.

- 25 **Síntesis de (c).** A una mezcla de 5-(2-fluoro-3-nitrofenil)-1H-imidazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (**41b**) (0,11 mmol) y alcohol (2 equiv.) en THF (3 ml) se le añadió NaH (2 equiv.) a 0°C en una atmósfera de N_2 . La mezcla se agitó a 25°C durante 2 horas. El análisis por LCMS mostró que se detectó la MS deseada. El residuo se vertió en hielo-agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto c.

- 30 **Síntesis de (d).** A una mezcla de c (0,11 mmol) en EtOH/ H_2O (5 ml/1 ml) se le añadieron Fe (5 equiv.) y NH_4Cl (10 equiv.) a 25°C en una atmósfera de N_2 . La mezcla se agitó a 70°C durante 2 horas. El análisis por TLC (diclorometano: metanol = 10:1) indicó que el reactivo se había consumido por completo y que se había formado una

nueva mancha. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo 3 veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante TLC prep. (SiO₂, DCM: MeOH = 10:1) para dar el compuesto d.

Síntesis de 5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-il)-2-fluoro-4-metilbenzamida (Ejemplo 41). A una mezcla de 5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-amina (**41d**) (12 mg, 59,64 μ mol, 1 equiv.) y ácido 5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-2-fluoro-4-metilbenzoico (**1b**) (23,28 mg, 89,45 μ mol, 1,5 equiv.) en DMF (1 ml) se le añadieron HATU (34,01 mg, 89,45 μ mol, 1,5 equiv.) y NMM (24,13 mg, 238,54 μ mol, 26,23 μ l, 4 equiv.) en una atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. El análisis por LCMS mostró un pico principal con la MS deseada. La mezcla de reacción se vertió en agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml x 2), se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante TLC prep. (SiO₂, DCM: MeOH = 10:1) para dar el **Ejemplo 41**. La masa de MS calculada para [M+1]⁺ (C₂₅H₂₂FN₅O₂) requiere m/z 444,2, LCMS encontrada m/z 444,1; ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 9,40 (d a, J = 15,5 Hz, 1H), 8,47 (dd, J = 1,2, 8,1 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,52 (s a, 1H), 7,49 (dd, J = 1,5, 8,1 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,20-7,15 (m, 1H), 7,14-7,11 (m, 1H), 6,79 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,64-4,58 (m, 2H), 4,53-4,47 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,92 (tt, J = 5,2, 8,3 Hz, 1H), 0,94-0,87 (m, 2H), 0,86-0,80 (m, 2H).

Síntesis de (S)-5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-2-fluoro-4-metil-N-(5-metil-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-il)benzamida (Ejemplo 46). A una mezcla de (S)-5-metil-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-amina (**46d**) (3 mg, 13,94 μ mol, 1 equiv.) y ácido 5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-2-fluoro-4-metilbenzoico (**1b**) (3,99 mg, 15,33 μ mol, 1,1 equiv.) en DMF (1 ml) se le añadieron HATU (6,36 mg, 16,72 μ mol, 1,2 equiv.) y NMM (5,64 mg, 55,75 μ mol, 6,13 μ l, 4 equiv.) en una atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. El análisis por LCMS mostró un pico principal con la MS deseada. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC prep. (condición básica) para dar el **Ejemplo 46**. La masa de MS calculada para [M+1]⁺ (C₂₆H₂₄FN₅O₂) requiere m/z 458,1, LCMS encontrada m/z 458,1; ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 9,43 (d a, J = 15,5 Hz, 1H), 8,48 (dd, J = 1,3, 8,0 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,53 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,47 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 7,16-7,11 (m, 1H), 6,81 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,75-4,68 (m, 1H), 4,58-4,52 (m, 1H), 4,51-4,43 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,97-1,90 (m, 1H), 1,67 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,94-0,90 (m, 2H), 0,87-0,83 (m, 2H).

Síntesis de (R)-5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-2-fluoro-4-metil-N-(5-metil-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-il)benzamida (Ejemplo 47). A una mezcla de (S)-5-metil-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-amina (**47d**) (8 mg, 37,17 μ mol, 1 equiv.) y ácido 5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-2-fluoro-4-metilbenzoico (**1b**) (13,23 mg, 44,60 μ mol, 1,2 equiv., HCl) en DMF (1 ml) se le añadieron HATU (16,96 mg, 44,60 μ mol, 1,2 equiv.) y NMM (15,04 mg, 148,66 μ mol, 16,34 μ l, 4 equiv.) en una atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. El análisis por LCMS mostró un pico principal con la MS deseada que se detectó. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC prep. (condición básica) para dar el **Ejemplo 47**. La masa de MS calculada para [M+1]⁺ (C₂₆H₂₄FN₅O₂) requiere m/z 458,1, LCMS encontrada m/z 458,1; ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 9,41 (d a, J = 15,7 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,52-7,48 (m, 2H), 7,45 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 7,14-7,09 (m, 1H), 6,80 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 4,75-4,66 (m, 1H), 4,57-4,51 (m, 1H), 4,49-4,42 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,96-1,88 (m, 1H), 1,66 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,94-0,87 (m, 2H), 0,86-0,81 (m, 2H).

8-nitro-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,5-d][1,4]oxazepina (41c): La masa de MS calculada para [M+1]⁺ (C₁₁H₉N₃O₃) requiere m/z 232,1, LCMS encontrada m/z 232,3; ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,85 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,70 (s a, 1H), 7,64 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,21 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,67-4,62 (m, 2H), 4,49-4,44 (m, 2H).

(R)-5-metil-8-nitro-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,5-d][1,4]oxazepina (46c): La masa de MS calculada para [M+1]⁺ (C₁₂H₁₁N₃O₃) requiere m/z 246,1, LCMS encontrada m/z 246,2.

(S)-5-metil-8-nitro-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,5-d][1,4]oxazepina (47c): La masa de MS calculada para [M+1]⁺ (C₁₂H₁₁N₃O₃) requiere m/z 246,1, LCMS encontrada m/z 246,2.

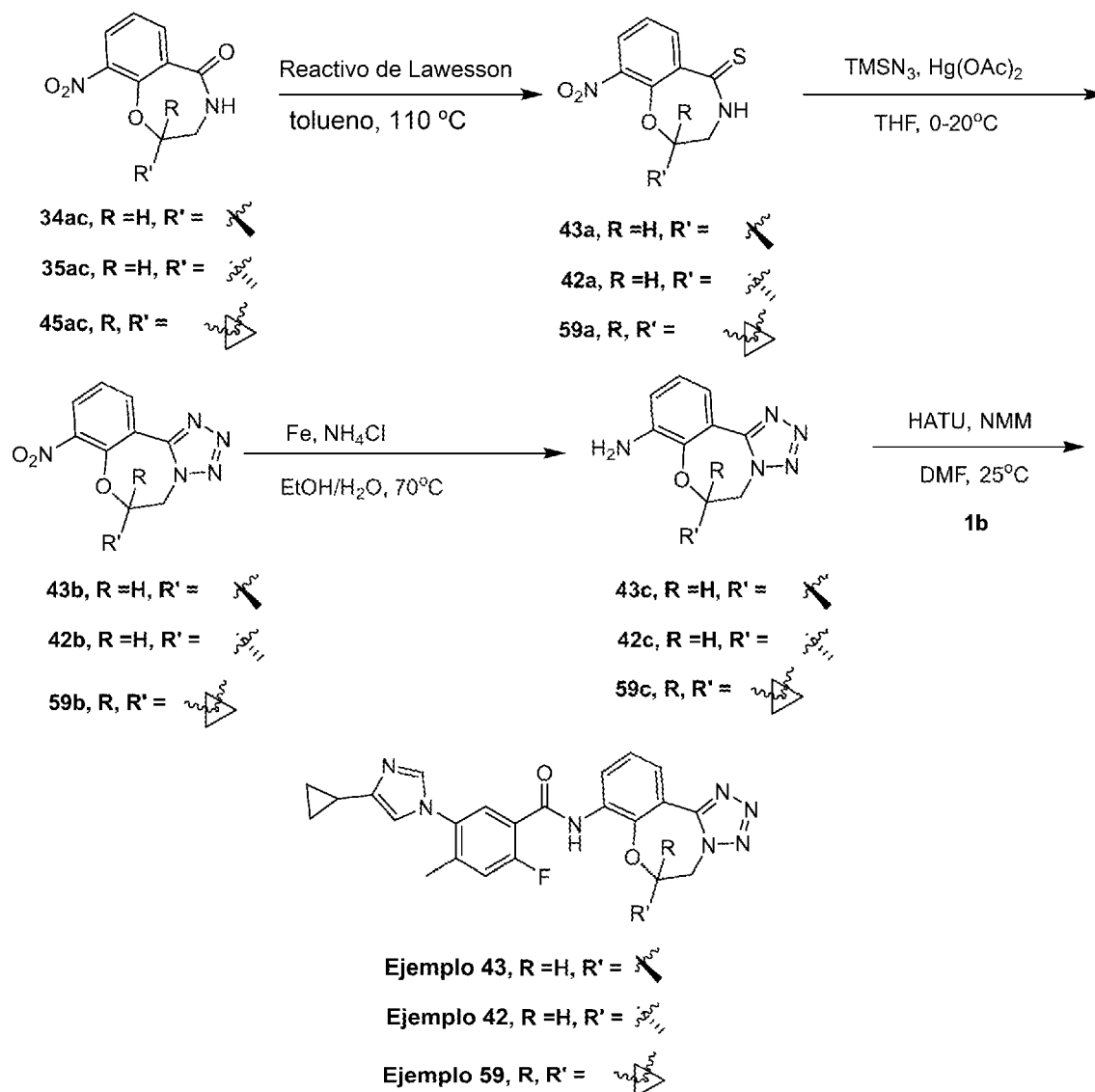
5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-amina (41d): ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,56 (s a, 1H), 7,44 (s a, 1H), 7,15-7,02 (m, 1H), 6,89 (dt, J = 5,0, 7,8 Hz, 1H), 6,74-6,60 (m, 1H), 4,51 (d a, J = 2,6 Hz, 2H), 4,42 (d a, J = 3,7 Hz, 2H).

(R)-5-metil-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-amina (46d): La masa de MS calculada para [M+1]⁺ (C₁₂H₁₃N₃O) requiere m/z 216,1, LCMS encontrada m/z 216,1.

(S)-5-metil-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-amina (47d): La masa de MS calculada para [M+1]⁺ (C₁₂H₁₃N₃O) requiere m/z 216,1, LCMS encontrada m/z 216,1.

Ejemplo S27

(S)-5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-2-fluoro-4-metil-N-(6-metil-5,6-dihidrobenczo[f]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-il)benzamida (**Ejemplo 42**), (R)-5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-2-fluoro-4-metil-N-(6-metil-5,6-dihidrobenczo[f]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-il)benzamida (**Ejemplo 43**) y 5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-2-fluoro-4-metil-N-(5H-espiro[benzo[t]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-6,1'-ciclopropan]-8-il)benzamida (**Ejemplo 59**) se sintetizaron de acuerdo con los esquemas proporcionados a continuación.



10 Procedimiento general:

Síntesis de (a). A una solución de **ac** (0,73 mmol) en tolueno (2 ml) se le añadió reactivo de Lawesson (0,6 equiv.) a 25 °C, a continuación se calentó a 110 °C y se agitó durante 2 horas. El análisis por TLC (éter de petróleo: acetato de etilo = 1:1) mostró que el material de partida se había consumido y se detectó una mancha principal con menor polaridad. La mezcla de reacción se concentró, a continuación se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por TLC prep. (SiO₂, éter de petróleo: acetato de etilo = 1:1) para dar el compuesto **a**.

Síntesis de (b). A una solución de **a** (0,52 mmol) en THF (2 ml) se le añadieron Hg(OAc)₂ (2 equiv.) y TMSN₃ (7 equiv.) a 0 °C. A continuación, la mezcla se calentó a 25 °C y se agitó durante 2 horas. El análisis por TLC (éter de petróleo: acetato de etilo = 3:1) mostró que el material de partida se había consumido y se detectó una mancha principal con menor polaridad. El análisis por LCMS mostró un pico principal con la MS deseada. La mezcla de reacción se concentró al vacío, a continuación se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc, la fase orgánica se recogió, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar **b** (en bruto) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Síntesis de (c). A una solución de **b** (0,46 mmol) en EtOH/H₂O (10 ml/2 ml) se le añadieron Fe (5 equiv.) y NH₄Cl (10 equiv.) a 25 °C, a continuación se calentó a 70 °C y la mezcla se agitó durante 2 horas. El análisis por TLC (éter de petróleo: acetato de etilo = 1:1) mostró que el material de partida se había consumido y se detectó una mancha principal. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite y se aclaró con EtOH, el filtrado se concentró. El residuo se diluyó con DCM y se filtró, el filtrado se concentró y se purificó por TLC prep. (SiO₂, diclorometano: metanol = 10:1) para dar **c**.

Síntesis de (S)-5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-2-fluoro-4-metil-N-(6-metil-5,6-dihidrobencofur)tetrazolo-[1,5-d][1,4]oxazepin-8-il)benzamida (Ejemplo 42). A una mezcla de ácido 5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-2-fluoro-4-metilbenzoico (**1b**) (35,94 mg, 138,10 umol, 1,2 equiv.) y HATU (65,64 mg, 172,63 umol, 1,5 equiv.) y NMM (46,56 mg, 460,35 umol, 50,61 ul, 4 equiv.) en DMF (5 ml) se le añadió (6S)-6-metil-5,6-dihidrotetrazolo[1,5-d][1,4]benzoxazepin-8-amina (**42c**) (25 mg, 115,09 umol, 1 equiv.) a 25 °C en una atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas. El análisis por LCMS mostró que se detectó la MS deseada. La mezcla de reacción se vertió en agua (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante TLC prep. (SiO₂, DCM: MeOH = 10:1) para dar el **Ejemplo 42**. La masa de MS calculada para [M+1]⁺ (C₂₄H₂₂FN₇O₂) requiere m/z 460,2, LCMS encontrada m/z 460,2; ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 9,49 (d a, J = 16,8 Hz, 1H), 8,78 (dd, J = 1,5, 8,1 Hz, 1H), 8,32 (dd, J = 1,6, 8,2 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,31 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,03 (dd, J = 1,2, 14,5 Hz, 1H), 4,72-4,64 (m, 1H), 4,57-4,49 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,97-1,88 (m, 1H), 1,79 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,94-0,89 (m, 2H), 0,86-0,81 (m, 2H).

Síntesis de (R)-5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-2-fluoro-4-metil-N-(6-metil-5,6-dihidrobencofur)tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-il)benzamida (Ejemplo 43). A una solución de ácido 5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-2-fluoro-4-metilbenzoico (**1b**) (26,96 mg, 103,58 umol) en DMF (1 ml) se le añadieron HATU (52,51 mg, 138,10 umol) y NMM (34,92 mg, 345,26 umol, 37,96 ul) a 25 °C. A continuación, se añadió (R)-6-metil-5,6-dihidrobencofur)tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-amina (**43c**) (0,015 g, 69,05 umol) y la mezcla se agitó durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío, a continuación se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante TLC prep. (SiO₂, DCM: MeOH = 10:1, F, del producto = 0,50) para proporcionar el **Ejemplo 43**. La masa de MS calculada para [M+1]⁺ (C₂₄H₂₂FN₇O₂) requiere m/z 460,2 LCMS encontrada m/z 460,2; ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 9,48 (d a, J = 16,6 Hz, 1H), 8,78 (dd, J = 1,7, 8,1 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 1,7, 8,1 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,31 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,03 (dd, J = 1,2, 14,4 Hz, 1H), 4,68 (dd, J = 9,5, 14,4 Hz, 1H), 4,59-4,48 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,99-1,86 (m, 1H), 1,79 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,95-0,87 (m, 2H), 0,87-0,82 (m, 2H).

Síntesis de 5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-2-fluoro-4-metil-N-(5H-espiro[benzofur)tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-6,1'-ciclopropan-8-il)benzamida (Ejemplo 59). A una solución de ácido 5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-2-fluoro-4-metilbenzoico (**1b**) (13,80 mg, 53,01 umol) en DMF (2 ml) se le añadieron HATU (27,49 mg, 72,29 umol) y NMM (19,50 mg, 192,77 umol, 21,19 ul) a 25 °C, a continuación se añadió 5H-espiro[benzofur)tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-6,1'-ciclopropan-8-amina (**59c**) (11 mg, 48,19 umol) y la mezcla se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó por HPLC prep. (condición básica, columna: Kromasil 150 x 25 mm x 10 um; fase móvil: [agua (NH₃H₂O al 0,04 % + NH₄HCO₃ 10 mM)-ACN]; % de B: 25 %-45 % (10 min) y se liofilizó para proporcionar el **Ejemplo 59**. La masa de MS calculada para [M+1]⁺ (C₂₅H₂₂FN₇O₂) requiere m/z 472,2, LCMS encontrada m/z 472,1; ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 9,16 (d a, J = 16,6 Hz, 1H), 8,74 (dd, J = 1,5, 8,3 Hz, 1H), 8,40 (dd, J = 1,5, 8,3 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,32 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 4,92 (s, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,98-1,85 (m, 1H), 1,33-1,25 (m, 2H), 1,10-1,01 (m, 2H), 0,94-0,87 (m, 2H), 0,87-0,80 (m, 2H).

(S)-2-metil-9-nitro-3,4-dihidrobencofur)[1,4]oxazepin-5(2H)-tiona (42a): La masa de MS calculada para [M+1]⁺ (C₁₀H₁₀N₂O₃S) requiere m/z 239,0, LCMS encontrada m/z 239,2.

(R)-2-metil-9-nitro-3,4-dihidrobencofur)[1,4]oxazepin-5(2H)-tiona (43a): La masa de MS calculada para [M+1]⁺ (C₁₀H₁₀N₂O₃S) requiere m/z 239,0 LCMS encontrada m/z 238,9; ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 8,83 (s a, 1H), 8,23 (dd, J = 1,8, 7,9 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 1,8, 7,9 Hz, 1H), 7,30 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 5,10-4,77 (m, 1H), 3,82-3,59 (m, 1H), 3,30 (ddd, J = 3,7, 6,6, 15,1 Hz, 1H), 1,48 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

9-nitro-3H-espiro[benzofur)[1,4]oxazepin-2,1'-ciclopropano]-5(4H)-tiona (59a):

La masa de MS calculada para [M+1]⁺ (C₁₁H₁₀N₂O₃S) requiere m/z 251,0, LCMS encontrada m/z 251,0; ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 8,72 (s a, 1H), 8,28 (dd, J = 2,0, 7,8 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 1,7, 8,1 Hz, 1H), 7,32-7,28 (m, 1H), 3,58 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 1,42-1,31 (m, 2H), 0,76-0,69 (m, 2H).

(S)-6-metil-8-nitro-5,6-dihidrobencofur)tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepina (42b): La masa de MS calculada para [M+1]⁺ (C₁₀H₉N₅O₃) requiere m/z 248,1, LCMS encontrada m/z 248,3.

(R)-6-metil-8-nitro-5,6-dihidrobencofur)tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepina (43b): La masa de MS calculada para [M+1]⁺

(C₁₀H₉N₅O₃) requiere m/z 248,1 LCMS encontrada m/z 247,9; ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 8,85-8,74 (m, 1H), 7,89 (dd, J = 1,7, 8,1 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 5,00 (dd, J = 1,5, 14,7 Hz, 1H), 4,72 (dd, J = 9,5, 14,4 Hz, 1H), 4,63-4,53 (m, 1H), 1,71 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

- 5 **8-nitro-5H-espiro[benzo[f]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-6,1'-ciclopropano] (59b):** La masa de MS calculada para [M+1]⁺ (C₁₁H₉N₅O₃) requiere m/z 260,1, LCMS encontrada m/z 260,0; ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 9,02-8,66 (m, 1H), 7,89-7,80 (m, 1H), 7,39 (dt, J = 1,0, 8,1 Hz, 1H), 4,93 (s, 2H), 1,50-1,33 (m, 2H), 1,11-0,93 (m, 2H).

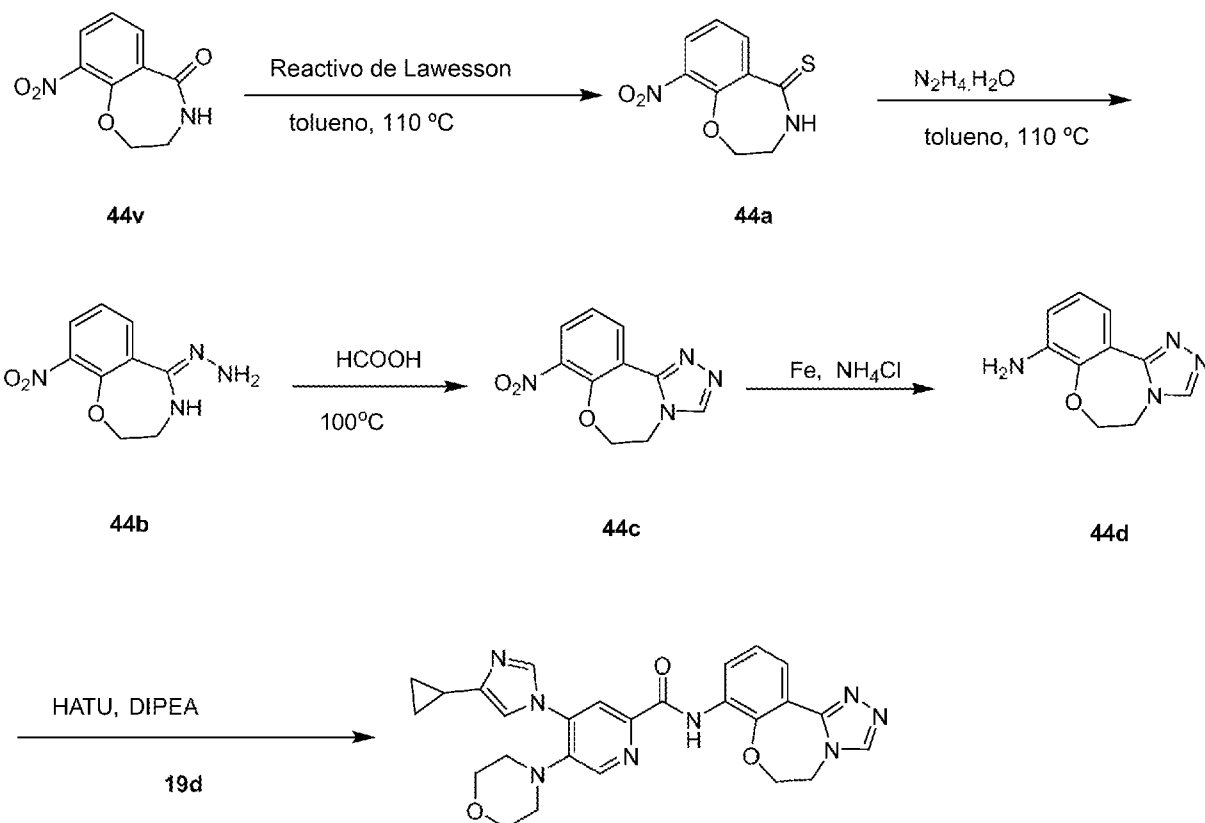
- 10 **(S)-6-metil-5,6-dihidrobenzo[f]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-amina (42c):** La masa de MS calculada para [M+1]⁺ (C₁₀H₁₁N₅O₃) requiere m/z 218,1, LCMS encontrada m/z 218,3; ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 7,89 (dd, J = 1,3, 7,9 Hz, 1H), 7,02 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 1,4, 7,8 Hz, 1H), 4,93 (dd, J = 1,1, 14,3 Hz, 1H), 4,64-4,55 (m, 1H), 4,47-4,38 (m, 1H), 4,00 (s a, 2H), 1,67 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

- 15 **(R)-6-metil-5,6-dihidrobenzo[f]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-amina (43c):** La masa de MS calculada para [M+1]⁺ (C₁₀H₁₁N₅O) requiere m/z 218,1 LCMS encontrada m/z 218,0; ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 7,95-7,85 (m, 1H), 7,04 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,94-6,85 (m, 1H), 4,94 (dd, J = 1,5, 14,2 Hz, 1H), 4,61 (dd, J = 9,3, 14,7 Hz, 1H), 4,51-4,37 (m, 1H), 4,01 (s a, 2H), 1,68 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

- 20 **5H-espiro[benzo[f]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-6,1'-ciclopropan]-8-amina (59c):** La masa de MS calculada para [M+1]⁺ (C₁₁H₁₁N₅O) requiere m/z 230,1, LCMS encontrada m/z 230,0; ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 7,96 (dd, J = 1,4, 8,0 Hz, 1H), 7,03 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 1,4, 7,8 Hz, 1H), 4,83 (s, 2H), 3,81 (s a, 2H), 1,22-1,15 (m, 2H), 0,98-0,92 (m, 2H).

Ejemplo S28

- 25 4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5,6-dihidrobenzo[t][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazepin-8-il)-5-morfolinopicolinamida (**Ejemplo 44**) se sintetizó de acuerdo con los esquemas proporcionados a continuación.



Ejemplo 44

- 30 **9-nitro-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-tione (44a).** A una solución de 9-nitro-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (**44v**) (65 mg, 312,24 μ mol) en tolueno (2 ml) se le añadió reactivo de Lawesson (88,40 mg, 218,57 μ mol). La mezcla se agitó a 110 °C durante 2 h. El análisis por TLC (éter de petróleo/acetato de etilo = 1:1, R_f = 0,75) mostró que la reacción se había completado. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se

purificó por TLC prep. (éter de petróleo/acetato de etilo = 1:1, $F_r = 0,75$) para dar **44a**. La masa de MS calculada para $[M+1]^+$ ($C_9H_8N_2O_3S$) requiere m/z 225,2, LCMS encontrada m/z 224,9.

(Z)-5-hidrazono-9-nitro-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina (44b). A una solución de 9-nitro-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazepin-5-ona (**44a**) (50 mg, 222,98 μ mol) en tolueno (2 ml) se le añadió $N_2H_4 \cdot H_2O$ (111,62 mg, 2,23 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 12 h. El análisis por LCMS mostró que la reacción se había completado. La mezcla se concentró al vacío para dar **44b** (en bruto) sin ninguna purificación. La masa de MS calculada para $[M+1]^+$ ($C_9H_{10}N_4O_3$) requiere m/z 223,2, LCMS encontrada m/z 223,0.

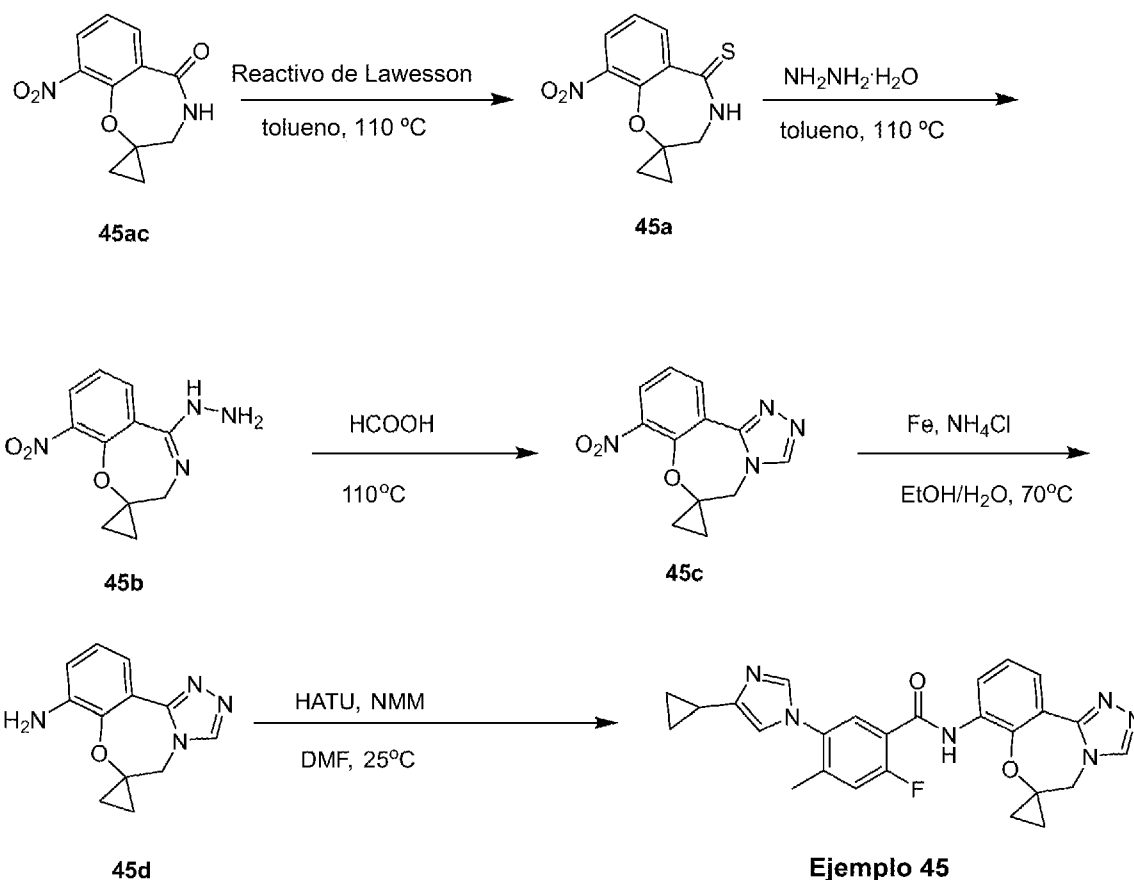
8-nitro-5,6-dihidrobenzo[f][1,2,4]triazolo [4,3-d] [1,4]oxazepina (44c). La solución de (Z)-5-hidrazono-9-nitro-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina (**44b**) (50 mg, 225,02 μ mol) en ácido fórmico (2 ml) se agitó a 100 °C durante 12 h. El análisis por LCMS mostró que la reacción se había completado. La mezcla se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por TLC prep. (diclorometano: metanol = 10:1; $F_r = 0,8$) para dar **44c**. La masa de MS calculada para $[M+1]^+$ ($C_{10}H_8N_4O_3$) requiere m/z 233,2, LCMS encontrada m/z 233,0.

5,6-dihidrobenzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazepin-8-amina (44d). A una solución de 8-nitro-5,6-dihidrobenzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazepina (**44c**) (40 mg, 172,27 μ mol) en EtOH (2 ml) se le añadieron Fe (48,10 mg, 861,34 μ mol), NH_4Cl (92,15 mg, 1,72 mmol) y H_2O (0,5 ml). La mezcla se agitó a 70 °C durante 2 h. El análisis por LCMS mostró que la reacción se había completado. El residuo se vertió en agua (1 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 ml x 1), se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por TLC prep. (diclorometano: metanol = 10:1, $F_r = 0,25$) para dar **44d**. La masa de MS calculada para $[M+1]^+$ ($C_{10}H_{10}N_4O$) requiere m/z 203,2, LCMS encontrada m/z 203,0. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 8,22 (s, 1 H) 8,00 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H) 6,97-7,04 (m, 1 H) 6,80-6,85 (m, 1 H) 4,53 (s, 2 H) 4,48 (s, 2 H).

Síntesis de 4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5,6-dihidrobenzo [f][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazepin-8-il)-5-morfolinopicolinamida (Ejemplo 44). A una solución de **19d** (15,54 mg, 49,45 μ mol) en DMF (1 ml) se le añadieron DIEA (12,78 mg, 98,91 μ mol), HATU (22,56 mg, 59,34 μ mol) y 5,6-dihidrobenzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazepin-8-amina (**44d**) (10 mg, 49,45 μ mol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. El análisis por LCMS mostró que la reacción se había completado. El residuo se vertió en agua (2 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (1 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 ml x 1), se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por TLC prep. (metanol: diclorometano = 10: 1, $F_r = 0,5$) para dar el **Ejemplo 44**. La masa de MS calculada para $[M+1]^+$ ($C_{26}H_{26}N_8O_3$) requiere m/z 499,5, LCMS encontrada m/z 499,2. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,97 (s, 1 H) 8,13 (s, 1 H) 8,03 (d, $J = 9,2$ Hz, 1 H) 7,92 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H) 7,66 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H) 7,58 (dd, $J = 9,0, 2,8$ Hz, 1 H) 7,09 (t, $J = 8,4$ Hz, 1 H) 5,19 (s, 2 H) 3,98-4,03 (m, 2 H) 3,89 (s, 6 H) 2,97 (d, $J = 6,2$ Hz, 3 H) 1,96 (s, 2 H).

Ejemplo S29

5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-2-fluoro-4-metil-N-(5H-espiro[benzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazepin-6,1'-ciclopropan]-8-il)benzamida (Ejemplo 45) se sintetizó de acuerdo con los esquemas proporcionados a continuación.



9-nitro-3H-espiro[benzo[f][1,4]oxazepin-2,1'-ciclopropano]-5(4H)-tione (45a). A una solución de 9-nitro-3H-espiro[benzo[f][1,4]oxazepin-2,1'-ciclopropano]-5(4H)-ona (**45ac**) (130 mg, 555,06 μmol) en tolueno (6 ml) se le añadió reactivo de Lawesson (157,15 mg, 388,54 μmol) a 25 °C en una atmósfera de N_2 . La mezcla se calentó a 110 °C y se agitó durante 20 horas. El análisis por TLC (éter de petróleo: acetato de etilo = 1:1) mostró que el material de partida se había consumido y se detectó una mancha principal con menor polaridad ($F_r = 0,56$). La mezcla de reacción se concentró al vacío, a continuación se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con DCM (10 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (5 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante TLC prep. (SiO_2 , éter de petróleo: acetato de etilo = 1:1, $F_r = 0,56$) para proporcionar **45a**. La masa de MS calculada para $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$) requiere m/z 251,0 LCMS encontrada m/z 251,1; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 8,69$ (s, 1H), 8,28 (dd, $J = 1,7, 7,8$ Hz, 1H), 7,86 (dd, $J = 1,7, 8,0$ Hz, 1H), 7,30 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 3,58 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 1,41-1,31 (m, 2H), 0,80-0,65 (m, 2H).

5-hidrazinil-9-nitro-3H-espiro[benzo[f][1,4]oxazepin-2,1'-ciclopropano] (45b). A una solución de 9-nitro-3H-espiro[benzo[f][1,4]oxazepin-2,1'-ciclopropano]-5(4H)-tione (**45a**) (83 mg, 331,64 μmol) en tolueno (5 ml) se le añadió $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (332,04 mg, 6,63 mmol) a 25 °C. La mezcla se calentó a 110 °C y se agitó durante 2 horas. El análisis por TLC (éter de petróleo: acetato de etilo = 1:1) mostró que el material de partida se había consumido y se detectó una mancha principal ($F_r = 0,02$). La mezcla de reacción se concentró para dar **45b** (en bruto), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. La masa de MS calculada para $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3$) requiere m/z 249,1 LCMS encontrada m/z 248,9.

8-nitro-5H-espiro[benzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazepin-6,1'-ciclopropano] (45c). Una solución de 5-hidrazinil-9-nitro-3H-espiro[benzo[f][1,4]oxazepin-2,1'-ciclopropano] (**45b**) (82 mg, 330,33 μmol) en HCOOH (2 ml) se calentó a 110 °C y se agitó durante 18 horas. El análisis por TLC (diclorometano: metanol = 10:1) mostró la formación de dos manchas principales. La mezcla de reacción se secó al vacío. El residuo se purificó mediante TLC prep. (SiO_2 , DCM: MeOH = 10:1, F_r del producto = 0,68) para proporcionar **45c**. La masa de MS calculada para $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_3$) requiere m/z 259,1, LCMS encontrada m/z 259,0; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 8,94$ (dd, $J = 1,5, 8,2$ Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,73 (dd, $J = 1,8, 7,9$ Hz, 1H), 7,31 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,51 (s, 2H), 1,44-1,31 (m, 2H), 1,03-0,88 (m, 2H).

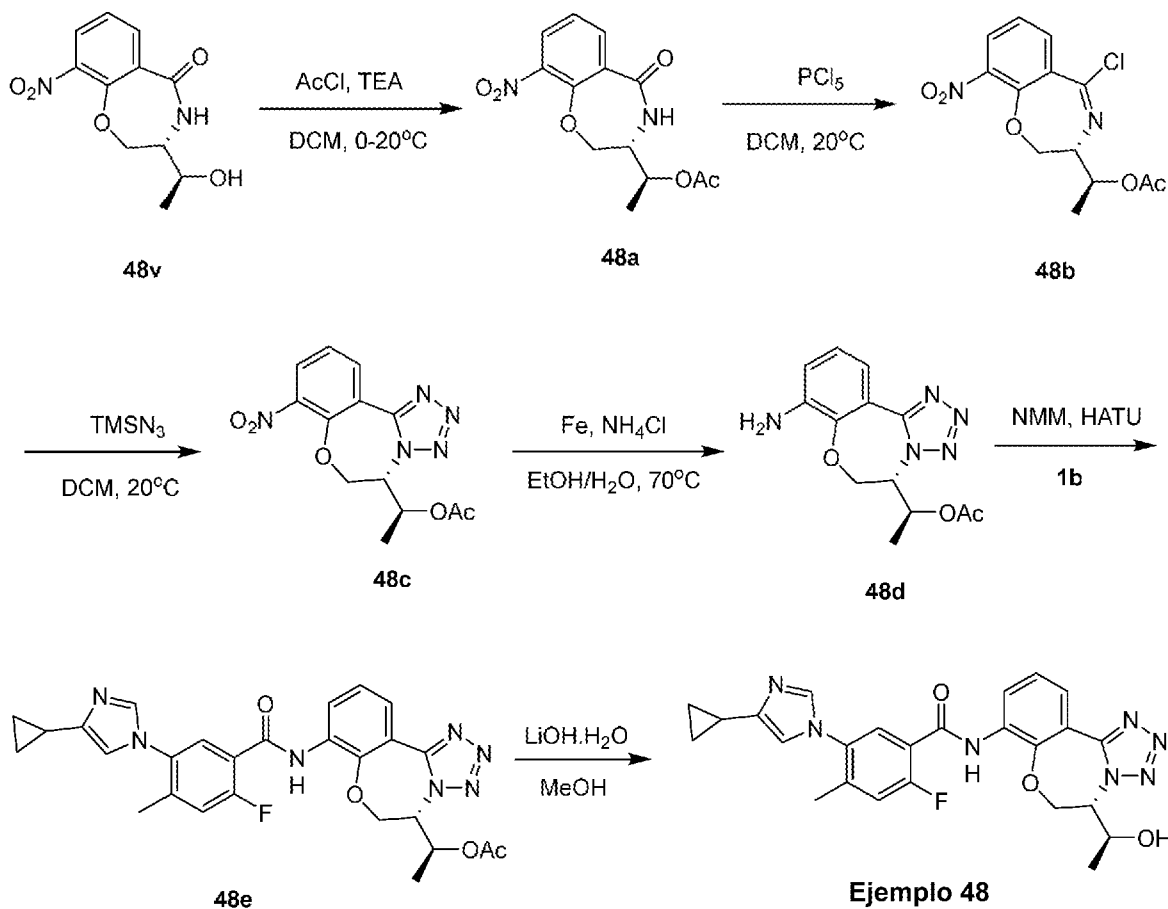
5H-espiro[benzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazepin-6,1'-ciclopropano]-8-amina (45d). A una solución de 8-nitro-5H-espiro[benzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazepin-6,1'-ciclopropano] (**45c**) (26 mg, 100,68 μmol) en EtOH (5 ml) y H_2O (1 ml) se le añadieron Fe (28,11 mg, 503,42 μmol) y NH_4Cl (53,86 mg, 1,01 mmol) a 25 °C, a continuación la mezcla se calentó a 70 °C y se agitó durante 3 horas. El análisis por TLC (diclorometano: metanol = 10:1) mostró que

el material de partida se había consumido y se detectó una mancha principal. La mezcla de reacción se filtró con un lecho de Celite, el lecho de Celite se aclaró con EtOH (10 ml) y EtOAc (10 ml) y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante TLC prep. (SiO₂, DCM: MeOH = 10:1, F_r del producto = 0,51) para proporcionar **45d**. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 8,18 (s, 1H), 8,04 (dd, J = 1,5, 7,9 Hz, 1H), 6,99 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 1,5, 7,7 Hz, 1H), 4,44 (s, 2H), 1,23-1,14 (m, 2H), 0,94-0,88 (m, 2H).

Síntesis de 5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-2-fluoro-4-metil-N-(5H-espiro[benzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazepin-6,1'-ciclopropan]-8-il)benzamida (Ejemplo 45). A una solución de ácido 5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-2-fluoro-4-metilbenzoico (**1b**) (13,80 mg, 53,01 μmol) en DMF (2 ml) se le añadieron HATU (27,49 mg, 72,29 μmol) y NMM (19,50 mg, 192,77 μmol, 21,19 μl) a 25 °C, a continuación se añadió 5H-espiro[benzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazepin-6,1'-ciclopropan]-8-amina (**45d**) (11 mg, 48,19 μmol) y la mezcla se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó por HPLC prep. (condición básica, columna: Kromasil 150 x 25 mm x 10 μm; fase móvil: [agua (NH₃H₂O al 0,04 % + NH₄HCO₃ 10 mM)-ACN]; % de B: 25 %-45 %, 10 min) y se liofilizó para proporcionar el **Ejemplo 45**. La masa de MS calculada para [M+1]⁺ (C₂₆H₂₃FN₆O₂) requiere m/z 471,2, LCMS encontrada m/z 471,2; ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 9,17 (d a, J = 17,0 Hz, 1H), 8,63 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,47 (dd, J = 1,5, 8,2 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,09 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,26-7,15 (m, 2H), 6,85-6,75 (m, 1H), 4,51 (s, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,97-1,88 (m, 1H), 1,29-1,23 (m, 2H), 1,03-0,95 (m, 2H), 0,95-0,88 (m, 2H), 0,87-0,80 (m, 2H).

Ejemplo S30

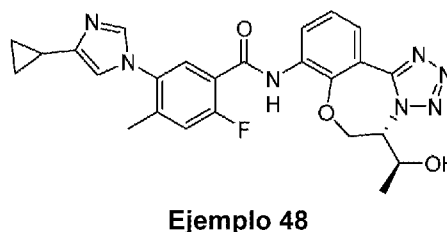
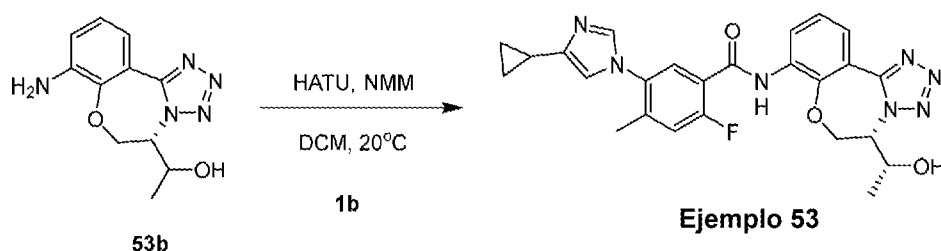
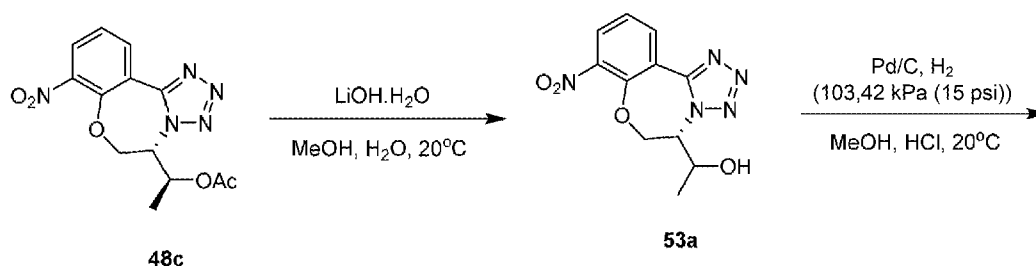
5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-2-fluoro-N-((S)-5-((S)-1-hidroxietil)-5,6-dihidrobencotetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-il)-4-metilbenzamida (**Ejemplo 48**) y 5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-2-fluoro-N-((S)-5-((R)-1-hidroxietil)-5,6-dihidrobencotetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-il)-4-metilbenzamida (**Ejemplo 53**) se sintetizaron de acuerdo con los esquemas proporcionados a continuación.



Acetato de (S)-1-((S)-9-nitro-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepin-3-il)etilo (48a). A una solución de (S)-3-((S)-1-hidroxietil)-9-nitro-3,4-dihidrobencotetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-il-ona (**48v**) (187 mg, 741,41 μmol) y TEA (375,12 mg, 3,71 mmol) en DCM (5 ml) a 0°C se le añadió gota a gota cloruro de acetilo (215,34 mg, 2,74 mmol) en una atmósfera de N_2 . La mezcla se agitó a 20°C durante 12 h. El análisis por TLC indicó una nueva mancha principal. La mezcla se vertió en agua (10 ml) y se extrajo con DCM (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron, el filtrado se concentró. El residuo se purificó por TLC

prep. para dar **48a**. La masa de MS calculada para $[M+1]^+$ ($C_{13}H_{14}N_2O_6$) requiere m/z 295,1, LCMS encontrada m/z 295,1.

- 5 **Acetato de (S)-1-((S)-5-cloro-9-nitro-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-3-il)etilo (48b)**. A una solución de acetato de (S)-1-((S)-9-nitro-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenczo[f][1,4]oxazepin-3-il)etilo (**48a**) (50 mg, 169,92 μ mol) en DCM (2 ml) se le añadió PCl_5 (42,46 mg, 203,90 μ mol) a 20 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. El análisis por TLC (inactivada por metanol, PE: LA = 1:1) indicó una nueva mancha principal. La mezcla de reacción de **48b** se usó directamente en la siguiente etapa.
- 10 **Acetato de (S)-1-((S)-8-nitro-5,6-dihidrobenczo[f]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-5-il)etilo (48c)**. A una solución de acetato de (S)-1-((S)-5-cloro-9-nitro-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-3-il)etilo (**48b**) en DCM (2 ml) se le añadió $TMSN_3$ (78,11 mg, 677,95 μ mol, 89,16 μ l) a 20 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 12 h. El análisis por LCMS mostró un pico principal con la MS deseada. La mezcla se vertió en $NaHCO_3$ (5 ml) y, a continuación, a la mezcla se le añadió agua (10 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron, el filtrado se concentró. El residuo se purificó por TLC prep. para dar **48c**. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 8,91 (dd, J = 1,7, 8,2 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 1,7, 7,9 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 5,48 (quint., J = 6,6 Hz, 1H), 5,10 (dd, J = 2,9, 6,5 Hz, 1H), 5,07-5,01 (m, 1H), 4,33 (dd, J = 1,2, 13,6 Hz, 1H), 1,93 (s, 3H), 1,49 (d, J = 6,5 Hz, 3H).
- 15 20 **Acetato de (S)-1-((S)-8-amino-5,6-dihidrobenczo[f]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-5-il)etilo (48d)**. Una mezcla de acetato de (S)-1-((S)-8-nitro-5,6-dihidrobenczo[f]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-5-il)etilo (**48c**) (30 mg, 93,96 μ mol), Fe (26,24 mg, 469,82 μ mol) y NH_4Cl (50,26 mg, 939,64 μ mol) en EtOH (5 ml) y H_2O (1 ml) se calentó a 70 °C durante 3 h. El análisis por LCMS mostró un pico principal con la MS deseada. La suspensión se filtró a través de un lecho de Celite, el lecho de Celite se aclaró con EtOH (10 ml), y el filtrado se concentró. El residuo se diluyó con acetato de etilo (40 ml) y se lavó con agua (10 ml x 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró, y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por TLC prep. para dar **48d**. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 8,91 (dd, J = 1,7, 8,2 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 1,7, 7,9 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 5,48 (quint., J = 6,6 Hz, 1H), 5,10 (dd, J = 2,9, 6,5 Hz, 1H), 5,07-5,01 (m, 1H), 4,33 (dd, J = 1,2, 13,6 Hz, 1H), 1,93 (s, 3H), 1,49 (d, J = 6,5 Hz, 3H).
- 25 30 **Acetato de (S)-1-((S)-8-(5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-2-fluoro-4-metilbenzamido)-5,6dihidrobenczo[f]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-5-il)etilo (48e)**. A una solución de **1b** (14,84 mg, 57,04 μ mol) en DMF (0,5 ml) se le añadieron NMM (15,73 mg, 155,55 μ mol, 17,10 μ l) y HATU (29,57 mg, 77,78 μ mol), seguido de la adición de acetato de (S)-1-((S)-8-amino-5,6-dihidrobenczo[f]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-5-il)etilo (**48d**) (15 mg, 51,85 μ mol). La mezcla se agitó a 40 °C durante 2 h. El análisis por TLC indicó una nueva mancha principal. La mezcla se vertió en agua (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron, el filtrado se concentró. El residuo se purificó por TLC prep. para dar **48e** (en bruto).
- 35 40 **Síntesis de 5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-2-fluoro-N-((S)-5-((S)-1-hidroxietil)-5,6-dihidrobenczo[f]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-il)-4-metilbenzamida (Ejemplo 48)**. A una solución de acetato de (S)-1-((S)-8-(5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-2-fluoro-4-metilbenzamido)-5,6dihidrobenczo[f]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-5-il)etilo (**48e**) (40 mg, 75,25 μ mol) en MeOH (20 ml) y H_2O (1 ml) se le añadió $LiOH.H_2O$ (6,32 mg, 150,51 μ mol) a 20 °C en una atmósfera de N_2 . La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. El análisis por TLC indicó que el material de partida se había consumido y que se había formado una nueva mancha. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por TLC prep. para dar el **Ejemplo 48**. La masa de MS calculada para $[M+1]^+$ ($C_{25}H_{24}FN_7O_3$) requiere m/z 490,2, LCMS encontrada m/z 490,2; ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 9,28 (d a, J = 15,9 Hz, 1H), 8,62 (d a, J = 7,9 Hz, 1H), 8,33 (d a, J = 7,9 Hz, 1H), 8,01 (d a, J = 7,3 Hz, 1H), 7,40 (s a, 1H), 7,24 (t a, J = 7,9 Hz, 1H), 7,13 (d a, J = 12,6 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,97 (d a, J = 13,7 Hz, 1H), 4,89 (s a, 1H), 4,43-4,28 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,84 (s a, 1H), 1,41 (d a, J = 6,0 Hz, 3H), 0,84 (d a, J = 6,6 Hz, 2H), 0,77 (s a, 2H).
- 45 50



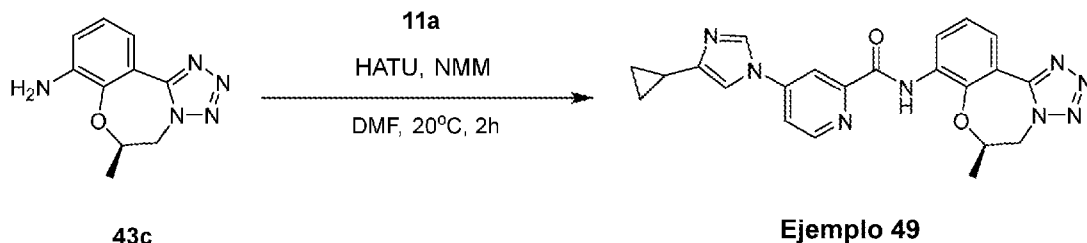
1-((S)-8-nitro-5,6-dihydrobenzo[f]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-5-il)etanol (53a). A una solución de acetato de (S)-1-((S)-8-nitro-5,6-dihydrobenzo[f]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-5-il)etilo (**48c**) (30 mg, 93,96 μmol) en MeOH (5 ml) y H₂O (1 ml) se le añadió LiOH.H₂O (7 mg, 166,80 μmol) a 20 °C en una atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. El análisis por LCMS mostró dos picos con la MS deseada. La mezcla se concentró a presión reducida a 30 °C y se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, el filtrado se concentró para dar **53a**. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 8,84-8,56 (m, 1H), 7,83 (d a, J = 7,7 Hz, 1H), 7,39-7,19 (m, 1H), 5,06-4,80 (m, 2H), 4,66-4,23 (m, 1H), 4,03 (d a, J = 12,1 Hz, 1H), 3,00-1,92 (m, 2H), 1,68-1,16 (m, 3H).

1-((S)-8-amino-5,6-dihydrobenzo[f]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-5-il)etanol (53b). A una solución de 1-((S)-8-nitro-5,6-dihydrobenzo[f]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-5-il)etanol (**53a**) (20,00 mg, 72,14 μmol , 1 equiv.) en MeOH (2 ml) y HCl (0,05 ml) se le añadió Pd/c (10 mg, 72,14 μmol , 10 % de pureza) a 20 °C en una atmósfera de H₂. La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h. El análisis por LCMS mostró que la mezcla de reacción se había completado. La suspensión se filtró a través de un lecho de Celite, el lecho de Celite se aclaró con acetato de etilo (10 ml), y el filtrado se concentró. El residuo se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se lavó con agua (10 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró, el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante TLC prep. (SiO₂, DCM:MeOH = 10:1) para dar **53b**. La masa de MS calculada para [M+1]⁺ (C₁₁H₁₃N₅O₂) requiere m/z 248,1, LCMS encontrada m/z 248,1.

Síntesis de 5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-2-fluoro-N-((S)-5-((R)-1-hidroxiethyl)-5,6-dihydrobenzo[f]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-il)-4-metilbenzamida (Ejemplo 53). A una solución de **1b** (15,52 mg, 59,62 μmol) en DMF (2 ml) se le añadieron NMM (16,45 mg, 162,59 μmol , 17,88 μl) y HATU (30,91 mg, 81,29 μmol) a 20 °C en una atmósfera de N₂. Después de la agitación durante 5 min, se añadió **53b** (13,40 mg, 54,20 μmol) a 20 °C en una atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. El análisis por LCMS mostró que la reacción se había completado. La mezcla se vertió en agua (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron, el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar el **Ejemplo 53** y el **Ejemplo 48**. **Ejemplo 53:** La masa de MS calculada para [M+1]⁺ (C₂₅H₂₄FN₇O₃) requiere m/z 490,3, LCMS encontrada m/z 490,3; ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 9,41 (d a, J = 15,3 Hz, 1H), 8,76-8,67 (m, 2H), 8,30-8,23 (m, 1H), 8,17 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,33-7,29 (m, 2H), 6,91 (s, 1H), 4,92-4,80 (m, 2H), 4,71-4,45 (m, 1H), 4,23-4,09 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,12-2,03 (m, 1H), 1,66 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,20-1,14 (m, 2H), 1,00-0,93 (m, 2H).

Ejemplo S31

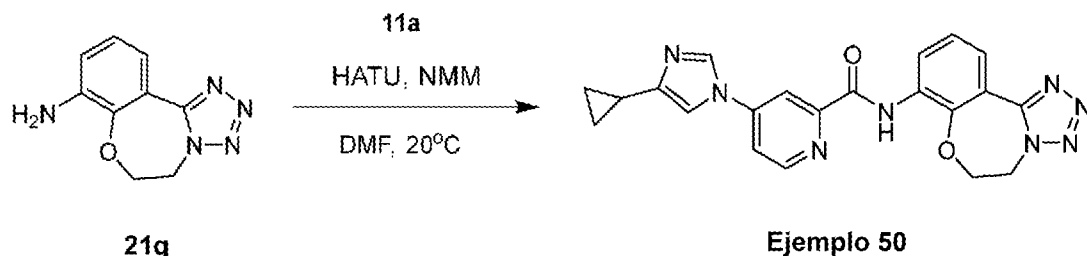
(R)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(6-metil-5,6-dihidrobencof[tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-il)picolinamida (**Ejemplo 49**) se sintetizó de acuerdo con el esquema proporcionado a continuación.



Síntesis de (R)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(6-metil-5,6-dihidrobencof[tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-il)picolinamida (Ejemplo 49). A una mezcla de **11a** (31,66 mg, 138,10 μ mol) en DMF (1 ml) se le añadieron NMM (37,25 mg, 368,28 μ mol), HATU (70,02 mg, 184,14 μ mol) y (R)-6-metil-5,6-dihidrobencof[tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-amina (**43c**) (20 mg, 92,07 μ mol) a 25 °C en una atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. El análisis por LCMS mostró que la reacción se había completado. El residuo se vertió en agua (5 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (2 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 ml x 2), se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por TLC prep. (éter de petróleo/acetato de etilo = 3/1, F_r = 0,5) para dar el **Ejemplo 49**. La masa de MS calculada para [M+H]⁺ (C₂₂H₂₀N₈O₂) requiere m/z 428,2, LCMS encontrada m/z 429,2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,90 (s, 1 H) 8,80 (d, J = 5,73 Hz, 1 H) 8,63 (d, J = 8,16 Hz, 1 H) 8,58 (s, 1 H) 8,41 (s, 1 H) 8,15 (d, J = 8,38 Hz, 1 H) 8,01 (d, J = 5,73 Hz, 1 H) 7,89 (s, 1 H) 7,33-7,39 (m, 1 H) 5,15 (d, J = 13,89 Hz, 1 H) 4,82 (dd, J = 14,22, 9,15 Hz, 1 H) 4,66-4,75 (m, 1 H) 1,87 (s, 1 H) 1,69 (d, J = 6,17 Hz, 1 H) 1,62-1,73 (m, 1 H) 0,84 (d, J = 7,72 Hz, 2 H) 0,73 (d, J = 2,87 Hz, 2 H).

Ejemplo S32

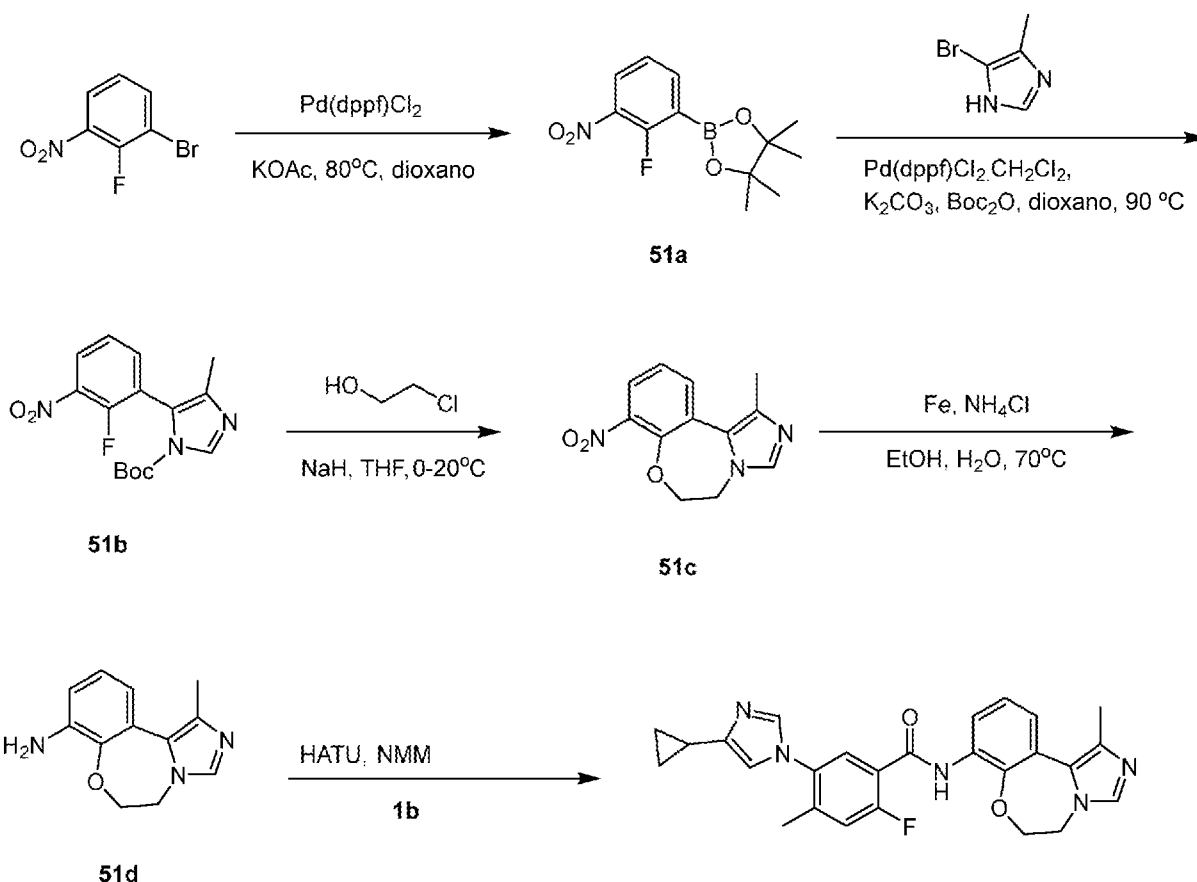
4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5,6-dihidrobencof[tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-il)picolinamida (**Ejemplo 50**) se sintetizó de acuerdo con el esquema proporcionado a continuación.



Síntesis de 4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5,6-dihidrobencof[tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-il)picolinamida (Ejemplo 50). A una solución de ácido 4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)picolínico (**11a**) (33,84 mg, 147,64 μ mol) en DMF (2 ml) se le añadió NMM (39,82 mg, 393,70 μ mol) y se agitó durante 5 min. A continuación, se añadieron HATU (74,85 mg, 196,85 μ mol) y 5,6-dihidrobencof[tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-amina (**21q**) (20 mg, 98,43 μ mol) a 20 °C en una atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 20 °C durante 12 h. La mezcla se vertió en agua (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron, el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC prep. (condición de TFA, columna: Nano-micro Kromasil C 18 100 x 30 mm 5 μ m; fase móvil: [agua (TFA al 0,1 %)-ACN]; % de B: 20 %-40 %, 10 min) para dar el **Ejemplo 50**. La masa de MS calculada para [M+1]⁺ (C₂₁H₁₈N₈O₂) requiere m/z 415,1, LCMS encontrada m/z 415,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 10,74 (s, 1H), 9,18 (s a, 1H), 8,90 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,62 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,23 (dd, J = 1,2, 8,1 Hz, 1H), 8,09 (td, J = 3,0, 5,7 Hz, 2H), 7,36 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 5,05-4,99 (m, 2H), 4,81-4,76 (m, 2H), 1,97-1,89 (m, 1H), 0,98-0,90 (m, 2H), 0,84-0,76 (m, 2H).

Ejemplo S33

5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-2-fluoro-4-metil-N-(1-metil-5,6-dihidrobencof[imidazo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-il)benzamida (**Ejemplo 51**) se sintetizó de acuerdo con los esquemas proporcionados a continuación.

**Ejemplo 51**

2-(2-fluoro-3-nitrofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (51a). A una mezcla de 1-bromo-2-fluoro-3-nitrobenzene (1,36 mmol) en dioxano (10 ml) se le añadieron 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (1,5 equiv.), KOAc (2 equiv.) y a continuación Pd(dppf)Cl₂ (0,1 equiv.) en una atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 horas. El residuo se vertió en hielo-agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo = 15:1 a 10:1) para dar 2-(2-fluoro-3-nitrofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (**51a**); ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,47 (s a, 1H), 8,03-6,96 (m, 4H), 2,20 (s, 3H), 1,94-1,77 (m, 1H), 0,80 (s a, 2H), 0,70 (s a, 2H).

5-(2-Fluoro-3-nitrofenil)-4-metil-1H-imidazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (51b). A una mezcla de 5-bromo-4-metil-1H-imidazol (200 mg, 1,24 mmol), 2-(2-fluoro-3-nitrofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (663,51 mg, 2,48 mmol) (**51a**) y Boc₂O (1,08 g, 4,97 mmol, 1,14 ml) en 1,4-dioxano (10 ml) se le añadieron Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (101,45 mg, 124,22 μmol) y K₂CO₃ (343,37 mg, 2,48 mmol) a 25 °C en una atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 110 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se diluyó con H₂O (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (10 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (8 ml x 2), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por TLC prep. (SiO₂, DCM: MeOH = 10:1) para dar 5-(2-fluoro-3-nitrofenil)-4-metil-1H-imidazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (**51b**). ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 8,21-8,13 (m, 1H), 8,06-7,98 (m, 1H), 7,89-7,81 (m, 1H), 7,40-7,29 (m, 1H), 2,51-2,41 (m, 3H), 1,66 (s, 9H).

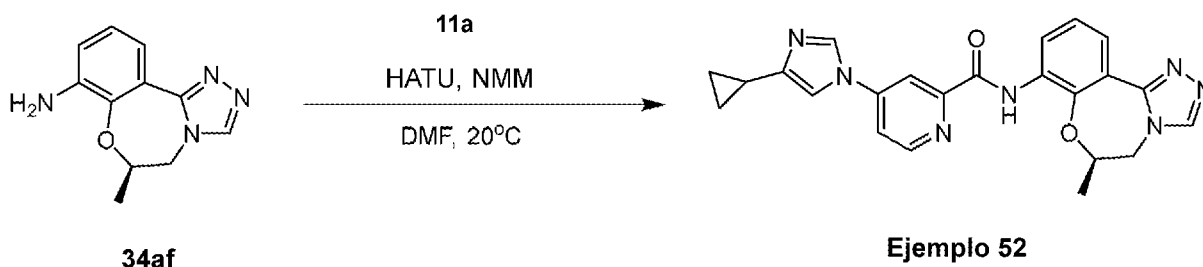
Metil-8-nitro-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,5-d][1,4]oxazepina (51c). A una mezcla de 5-(2-fluoro-3-nitrofenil)-4-metil-1H-imidazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (**51b**) (30 mg, 93,37 μmol) y 2-cloroetanol (15,04 mg, 186,74 μmol, 12,53 ul) en THF (2 ml) se le añadió NaH (9,34 mg, 233,42 μmol, 60 % de pureza) a 0 °C en una atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. El análisis por LC-MS mostró un pico principal con la masa deseada. La mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl saturado (10 ml) a 0 °C y se vertió en agua (10 ml). A continuación, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 2), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por TLC prep. (SiO₂, diclorometano: metanol = 10:1) para dar 1-metil-8-nitro-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,5-d][1,4]oxazepina (**51c**). La masa de MS calculada para [M+1]⁺ (C₁₂H₁₁N₃O₃) requiere m/z 246,1, LCMS encontrada m/z 246,0. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 7,81-7,76 (m, 1H), 7,75-7,69 (m, 1H), 7,63-7,59 (m, 1H), 7,37-7,31 (m, 1H), 4,75-4,71 (m, 2H), 4,24 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,41 (s, 3H).

Metil-5,6-dihidrobencof[imidazo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-amina (51d). A una mezcla de 1-metil-8-nitro-5,6-dihidrobencof[imidazo[1,5-d][1,4]oxazepina (**51c**) (25 mg, 101,94 μ mol) en EtOH (5 ml) y H₂O (1 ml) se le añadieron Fe (28,47 mg, 509,72 μ mol) y NH₄Cl (54,53 mg, 1,02 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por TLC prep. (SiO₂, DCM: MeOH = 10:1) para dar 1-metil-5,6-dihidrobencof[imidazo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-amina (**51d**); ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,57-7,52 (m, 1H), 7,03-6,98 (m, 1H), 6,80-6,74 (m, 2H), 4,53-4,48 (m, 2H), 4,15-4,10 (m, 2H), 2,40-2,38 (m, 3H).

Síntesis de 5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-2-fluoro-4-metil-N-(1-metil-5,6-dihidrobencof[imidazo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-il)benzamida (Ejemplo 51). A una mezcla de metil-5,6-dihidrobencof[imidazo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-amina (**51d**) (5 mg, 23,23 μ mol) y ácido 5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-2-fluoro-4-metilbenzoico (**1b**) (9,07 mg, 34,84 μ mol) en 1,4-dioxano (3 ml) se le añadieron HATU (13,25 mg, 34,84 μ mol) y NMM (9,40 mg, 92,91 μ mol, 10,22 μ l) en una atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 25 °C durante 24 horas. El análisis por LCMS mostró un pico principal con la masa deseada. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (8 ml) y se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml x 2), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se trituró con acetato de etilo (3 ml) a 25 °C y se filtró, la torta de filtro se recogió y se secó al vacío para dar el **Ejemplo 51**. La masa de MS calculada para [M+1]⁺ (C₂₆H₂₄FN₅O₂) requiere m/z 458,1, LCMS encontrada m/z 458,1. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 9,38-9,29 (m, 1H), 8,55-8,49 (m, 1H), 8,08 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,60-7,55 (m, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,22-7,15 (m, 2H), 6,80 (s, 1H), 4,63 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 4,21 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,96-1,88 (m, 1H), 1,30-1,25 (m, 1H), 0,95-0,88 (m, 2H), 0,88-0,81 (m, 2H).

Ejemplo S34

(R)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(6-metil-5,6-dihidrobencof[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazepin-8-il)picolinamida (**Ejemplo 52**) se sintetizó de acuerdo con el esquema proporcionado a continuación.



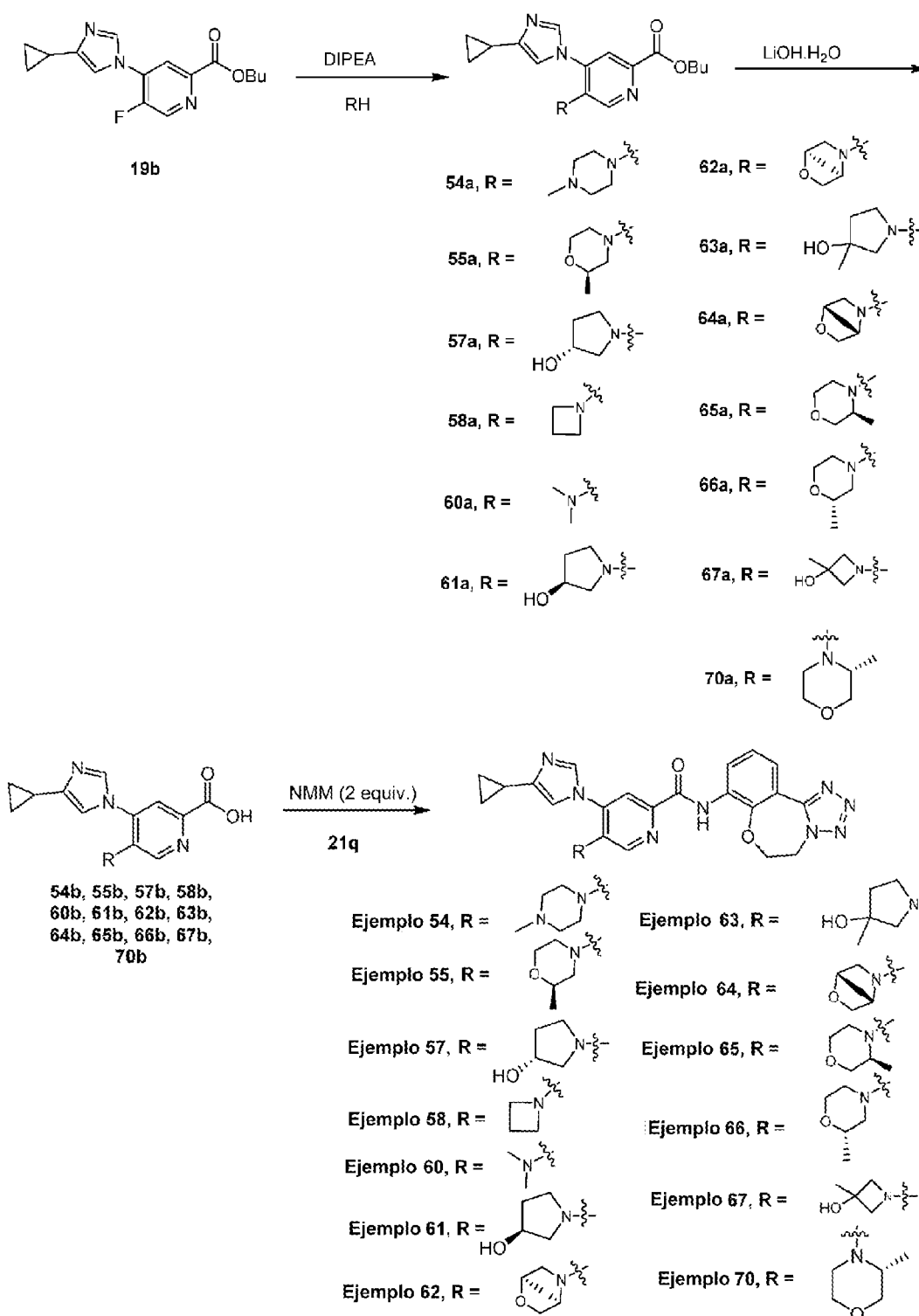
Síntesis de (R)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(6-metil-5,6-dihidrobencof[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazepin-8-il)picolinamida (Ejemplo 52). A una solución de ácido 4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)picolínico (**11a**) (7,00 mg, 30,52 μ mol) en DMF (1 ml) se le añadieron HATU (13,72 mg, 36,07 μ mol) y NMM (5,61 mg, 55,49 μ mol, 6,10 μ l). A continuación, a la mezcla se le añadió (R)-6-metil-5,6-dihidrobencof[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazepin-8-amina (**34af**) (6 mg, 27,75 μ mol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 16 h. El análisis por LCMS mostró un pico principal con la MS deseada. La mezcla se purificó por HPLC prep. (columna: Nano-micro Kromasil C18 100 x 30 mm 5 μ m; fase móvil: [agua (TFA al 0,1 %) -ACN]; % de B: 10 %-40 %, 10 min) para dar el **Ejemplo 52**. La masa de MS calculada para [M+H]⁺ (C₂₃H₂₁N₇O₂) requiere m/z 428,2, LCMS encontrada m/z 428,2. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 9,41 (s, 1 H) 8,88 (d, J = 5,38 Hz, 1 H) 8,61-8,70 (m, 2 H) 8,51 (d, J = 1,96 Hz, 1 H) 8,06 (dd, J = 8,19, 1,59 Hz, 1 H) 7,94-8,02 (m, 2 H) 7,25 (t, J = 1,00 Hz, 1 H) 4,61-4,76 (m, 2 H) 4,39 (c, J = 1,00 Hz, 1 H) 1,98-2,10 (m, 1 H) 1,72 (d, J = 1,00 Hz, 3 H) 1,07-1,20 (m, 2 H) 0,87-0,96 (m, 2 H).

Ejemplo S35

4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5,6-dihidrobencof[tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-il)-5-(4-metilpiperazin-1-il)picolinamida (**Ejemplo 54**), (R)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5,6-dihidrobencof[tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-il)-5-(2-metilmorfolino)picolinamida (**Ejemplo 55**), (R)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5,6-dihidrobencof[tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-il)-5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)picolinamida (**Ejemplo 57**), 5-(azetidin-1-il)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5,6-dihidrobencof[tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-il)picolinamida (**Ejemplo 58**), 4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5,6-dihidrobencof[tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-il)-5-(dimetilamino)picolinamida (**Ejemplo 60**), (S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5,6-dihidrobencof[tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-il)-5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)picolinamida (**Ejemplo 61**), 5-((1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5,6-dihidrobencof[tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-il)picolinamida (**Ejemplo 62**), 4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5,6-dihidrobencof[tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-il)-5-(3-hidroxi-3-metilpirrolidin-1-il)picolinamida (**Ejemplo 63**), 5-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5,6-dihidrobencof[tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-il)picolinamida (**Ejemplo 64**), (S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5,6-dihidrobencof[tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-il)-5-(3-metilmorfolino)picolinamida (**Ejemplo 65**), (S)-4-(4-

ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5,6-dihidrobencof[f]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-il)-5-(2-metilmorfolino)picolinamida (**Ejemplo 66**), 4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5,6-dihidrobencof[f]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-il)-5-(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)picolinamida (**Ejemplo 67**) y (R)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5,6-dihidrobencof[f]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-il)-5-(3-metilmorfolino)picolinamida (**Ejemplo 70**) se sintetizaron de acuerdo con los esquemas proporcionados a continuación.

5



10

Procedimiento general para 54a, 55a, 57a, 58a, 60a, 61a, 63a, 66a y 67a:

A una mezcla de 4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-fluoropicolinato de butilo (**19b**) (100 mg, 329,67 μ mol) y amina (308,43 mg, 3,30 mmol) en CH_3CN (5v) se le añadió DIPEA (127,82 mg, 989,02 μ mol) a 25 °C en una atmósfera de

N₂. La mezcla se agitó a 90 °C durante 12 horas. El residuo se vertió en agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por TLC prep. (éter de petróleo/acetato de etilo) para dar **a**.

5 Procedimiento general para 62a y 64a:

Una mezcla de 4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-fluoropicolinato de butilo (**19b**) (100 mg, 329,67 μ mol), amina (223,50 mg, 1,65 mmol, sal HCl) y K₂CO₃ (318,94 mg, 2,31 mmol) en un tubo cerrado herméticamente en DMF (5v) se agitó a 100 °C durante 24 h. El residuo se diluyó con EtOAc y H₂O, y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre NaSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por TLC prep. (diclorometano: metanol = 10:1) para dar **a**.

Procedimiento general para 65a y 70a:

Se sellaron 4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-fluoropicolinato de butilo (**19b**) (100 mg, 329,67 μ mol) y amina (500,18 mg, 4,95 mmol, 15 equiv.) en un tubo de vidrio y se agitaron a 130 °C durante 14 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y H₂O y las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre NaSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por TLC prep. (éter de petróleo: acetato de etilo = 0:1) para dar **a**.

(b). Una mezcla de **a** (0,096 mmol) y LiOH·H₂O (1,1 equiv.) en THF/MeOH/H₂O (0,5 ml/0,5 ml/0,1 ml) se agitó a 20 °C durante 4 h. El análisis por LCMS mostró que la reacción se había completado y se detectó un pico principal con la m/z deseada. La mezcla se concentró a presión reducida para dar la sal de litio **b** o la mezcla se ajustó a pH 5-6 con una solución 0,5 M de HCl y a continuación se concentró para dar **b**.

Síntesis de 4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5,6-dihidrobencofurazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-il)-5-(4-metilpiperazin-1-il)picolinamida (Ejemplo 54). A una solución de ácido 4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-(4-metilpiperazin-1-il)picolínico (**54b**) (50 mg, 152,73 μ mol) en DMF (3,5 ml) se le añadieron NMM (30,90 mg, 305,46 μ mol) y HATU (87,11 mg, 229,09 μ mol). Después de la agitación durante 5 min, se añadió 5,6-dihidrobencofurazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-amina (**21q**) (46,55 mg, 229,09 μ mol, 1,5 equiv.) a 20 °C en una atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 20 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (4 ml), la mezcla se filtró y la torta de filtro se lavó con H₂O (5 ml x 2) y se recogió. El sólido se secó al vacío para dar el **Ejemplo 54**. La masa de MS calculada para [M+1]⁺ (C₂₆H₂₈N₁₀O₂) requiere m/z 513,3, LCMS encontrada m/z 513,3. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 10,57 (s, 1H), 8,62 (dd, J = 1,5, 8,0 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,19 (dd, J = 1,6, 8,2 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,47 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,33 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 5,06-4,98 (m, 2H), 4,80-4,74 (m, 2H), 3,34-3,30 (m, 1H), 2,90-2,83 (m, 4H), 2,39 (s a, 4H), 2,20 (s, 3H), 1,93-1,85 (m, 1H), 0,87-0,80 (m, 2H), 0,75-0,68 (m, 2H).

Síntesis de (R)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5,6-dihidrobencofurazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-il)-5-(2-metilmorfolino)picolinamida (Ejemplo 55). A una solución de ácido (R)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-(2-metilmorfolino)picolínico (**55b**) (64 mg, 194,91 μ mol) en DMF (3 ml) se le añadieron NMM (39,43 mg, 389,81 μ mol) y HATU (111,16 mg, 292,36 μ mol). Después de la agitación durante 5 min, se añadió 5,6-dihidrobencofurazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-amina (**21q**) (59,41 mg, 292,36 μ mol) a 20 °C en una atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 20 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (4 ml), y la mezcla se filtró y la torta de filtro se lavó con H₂O (5 ml x 2). El sólido se recogió y se secó al vacío para dar el **Ejemplo 55**. La masa de MS calculada para [M+1]⁺ (C₂₆H₂₇N₉O₃) requiere m/z 514,3, LCMS encontrada m/z 514,3. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 10,56 (s, 1H), 8,61 (dd, J = 1,3, 7,9 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,18 (dd, J = 1,3, 8,2 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,32 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 5,07-4,98 (m, 2H), 4,81-4,73 (m, 2H), 3,79 (d a, J = 11,0 Hz, 1H), 3,69-3,55 (m, 2H), 2,92-2,71 (m, 3H), 2,56 (d a, J = 10,4 Hz, 1H), 1,95-1,84 (m, 1H), 1,02 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 0,88-0,79 (m, 2H), 0,74-0,67 (m, 2H).

Síntesis de (R)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5,6-dihidrobencofurazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-il)-5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)picolinamida (Ejemplo 57). A una mezcla de ácido (R)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)picolínico (**47b**) (33 mg, 104,98 μ mol, 1 equiv.) y HATU (59,88 mg, 157,47 μ mol, 1,5 equiv.) en DMF (2 ml) se le añadieron NMM (53,09 mg, 524,91 μ mol, 5 equiv.) y 5,6-dihidrobencofurazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-amina (**21q**) (23,47 mg, 115,48 μ mol, 1,1 equiv.) en una atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas. El análisis por LCMS mostró que se había detectado la masa deseada. El residuo se vertió en acetato de etilo (10 ml) y la mezcla se lavó con agua (5 ml x 3). La fase orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se trituró con MeOH a 25 °C durante 30 min y se filtró, la torta de filtro se secó al vacío para dar (R)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5,6-dihidrobencofurazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-il)-5-(3-hidroxi pirrolidin-1-il)picolinamida (**Ejemplo 57**). La masa de MS calculada para [M+1]⁺ (C₂₅H₂₅N₉O₃) requiere m/z 500,2, LCMS encontrada m/z 500,1; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,51 (s, 1H), 8,70 (dd, J = 1,6, 8,1 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,22 (dd, J = 1,7, 8,1 Hz, 1H), 7,83-7,80 (m, 2H), 7,37 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,11-5,06 (m, 2H), 5,03 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 4,87-4,81 (m, 2H), 4,32 (s a, 1H), 3,30-3,20 (m, 2H), 2,89 (d a, J = 10,5 Hz, 1H), 2,00-1,81 (m, 3H), 0,90-0,83 (m, 2H), 0,80-0,72 (m, 2H).

Síntesis de 5-(azetidín-1-il)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5,6-dihidrobenczo[f]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-il)picolinamida (Ejemplo 58). A una mezcla de ácido 5-(azetidín-1-il)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)picolínico (**58b**) (25 mg, 87,93 μ mol) en DMF (1 ml) se le añadieron HATU (40,12 mg, 105,52 μ mol), NMM (26,68 mg, 263,79 μ mol) y 5,6-dihidrobenczo[f]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-amina (**21q**) (17,87 mg, 87,93 μ mol) a 25 °C en una atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 30 °C durante 2 horas. El análisis por LCMS mostró que la reacción se había completado. El residuo se vertió en agua (2 ml), precipitó un sólido y el sólido se recogió por filtración. El sólido se trituró adicionalmente con MeOH (1 ml) a 25 °C durante 10 min y se filtró, el sólido se secó al vacío para dar el **Ejemplo 58**. La masa de MS calculada para [M+H]⁺ (C₂₄H₂₃N₉O₂) requiere m/z 469,20, LCMS encontrada m/z 470,2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,46 (s, 1 H) 8,63 (d, J = 6,84 Hz, 1 H) 8,16 (dd, J = 8,16, 1,32 Hz, 1 H) 8,07 (s, 1 H) 7,76 (d, J = 14,55 Hz, 1 H) 7,29-7,35 (m, 1 H) 7,21 (s, 1 H) 4,97-5,05 (m, 2 H) 4,77 (d, J = 3,75 Hz, 2 H) 3,75 (t, J = 7,39 Hz, 2 H) 2,23 (dt, J = 14,99, 7,50 Hz, 2 H) 1,86 (td, J = 8,60, 4,19 Hz, 1 H) 0,76-0,86 (m, 2 H) 0,65-0,73 (m, 2 H).

Síntesis de 4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5,6-dihidrobenczo[f]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-il)-5-(dimetilamino)picolinamida (Ejemplo 60). A una mezcla de ácido 4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-(dimetilamino)picolínico (**60b**) (28 mg, 102,83 μ mol) y 5,6-dihidrobenczo[f]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-amina (**21q**) (20,89 mg, 102,83 μ mol) en DMF (1 ml) se le añadieron en una porción HATU (46,92 mg, 123,39 μ mol) y NMM (31,20 mg, 308,48 μ mol) a 30 °C en una atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 30 °C durante 2 horas. El análisis por LCMS mostró que la reacción se había completado. El residuo se vertió en agua (2 ml) y el sólido se recogió por filtración, a continuación se trituró con MeOH (1 ml) durante 10 min y se filtró de nuevo. La torta de filtro se secó al vacío para dar el **Ejemplo 60**. La masa de MS calculada para [M+H]⁺ (C₂₃H₂₃N₉O₂) requiere m/z 458,5, LCMS encontrada m/z 458,2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,52 (s, 1 H) 8,62 (d, J = 7,94 Hz, 1 H) 8,48 (s, 1 H) 8,13-8,18 (m, 1 H) 7,96 (s, 1 H) 7,89 (s, 1 H) 7,35 (s, 1 H) 7,31 (t, J = 8,16 Hz, 1 H) 4,98-5,03 (m, 2 H) 4,74-4,78 (m, 2 H) 2,64 (s, 6 H) 1,87 (ddd, J = 13,01, 8,27, 4,96 Hz, 2 H) 0,78-0,83 (m, 2 H) 0,67-0,72 (m, 2 H).

Síntesis de (S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5,6-dihidrobenczo[f]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-il)-5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)picolinamida (Ejemplo 61). A una mezcla de ácido (S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)picolínico (**61b**) (39 mg, 124,07 μ mol) en DMF (2 ml) se le añadieron HATU (70,76 mg, 186,11 μ mol), NMM (62,75 mg, 620,35 μ mol) y 5,6-dihidrobenczo[f]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-amina (**21q**) (27,73 mg, 136,48 μ mol) en una atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas. El análisis por TLC (diclorometano: metanol = 10:1, F_r = 0,4) indicó la formación de una nueva mancha. La mezcla de reacción se filtró y la torta de filtro se trituró con metanol (2 ml) a 25 °C durante 0,5 h; La torta de filtro se lavó con metanol (1 ml x 2) y el sólido se secó al vacío para dar el **Ejemplo 61**. La masa de MS calculada para [M+1]⁺ (C₂₅H₂₅N₉O₃) requiere m/z 499,21, LCMS encontrada m/z 500,3 501,3; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,52-10,39 (s, 1H) 8,69-8,59 (d, 1H) 8,37-8,28 (s, 1H) 8,23-8,14 (d, 1H) 7,81-7,71 (s, 2H) 7,36-7,29 (t, 1H) 7,26-7,21 (s, 1H) 5,07-5,00 (m, 2H) 5,00-4,96 (m, 1H) 4,82-4,75 (m, 2H) 4,31-4,25 (s, 1H) 3,24-3,15 (m, 2H) 2,86-2,81 (d, 1H) 1,95-1,77 (m, 3H) 0,86-0,79 (m, 2H) 0,74-0,67 (m, 2H).

Síntesis de 5-((1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5,6-dihidrobenczo[f]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-il)picolinamida (Ejemplo 62). A una solución de ácido 5-((1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)picolínico (**62b**) (17 mg, 52,09 μ mol) en DMF (1,5 ml) se le añadieron NMM (10,54 mg, 104,18 μ mol) y HATU (29,71 mg, 78,14 μ mol). Después de la agitación durante 5 min, se añadió 5,6-dihidrobenczo[f]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-amina (**21q**) (15,88 mg, 78,14 μ mol) a 20 °C en una atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 20 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (4 ml) y la mezcla se filtró. La torta de filtro se lavó con H₂O (5 ml x 2), el sólido se recogió y se secó al vacío para dar el **Ejemplo 62**. La masa de MS calculada para [M+1]⁺ (C₂₆H₂₅N₉O₃) requiere m/z 512,1, LCMS encontrada m/z 512,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8,65 (dd, J = 1,5, 8,1 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,17 (dd, J = 1,6; 8,1 Hz, 1H), 7,84-7,77 (m, 2H), 7,32 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,07-4,98 (m, 2H), 4,82-4,74 (m, 2H), 4,55 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 3,84 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 3,72 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 2,95 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 2,79-2,72 (m, 1H), 1,91-1,80 (m, 3H), 0,87-0,78 (m, 2H), 0,74-0,66 (m, 2H).

Síntesis de 4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5,6-dihidrobenczo[f]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-il)-5-(3-hidroxi-3-metilpirrolidin-1-il)picolinamida (Ejemplo 63). A una solución de ácido 4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-(3-hidroxi-3-metilpirrolidin-1-il)picolínico (**63b**) (10 mg, 30,45 μ mol) en DMF (1 ml) se le añadieron NMM (6,16 mg, 60,91 μ mol) y HATU (17,37 mg, 45,68 μ mol). Después de la agitación durante 5 min, se añadió 5,6-dihidrobenczo[f]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-amina (**21q**) (9,28 mg, 45,68 μ mol) a 20 °C en una atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 20 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (4 ml), la mezcla se filtró y la torta de filtro se lavó con H₂O (5 ml x 2). El sólido se recogió y se secó al vacío para dar el **Ejemplo 63**. La masa de MS calculada para [M+1]⁺ (C₂₆H₂₅N₉O₃) requiere m/z 514,1, LCMS encontrada m/z 514,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 10,44 (s, 1H), 8,63 (dd, J = 1,5, 8,1 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,15 (dd, J = 1,5, 8,1 Hz, 1H), 7,74 (s, 2H), 7,30 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 5,01 (d a, J = 4,5 Hz, 2H), 4,81 (s, 1H), 4,77 (d a, J = 3,7 Hz, 2H), 3,22-3,15 (m, 1H), 3,01-2,93 (m, 2H), 2,92-2,85 (m, 2H), 1,90-1,70 (m, 4H), 1,23 (s, 3H), 0,81 (dd a, J = 2,8, 8,3 Hz, 2H), 0,69 (d a, J = 1,8 Hz, 2H).

Síntesis de 5-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5,6-dihidro-

benzo[f]tetrazolo[1,5-d] [1,4]oxazepin-8-il)picolinamida (Ejemplo 64). A una solución de 5-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)picolinato de litio (**64b**) (25 mg, 76,61 μ mol) en DMF (1 ml) se le añadieron HATU (43,69 mg, 114,91 μ mol) y NMM (15,50 mg, 153,21 μ mol, 16,84 μ l), a continuación, a la mezcla se le añadió 5,6-dihidrobenczo[f]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-amina (**21q**) (15,57 mg, 76,61 μ mol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 16 h. El análisis por LCMS mostró que la reacción se había completado y se detectó un pico principal con la m/z deseada (TR = 1,065, m/z, 512,3, M+H). La mezcla se añadió gota a gota a H₂O (3 ml) con agitación. A continuación, la mezcla se filtró, la torta de filtro se lavó con H₂O (20 ml) y se secó al vacío para dar el **Ejemplo 64**. La masa de MS calculada para [M+H]⁺ (C₂₆H₂₅N₉O₃) requiere m/z 512,2, LCMS encontrada m/z 512,3. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 10,43 (s, 1 H) 8,80 (d, J = 6,85 Hz, 1 H) 8,30-8,40 (m, 1 H) 8,18 (s, 1 H) 8,03 (s, 1 H) 7,58 (s, 1 H) 7,31 (t, J = 8,13 Hz, 1 H) 7,28-7,28 (m, 1 H) 6,90 (s, 1 H) 4,95-5,06 (m, 2 H) 4,70-4,81 (m, 2 H) 4,52-4,60 (m, 1 H) 4,12 (s, 1 H) 3,96-4,05 (m, 1 H) 3,81-3,91 (m, 1 H) 3,07 (d a, J = 9,29 Hz, 1 H) 2,92-2,92 (m, 1 H) 2,88-2,94 (m, 1 H) 1,93-2,03 (m, 1 H) 1,86-1,93 (m, 1 H) 0,88-0,97 (m, 2 H) 0,79-0,84 (m, 2 H).

Síntesis de (S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5,6-dihidrobenczo[f]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-il)-5-(3-metilmorfolino)picolinamida (Ejemplo 65). A una solución de (S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-(3-metilmorfolino)picolinato de litio (**65b**) (35 mg, 104,70 μ mol) en DMF (1 ml) se le añadieron HATU (59,71 mg, 157,05 μ mol) y NMM (21,18 mg, 209,39 μ mol, 23,02 μ l), a continuación a la mezcla se le añadió 5,6-dihidrobenczo[f]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-amina (**21q**) (21,27 mg, 104,70 μ mol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 16 h. El análisis por LCMS mostró que la reacción se había completado y se detectó un pico principal con la MS deseada. La mezcla se añadió gota a gota en H₂O (3 ml) con agitación y la mezcla se filtró. La torta de filtro se lavó con H₂O (20 ml) y MeOH (2 ml) y a continuación se secó al vacío para dar el **Ejemplo 65**. La masa de MS calculada para [M+H]⁺ (C₂₆H₂₇N₉O₃) requiere m/z 514,2, LCMS encontrada m/z 514,3. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 10,56-10,69 (m, 1 H) 8,84 (d a, J = 7,58 Hz, 1 H) 8,45-8,57 (m, 1 H) 8,33-8,42 (m, 1 H) 8,12-8,26 (m, 2 H) 7,30-7,43 (m, 2 H) 4,98-5,13 (m, 2 H) 4,80 (s a, 2 H) 3,74-4,00 (m, 3 H) 3,52 (dd a, J = 10,76, 4,89 Hz, 1 H) 3,17 (d a, J = 6,97 Hz, 2 H) 2,94 (s a, 1 H) 1,91-2,04 (m, 1 H) 1,08 (d a, J = 5,87 Hz, 3 H) 0,94-1,03 (m, 2 H) 0,90 (s a, 2 H).

Síntesis de (S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5,6-dihidrobenczo[f]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-il)-5-(2-metilmorfolino)picolinamida (Ejemplo 66). A una solución de ácido (S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-(2-metilmorfolino)picolínico (**66b**) (30 mg, 89,74 μ mol) en DMF (1 ml) se le añadieron HATU (46,53 mg, 122,37 μ mol) y NMM (16,50 mg, 163,16 μ mol, 17,94 μ l). Después de la agitación durante 5 minutos, se añadió 5,6-dihidrobenczo[f]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-amina (**21q**) (16,58 mg, 81,58 μ mol) a 20 °C en una atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 20 °C durante 8 horas. El análisis por LCMS mostró que el material de partida se había consumido completamente y se detectó un pico principal con la masa deseada. La mezcla de reacción se vertió en agua desionizada (5 ml), la mezcla se filtró y la torta de filtro se recogió y se secó al vacío. La torta de filtro se trituró adicionalmente con agua desionizada (5 ml) a 20 °C durante 5 minutos, a continuación se filtró, y la torta de filtro se secó al vacío para dar el **Ejemplo 66**. La masa de MS calculada para [M+1]⁺ (C₂₆H₂₇N₉O₃) requiere m/z 514,5, LCMS encontrada m/z 514,1. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 10,59-10,52 (m, 1H), 8,84-8,77 (m, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,35 (d a, J = 7,8 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,32 (t a, J = 8,1 Hz, 1H), 7,19-7,13 (m, 1H), 5,04-4,97 (m, 2H), 4,78-4,71 (m, 2H), 3,96-3,89 (m, 1H), 3,80-3,68 (m, 2H), 2,97-2,87 (m, 1H), 2,87-2,79 (m, 2H), 2,64-2,56 (m, 1H), 1,98-1,89 (m, 1H), 1,21-1,12 (m, 3H), 0,97-0,90 (m, 2H), 0,87-0,79 (m, 2H).

Síntesis de 4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5,6-dihidrobenczo[f]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-il)-5-(3-hidroxi-3-metilazetidín-1-il)picolinamida (Ejemplo 67). A una solución de ácido 4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-(3-hidroxi-3-metilazetidín-1-il)picolínico (**67b**) (40 mg, 124,89 μ mol) en DMF (1 ml) se le añadieron HATU (64,76 mg, 170,31 μ mol) y NMM (22,97 mg, 227,08 μ mol, 24,97 μ l). Después de la agitación durante 5 minutos, se añadió 5,6-dihidrobenczo[f]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-amina (**21q**) (23,07 mg, 113,54 μ mol) a 20 °C en una atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 20 °C durante 6 horas. El análisis por LC-MS mostró la detección de un pico principal con la MS deseada. La reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. (condición neutra, columna: Waters Xbridge 150 x 25 5 μ ; fase móvil: [agua (NH₄HCO₃ 10 mM)-ACN]; % de B: 20 %-50 %, 10 min) para dar el **Ejemplo 67**. La masa de MS calculada para [M+1]⁺ (C₂₅H₂₅N₉O₃) requiere m/z 500,2, LCMS encontrada m/z 500,3. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 10,48-10,45 (m, 1H), 8,65-8,61 (m, 1H), 8,19-8,14 (m, 1H), 8,13-8,09 (m, 1H), 7,81-7,78 (m, 1H), 7,76-7,73 (m, 1H), 7,34-7,28 (m, 1H), 7,23-7,20 (m, 1H), 5,59-5,56 (m, 1H), 5,04-4,99 (m, 2H), 4,80 (s, 2H), 3,64-3,60 (m, 2H), 3,59-3,55 (m, 2H), 1,90-1,82 (m, 1H), 1,40-1,32 (m, 3H), 0,81 (s a, 2H), 0,74-0,66 (m, 2H).

Síntesis de (R)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5,6-dihidrobenczo[f]tetrazolo[1,5-d] [1,4]oxazepin-8-il)-5-(3-metilmorfolino)picolinamida (Ejemplo 70). A una solución de ácido (R)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-(3-metilmorfolino)picolínico (**70b**) (30 mg, 89,74 μ mol) en DMF (2 ml) se le añadieron HATU (51,18 mg, 134,61 μ mol) y NMM (18,15 mg, 179,48 μ mol, 19,73 μ l) y a continuación 5,6-dihidrobenczo[f]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-amina (**21q**) (18,24 mg, 89,74 μ mol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 4 h. El análisis por LCMS mostró un pico principal con la MS deseada que se detectó. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con EtOAc (5 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml x 2), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. (condición de TFA: columna: Nano-Micro UniSil 5-100 C18 ULTRA 100 x 250 mm 5 μ ; fase móvil: [agua (TFA al 0,1 %)-ACN]; % de B: 28 %-43 %, 10 min) para dar el **Ejemplo 70**; La masa de MS calculada para [M+H]⁺ (C₂₆H₂₇N₉O₃) requiere m/z 514,22, MS encontrada m/z 514,2; ¹H RMN (400 MHz,

COLORFORMO-*d*) δ ppm 10,51 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,77 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,33 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,31 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 5,28 (s, 3H), 5,00 (d, $J = 4,2$ Hz, 2H), 4,78-4,72 (m, 2H), 3,83 (d, $J = 7,5$ Hz, 3H), 3,50 (dd, $J = 5,7, 11,5$ Hz, 1H), 3,16-3,04 (m, 2H), 3,01-2,90 (m, 1H), 2,12-2,02 (m, 1H), 1,19-1,12 (m, 2H), 1,02 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 0,94 (d, $J = 4,4$ Hz, 2H).

4-(4-Ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-(2-metilmorfolino)picolinato de (R)-butilo (55a): ^1H RMN (400 MHz, METANOL-*d*4) δ = 8,43 (s, 1H), 8,08 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,34 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 4,38 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 3,87-3,62 (m, 3H), 2,94-2,77 (m, 3H), 2,55 (dd, $J = 10,0; 12,0$ Hz, 1H), 1,97-1,73 (m, 3H), 1,47 (cd, $J = 7,5, 15,0$ Hz, 2H), 1,08 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H), 0,98 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 0,94-0,88 (m, 2H), 0,77-0,72 (m, 2H).

4-(4-Ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)picolinato de (R)-butilo (57a): La masa de MS calculada para $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3$) requiere m/z 371,2, LCMS encontrada m/z 371,3.

4-(4-Ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-(dimetilamino)picolinato de butilo (60a): ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8,44 (s, 1H) 7,87 (s, 1H) 7,75 (d, $J = 1,32$ Hz, 1H) 7,01 (d, $J = 1,32$ Hz, 1H) 4,40 (t, $J = 6,84$ Hz, 2H) 2,70 (s, 6H) 1,88-1,97 (m, 1H) 1,75-1,84 (m, 2H) 1,42-1,52 (m, 2H) 0,98 (t, $J = 7,39$ Hz, 3H) 0,88-0,95 (m, 2H) 0,81-0,87 (m, 2H).

4-(4-Ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)picolinato de (S)-butilo (61a): La masa de MS calculada para $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3$) requiere m/z , 370,2, LCMS encontrada m/z 371,3 372,2; ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 8,37-8,25 (s, 1H) 7,88-7,80 (s, 1H) 7,61-7,49 (s, 1H) 6,95-6,85 (s, 1H) 4,57-4,48 (s, 1H) 4,42-4,30 (s, 2H) 3,55-3,41 (t, 1H) 3,32-3,19 (m, 2H) 2,03-3,94 (m, 1H) 1,06-2,06 (m, 2H) 1,86-1,95 (m, 2H) 1,74-1,82 (m, 2H) 1,50-1,61 (m, 1H) 1,40-1,49 (m, 2H) 1,22-1,36 (m, 2H) 0,94-1,01 (m, 3H) 0,88-0,93 (m, 2H) 0,79-0,85 (m, 2H).

5-((1R,4R)-2-Oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)picolinato de butilo (62a): ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ = 8,27 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,53 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 6,86 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 4,52 (s, 1H), 4,44-4,33 (m, 2H), 4,11 (s, 1H), 3,95 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,83 (dd, $J = 1,3, 8,1$ Hz, 1H), 3,03 (dd, $J = 1,6, 9,9$ Hz, 1H), 2,89 (d, $J = 9,9$ Hz, 1H), 1,98-1,86 (m, 3H), 1,83-1,74 (m, 2H), 1,46 (cd, $J = 7,5, 15,1$ Hz, 2H), 0,97 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), 0,95-0,89 (m, 2H), 0,83-0,78 (m, 2H).

4-(4-Ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-(3-hidroxi-3-metilpirrolidin-1-il)picolinato de butilo (63a): ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ = 8,27 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,52 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 6,86 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 4,37 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,47 (dt, $J = 7,0, 9,8$ Hz, 1H), 3,20 (dt, $J = 2,6, 9,0$ Hz, 1H), 3,12-2,98 (m, 2H), 2,00-1,83 (m, 4H), 1,82-1,73 (m, 2H), 1,50-1,39 (m, 5H), 0,97 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), 0,93-0,87 (m, 2H), 0,82-0,77 (m, 2H).

S-((1S,4S)-2-Oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)picolinato de butilo (64a): La masa de MS calculada para $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3$) requiere m/z 383,2, LCMS encontrada m/z 383,0; ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8,26 (s, 1H) 7,87 (s, 1H) 7,52 (s, 1H) 6,81-6,91 (m, 1H) 4,52 (s, 1H) 4,39 (t, $J = 1,00$ Hz, 2H) 4,11 (s, 1H) 4,12 (s, 1H) 3,95 (d, $J = 8,16$ Hz, 1H) 3,83 (dd, $J = 7,94, 1,10$ Hz, 1H) 3,02 (dd, $J = 9,92, 1,54$ Hz, 1H) 2,89 (d, $J = 1,00$ Hz, 1H) 1,85-2,01 (m, 3H) 1,72-1,83 (m, 2H) 1,58-1,66 (m, 1H) 1,39-1,53 (m, 2H) 0,99 (t, $J = 1,00$ Hz, 3H) 0,88-0,94 (m, 2H) 0,78-0,84 (m, 2H).

4-(4-Ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-(3-metilmorfolino)picolinato de (S)-butilo (65a): La masa de MS calculada para $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_2$) requiere m/z 385,2, LCMS encontrada m/z 385,1; ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8,51 (s, 1H) 8,01 (s, 1H) 7,95 (s, 1H) 7,15 (s, 1H) 4,38-4,49 (m, 2H) 3,69-3,88 (m, 3H) 3,39-3,51 (m, 1H) 3,11-3,20 (m, 1H) 3,00-3,08 (m, 1H) 2,80-2,89 (m, 1H) 1,88-1,98 (m, 1H) 1,81 (m, 2H) 1,41-1,51 (m, 2H) 1,22-1,31 (m, 1H) 1,19-1,26 (m, 1H) 1,10-1,10 (m, 1H) 0,96-1,05 (m, 6H) 0,91-0,95 (m, 1H) 0,90-0,96 (m, 1H) 0,89-0,95 (m, 1H) 0,79-0,88 (m, 2H).

4-(4-Ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-(2-metilmorfolino)picolinato de (S)-butilo (66a): ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ = 8,47-8,44 (m, 1H), 7,94-7,91 (m, 1H), 7,90-7,88 (m, 1H), 7,11 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 4,45-4,39 (m, 2H), 3,90 (dd, $J = 1,7, 11,8$ Hz, 1H), 3,75-3,64 (m, 2H), 2,93-2,85 (m, 1H), 2,81-2,76 (m, 2H), 2,61-2,53 (m, 1H), 1,96-1,89 (m, 1H), 1,80 (quint., $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,52-1,41 (m, 2H), 1,15 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,01-0,95 (m, 3H), 0,94-0,90 (m, 2H), 0,84-0,79 (m, 2H).

4-(4-Ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-(3-hidroxi-3-metilazetidina-1-il)picolinato de butilo (67a): ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ = 8,05-8,00 (m, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,49 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 6,84 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 4,37 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,76 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 3,66 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 1,93-1,85 (m, 1H), 1,81-1,73 (m, 2H), 1,54 (s, 3H), 1,45 (cd, $J = 7,5, 15,1$ Hz, 2H), 0,96 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), 0,93-0,87 (m, 2H), 0,81-0,76 (m, 2H).

4-(4-Ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-(3-metilmorfolino)picolinato de (R)-butilo (70a): La masa de MS calculada para $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_3$) requiere m/z 385,22, MS encontrada m/z 385,2; ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8,50 (s, 1H), 8,03-7,92 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 4,48-4,36 (m, 2H), 3,86-3,69 (m, 3H), 3,44 (dd, $J = 5,2, 11,4$ Hz, 1H), 3,18-2,99 (m, 2H), 2,84 (ddd, $J = 2,9, 5,7, 11,9$ Hz, 1H), 1,97-1,89 (m, 1H), 1,81 (quint., $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,62 (s, 1H), 1,47 (sxt, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,02-0,96 (m, 6H), 0,95-0,90 (m, 2H), 0,85-0,81 (m, 2H).

Ácido 4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-(4-metilpiperazin-1-il)picolínico (54b): La masa de MS calculada para $[M+1]^+$ ($C_{17}H_{21}N_5O_2$) requiere m/z , 328,2, LCMS encontrada m/z 328,2.

5 **Ácido (R)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-(2-metilmorfolino)picolínico (55b):** La masa de MS calculada para $[M+1]^+$ ($C_{17}H_{20}N_4O_3$) requiere m/z , 329,2, LCMS encontrada m/z 329,2.

10 **Ácido (R)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)picolínico (57b):** La masa de MS calculada para $[M+1]^+$ ($C_{16}H_{18}N_4O_3$) requiere m/z 315,1, LCMS encontrada m/z 315,2; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,99 (s a, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 4,22 (s a, 1H), 3,19 (d a, J = 8,9 Hz, 1H), 3,04 (s a, 2H), 2,74-2,65 (m, 1H), 1,91-1,80 (m, 2H), 1,76 (s a, 1H), 0,84-0,77 (m, 2H), 0,73-0,64 (m, 2H).

15 **Ácido 5-(azetidin-1-il)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)picolínico (58b):** ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,75 (s, 1H) 7,67 (s, 1H) 7,58 (s, 1H) 7,13 (s, 1H) 3,50-3,63 (m, 1H) 3,57 (t, J = 7,28 Hz, 3H) 2,15 (quint., J = 7,33 Hz, 2H) 1,83 (ddd, J = 13,45, 8,49, 5,18 Hz, 1H) 0,75-0,82 (m, 2H) 0,59-0,70 (m, 2H).

Ácido 5-((1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)picolínico (62b): La masa de MS calculada para $[M+1]^+$ ($C_{17}H_{18}N_4O_3$) requiere m/z , 327,2, LCMS encontrada m/z 327,2.

20 **Ácido 4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-(3-hidroxi-3-metilpirrolidin-1-il)picolínico (63b):** La masa de MS calculada para $[M+1]^+$ ($C_{17}H_{20}N_4O_3$) requiere m/z , 329,2, LCMS encontrada m/z 329,2.

25 **5-((1S,4S)-2-Oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)picolinato de litio (64b):** La masa de MS calculada para $[M+H]^+$ ($C_{17}H_{17}LiN_4O_3$) requiere m/z 327,1, LCMS encontrada m/z 327,2.

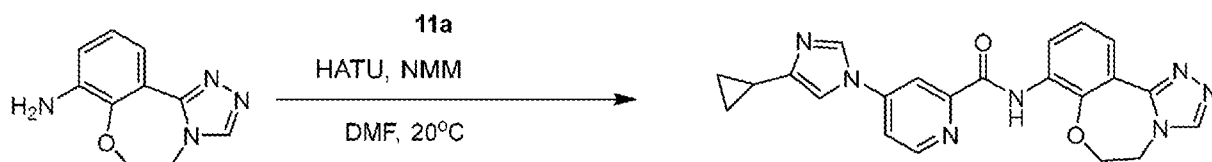
(S)-4-(4-Ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-(3-metilmorfolino)picolinato de litio (65b): La masa de MS calculada para $[M+H]^+$ ($C_{17}H_{19}LiN_4O_3$) requiere m/z 329,1, LCMS encontrada m/z 329,2.

30 **Ácido (S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-(2-metilmorfolino)picolínico (66b):** La masa de MS calculada para $[M+1]^+$ ($C_{17}H_{20}N_4O_3$) requiere m/z 329,4, LCMS encontrada m/z 329,1.

Ácido (R)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-(3-metilmorfolino)picolínico (70b): La masa de MS calculada para $[M-Li-H]^+$ ($C_{17}H_{20}N_4O_3$) requiere m/z 327,15, MS encontrada m/z 327,0.

35 Ejemplo S36

4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5,6-dihidrobencof[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazepin-8-il)picolinamida (**Ejemplo 56**) se sintetizó de acuerdo con el esquema proporcionado a continuación.



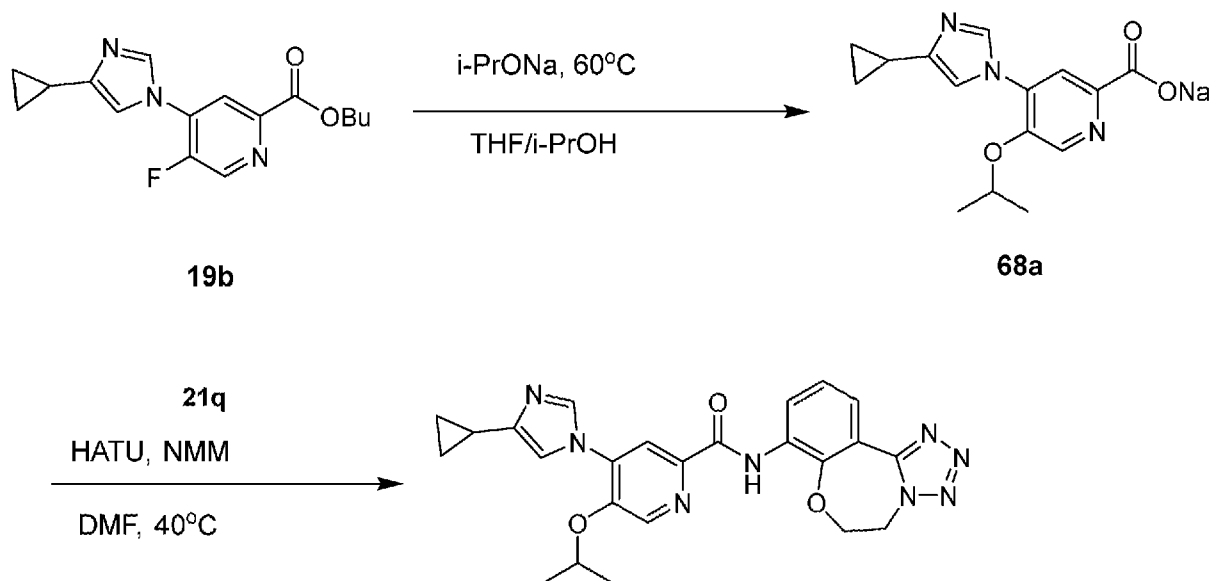
40 **44d**

Ejemplo 56

Síntesis de 4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5,6-dihidrobencof[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazepin-8-il)picolinamida (Ejemplo 56). A una solución de **11a** (23 mg, 100,33 μ mol) en DMF (1 ml) se le añadieron HATU (45,78 mg, 120,40 μ mol), NMM (30,45 mg, 301,00 μ mol) y 5,6-dihidrobencof[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazepin-8-amina (**44d**) (20,29 mg, 100,33 μ mol) a 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. El análisis por LCMS mostró que la reacción se había completado. A la mezcla se le añadió H_2O (1 ml). Precipitó un sólido y la mezcla se filtró para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. (columna: Welch Ultimate AQ-C18 150 x 30 mm x 5 μ m; fase móvil: [agua (TFA al 0,1 %) -ACN]; % de B: 15 %-45 %, 12 min) para dar el **Ejemplo 56**. La masa de MS calculada para $[M+H]^+$ ($C_{22}H_{19}N_7O_2$) requiere m/z 414,4, LCMS encontrada m/z 414,1. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,70 (s, 1H) 10,66-10,74 (m, 1H) 9,02 (s, 1H) 8,84 (d, J = 5,5 Hz, 1H) 8,68 (s, 1H) 8,53 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H) 8,47 (d, J = 2,2 Hz, 1H) 8,23 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 1H) 8,03 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 1H) 7,23 (t, J = 8,0 Hz, 1H) 4,65 (dd, J = 5,0, 2,8 Hz, 2H) 4,54-4,62 (m, 2H) 1,91 (ddd, J = 13,2, 8,2, 4,9 Hz, 1H) 0,86-0,94 (m, 2H) 0,70-0,82 (m, 2H).

55 Ejemplo S37

4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5,6-dihidrobencof[tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-il)-5-isopropoxipicolinamida (**Ejemplo 68**) se preparó de acuerdo con los esquemas proporcionados a continuación.

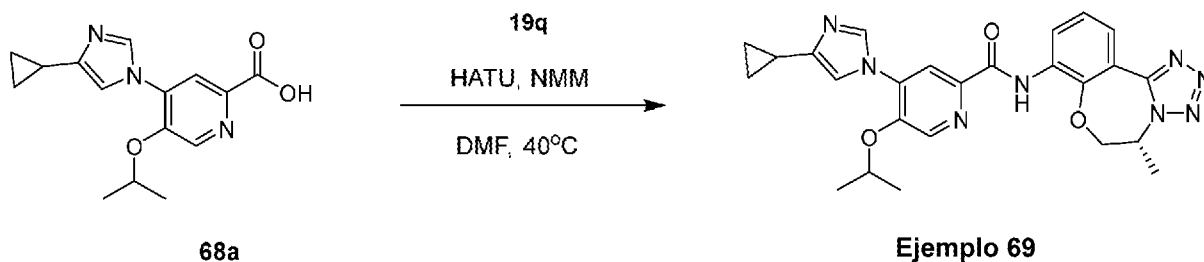


4-(4-Ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-isopropoxipicolinato de sodio (68a). A una solución de 4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-fluoropicolinato de butilo (**19b**) (500 mg, 1,65 mmol) en i-PrOH (16 ml) se le añadió la solución de isopropoxi-sodio (0,3 M, 24,73 ml) en THF/i-PrOH (2:1). La mezcla se agitó a 60 °C durante 14 h. El análisis por LCMS mostró que la reacción se había completado y se detectó un pico principal con la MS deseada. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y a continuación se purificó por HPLC prep. (columna: Xtimate C18 10 µ 250 mm x 50 mm; fase móvil: [agua (HCl al 0,04 %)-ACN]; % de B: 1 %-20 %, 20 min) para dar **68a**. La masa de MS calculada para $[M+H]^+$ ($C_{15}H_{16}NaN_3O_3$) requiere m/z 288,1, LCMS encontrada m/z 287,9. ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 9,38 (d, $J = 1,00$ Hz, 1 H) 8,79 (d, $J = 1,00$ Hz, 1 H) 8,45 (d, $J = 1,00$ Hz, 1 H) 7,81 (d, $J = 1,00$ Hz, 1 H) 5,11-5,23 (m, 1 H) 2,00-2,15 (m, 1 H) 1,41-1,52 (m, 6 H) 1,09-1,23 (m, 2 H) 0,83-1,00 (m, 2 H).

Síntesis de 4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5,6-dihidrobenzo[f]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-il)-5-isopropoxipicolinamida (Ejemplo 68). A una solución de 4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-isopropoxipicolinato de sodio (**68a**) (45,66 mg, 147,64 µmol) en DMF (1 ml) se le añadieron HATU (42,10 mg, 110,73 µmol) y NMM (29,87 mg, 295,28 µmol, 32,46 µl). A continuación, se añadió 5,6-dihidrobenzo[f]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-amina (**21q**) (15 mg, 73,82 µmol). La mezcla se agitó a 40 °C durante 16 h. El análisis por TLC indicó que la reacción se había completado y que se había formado una mancha principal. El residuo se diluyó con EtOAc (10 ml) y H₂O (10 ml) y a continuación se extrajo con EtOAc (10 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante TLC prep. (SiO₂, acetato de etilo: metanol = 10:1) para dar 4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5,6-dihidrobenzo[f]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-il)-5-isopropoxipicolinamida (Ejemplo 68). La masa de MS calculada para $[M+H]^+$ ($C_{24}H_{24}N_8O_3$) requiere m/z 473,2, LCMS encontrada m/z 473,1; ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 10,55 (s, 1 H) 8,81 (dd, $J = 7,95$, 1,47 Hz, 1 H) 8,43 (s, 1 H) 8,36 (dd, $J = 8,13$, 1,53 Hz, 1 H) 8,24 (s, 1 H) 8,13 (d, $J = 0,98$ Hz, 1 H) 7,33 (t, $J = 1,00$ Hz, 1 H) 7,20 (d, $J = 0,86$ Hz, 1 H) 5,01 (t, $J = 1,00$ Hz, 2 H) 4,83-4,91 (m, 1 H) 4,75 (t, $J = 1,00$ Hz, 2 H) 1,90-1,98 (m, 1 H) 1,49 (d, $J = 5,99$ Hz, 6 H) 0,89-0,95 (m, 2 H) 0,84-0,89 (m, 2 H).

Ejemplo S38

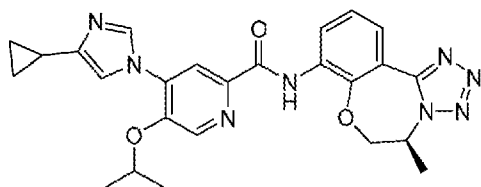
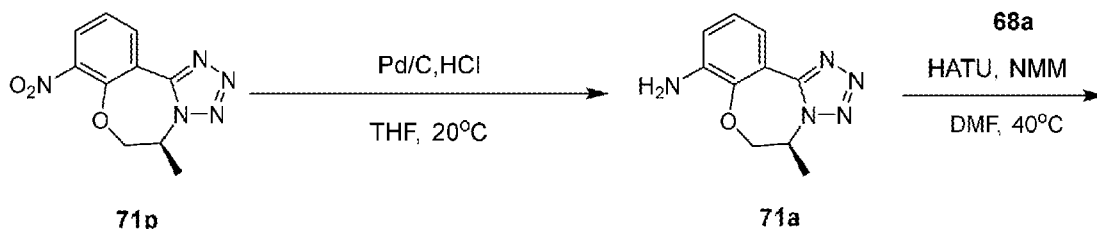
(R)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-isopropoxi-N-(5-metil-5,6-dihidrobenzo[f]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-il)picolinamida (**Ejemplo 69**) se sintetizó de acuerdo con el esquema proporcionado a continuación.



Síntesis de (R)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-isopropoxi-N-(5-metil-5,6-dihidrobencof[f]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-il)picolinamida (Ejemplo 69). A una solución de 4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-isopropoxipicolinato de sodio (**68a**) (32,30 mg, 104,42 μ mol) en DMF (1 ml) se le añadieron HATU (43,31 mg, 113,91 μ mol) y NMM (38,40 mg, 379,69 μ mol, 41,74 μ l). A continuación, se añadió (R)-5-metil-5,6-dihidrobencof[f]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-amina (**19q**) (20,62 mg, 94,92 μ mol). La mezcla se agitó a 40 °C durante 6 h. El análisis por TLC indicó que la reacción se había completado y que se había formado una nueva mancha. El residuo se diluyó con EtOAc (10 ml) y H₂O (10 ml) y a continuación se extrajo con EtOAc (10 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante TLC prep. (SiO₂, éter de petróleo: acetato de etilo = 0:1) para dar (R)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-isopropoxi-N-(5-metil-5,6-dihidrobencof[f]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-il)-picolinamida (**Ejemplo 69**). La masa de MS calculada para [M+H]⁺ (C₂₅H₂₆N₈O₃) requiere m/z 487,2, LCMS encontrada m/z 487,3; ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 10,43 (s, 1 H) 8,80 (d, *J* = 6,85 Hz, 1 H) 8,30-8,40 (m, 1 H) 8,18 (s, 1 H) 8,03 (s, 1 H) 7,58 (s, 1 H) 7,31 (t, *J* = 8,13 Hz, 1 H) 7,28-7,28 (m, 1 H) 6,90 (s, 1 H) 4,95-5,06 (m, 2 H) 4,70-4,81 (m, 2 H) 4,52-4,60 (m, 1 H) 4,12 (s, 1 H) 3,96-4,05 (m, 1 H) 3,81-3,91 (m, 1 H) 3,07 (d, *J* = 9,29 Hz, 1 H) 2,92-2,92 (m, 1 H) 2,88-2,94 (m, 1 H) 1,93-2,03 (m, 1 H) 1,86-1,93 (m, 1 H) 0,88-0,97 (m, 2 H) 0,79-0,84 (m, 2 H).

Ejemplo S39

(S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-isopropoxi-N-(5-metil-5,6-dihidrobencof[f]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-il)picolinamida (**Ejemplo 71**) se sintetizó de acuerdo con los esquemas proporcionados a continuación.



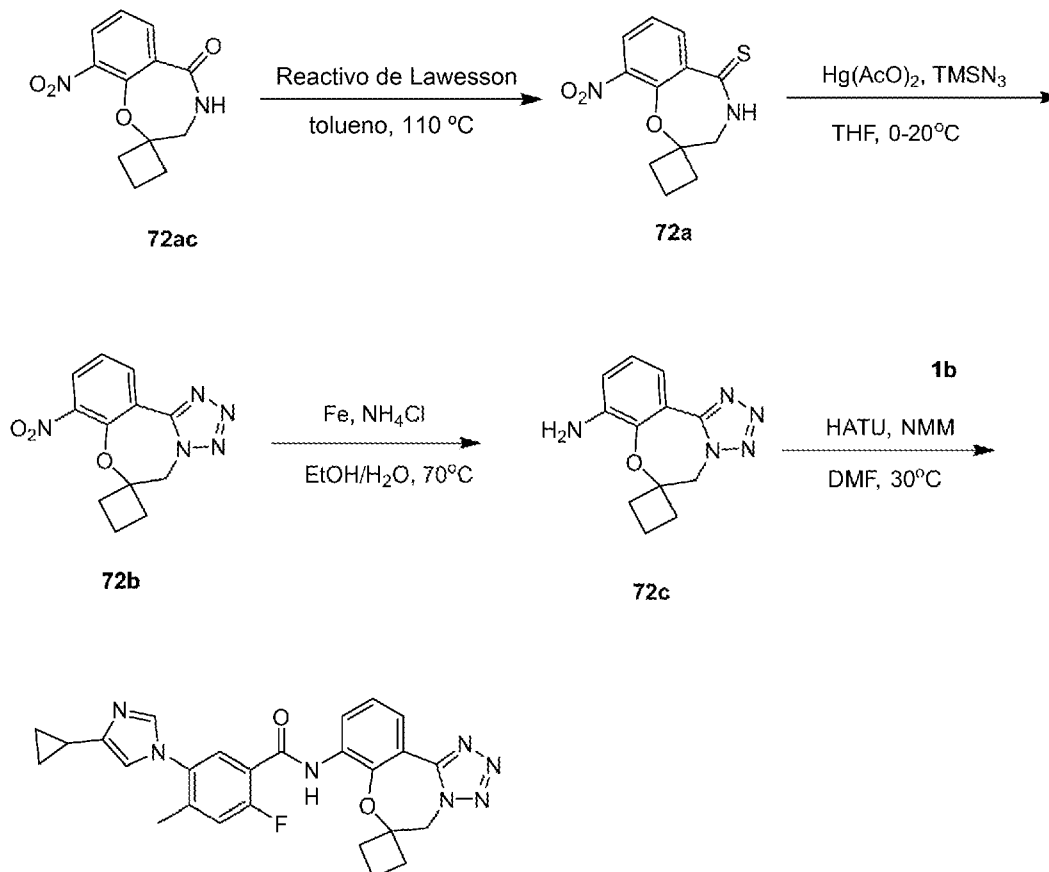
Ejemplo 71

(S)-5-metil-5,6-dihidrobencof[f][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazepin-8-amina (**71a**). Una mezcla de (S)-5-metil-8-nitro-5,6-dihidrobencof[f][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazepina (**71p**) (100 mg, 404,51 μ mol), Pd/C (499,36 mg, 469,24 μ mol, 10 %) y HCl (12 M, 3,37 μ l) en THF (3 ml) se desgasificó, se purgó con H₂ 3 veces y a continuación la mezcla se agitó a 20 °C durante 6 horas en una atmósfera de H₂ (103,42 kPa (15 psi)). El análisis por LCMS mostró un pico principal con la MS deseada que se detectó. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar (S)-5-metil-5,6-dihidrobencof[f][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazepin-8-amina en bruto (**71a**) que se usó directamente sin purificación adicional. La masa de MS calculada para [M+1]⁺ (C₁₁H₁₂N₄O) requiere m/z 217,2, LCMS encontrada m/z 217,9; ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ = 7,99-7,92 (m, 1H), 7,09-7,01 (m, 1H), 6,93-6,85 (m, 1H), 5,22-5,12 (m, 1H), 4,61-4,53 (m, 1H), 4,38-4,30 (m, 1H), 1,76 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Síntesis de (S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-isopropoxi-N-(5-metil-5,6-dihidrobencof[f][1,2,4]triazolo [4,3-d][1,4]oxazepin-8-il)picolinamida (Ejemplo 71). A una solución de (S)-5-metil-5,6-dihidrobencof[f][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazepin-8-amina (**71a**) (13,23 mg, 60,90 μ mol) en DMF (2 ml) se le añadieron HATU (34,74 mg, 91,35 μ mol) y NMM (24,64 mg, 243,60 μ mol, 26,78 μ l). Después de la agitación durante 5 minutos, se añadió ácido 4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-isopropoxipicolínico (**68a**) (37,67 mg, 121,80 μ mol) a 40 °C. La mezcla resultante se agitó a 40 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (10 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (5 ml x 2), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante TLC prep. (SiO₂, acetato de etilo: metanol = 10:1) para dar el **Ejemplo 71**. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ = 10,63-10,60 (m, 1H), 8,88-8,85 (m, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,43-8,39 (m, 1H), 8,32-8,29 (m, 1H), 8,22-8,18 (m, 1H), 7,44-7,33 (m, 1H), 5,37-5,27 (m, 1H), 5,01-4,75 (m, 2H), 4,64-4,55 (m, 1H), 2,04-1,96 (m, 1H), 1,92-1,88 (m, 3H), 1,59-1,53 (m, 6H), 1,05-0,97 (m, 2H), 0,96-0,89 (m, 2H).

Ejemplo S40

5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-2-fluoro-4-metil-N-(5H-espiro[benzo[f]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-6,1'-ciclobutan]-8-il)benzamida (**Ejemplo 72**) se sintetizó de acuerdo con los esquemas proporcionados a continuación.

**Ejemplo 72**

9-nitro-3H-espiro[benzo[f][1,4]oxazepin-2,1'-ciclobutano]-5(4H)-tionea (72a). A una solución de 9-nitro-3H-espiro[benzo[f][1,4]oxazepin-2,1'-ciclobutano]-5(4H)-ona (**72ac**) (380 mg, 1,53 mmol) en tolueno (20 ml) se le añadió reactivo de Lawesson (371,50 mg, 918,49 μmol) a 20 °C en una atmósfera de N_2 . La mezcla se calentó a 110 °C y se agitó durante 6 horas. El análisis por TLC (éter de petróleo: acetato de etilo = 1:1, $\text{Fr} = 0,5$) mostró que el material de partida se había consumido y se detectó una mancha principal con menor polaridad. El análisis por LCMS mostró un pico principal con la MS deseada. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con EtOAc (5 ml x 3), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml x 2), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (SiO_2 , éter de petróleo: acetato de etilo de 40:1 a 3:1) para dar **72a**. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 8,76 (s a, 1H), 8,25 (dd, J = 1,7, 7,9 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 1,7, 8,1 Hz, 1H), 7,25-7,22 (m, 1H), 3,58 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 2,65-2,56 (m, 2H), 2,17 (tdd, J = 2,9, 8,2, 10,7 Hz, 2H), 1,97-1,87 (m, 1H), 1,54-1,47 (m, 1H).

8-nitro-5H-espiro[benzo[f]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-6,1'-ciclobutano] (72b). A una solución de 9-nitro-3H-espiro[benzo[f][1,4]oxazepin-2,1'-ciclobutano]-5(4H)-tionea (**72a**) (100 mg, 378,36 μmol) en THF (5 ml) se le añadieron $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ (144,69 mg, 454,03 μmol) y TMSN_3 (87,18 mg, 756,72 μmol) a 20 °C y la mezcla se agitó durante 4 horas. El análisis por TLC (éter de petróleo: acetato de etilo = 3:1, $\text{Fr} = 0,5$) mostró que el material de partida se había consumido y se detectó una mancha principal. A la mezcla de reacción se le añadió una solución saturada NaHCO_3 . La mezcla se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente. El residuo se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con EtOAc (5 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml x 2), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 8-nitro-5H-espiro[benzo[f]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-6,1'-ciclobutano] (**72b**). ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 8,78 (dd, J = 1,5, 8,1 Hz, 1H), 7,91-7,85 (m, 1H), 7,36 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 2,55-2,42 (m, 2H), 2,14-2,09 (m, 2H), 1,89-1,83 (m, 2H).

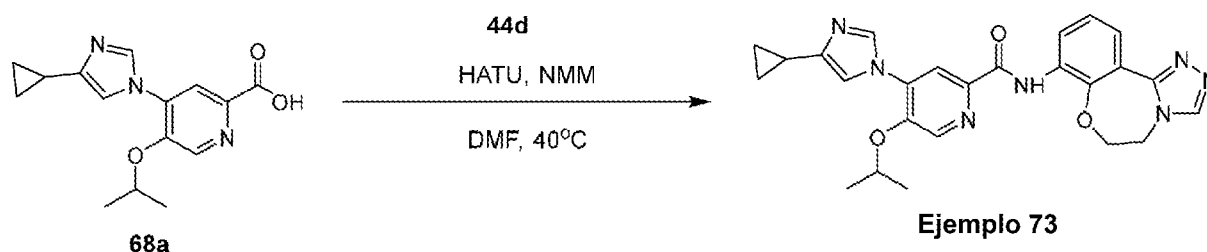
5H-espiro[benzo[f]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-6,1'-ciclobutano]-8-amina (72c). A una solución de 8-nitro-5H-espiro[benzo[f]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-6,1'-ciclobutano] (**72b**) (20 mg, 73,19 μmol) en EtOH (5 ml) y H_2O (1 ml) se le añadieron Fe (20,44 mg, 365,97 μmol) y NH_4Cl (39,15 mg, 731,94 μmol) a 20 °C. A continuación, la mezcla se

calentó a 70 °C y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite, el lecho de Celite se aclaró con EtOH (10 ml) y EtOAc (10 ml). El filtrado se concentró y el residuo se purificó por TLC prep. (SiO₂, PE:EtOAc = 1:2, F_r = 0,4) para dar 5H-espiro[benzo[f]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-6,1'-ciclobutan]-8-amina (**72c**).

- 5 **Síntesis de 5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-2-fluoro-4-metil-N-(5H-espiro[benzo[f]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-6,1'-ciclobutan]-8-il)benzamida (Ejemplo 72).** A una solución de ácido 5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-2-fluoro-4-metilbenzoico (**1b**) (23,08 mg, 61,66 μ mol, TFA) en DMF (4 ml) se le añadieron HATU (35,17 mg, 92,49 μ mol) y NMM (24,95 mg, 246,65 μ mol, 27,12 μ l) a 30 °C. A continuación, se añadió 5H-espiro[benzo[f]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-6,1'-ciclobutan]-8-amina (**72c**) (15 mg, 61,66 μ mol) y la mezcla se agitó durante 12 horas. El análisis por LCMS mostró un pico principal con la MS deseada. El análisis por TLC (DCM: MeOH = 10:1, F_r = 0,7) indicó una nueva mancha principal con menor polaridad. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con EtOAc (5 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 ml x 2), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC prep. (condición neutra: columna: Waters Xbridge 150 x 25 5 μ ; fase móvil: [agua (NH₄HCO₃ 10 mM)-ACN]; % de B: 35 %-65 %, 7 min) y se liofilizó para proporcionar el **Ejemplo 72**. La masa de MS calculada para [M+1]⁺ (C₂₆H₂₄FN₇O₂) requiere m/z 486,20, LCMS encontrada m/z 486,3; ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 9,54 (d a, J = 16,5 Hz, 1H), 8,81 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,32-7,28 (m, 1H), 7,23 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,97 (s, 2H), 2,45-2,34 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,21-2,01 (m, 4H), 1,97-1,87 (m, 2H), 0,94-0,88 (m, 2H), 0,87-0,82 (m, 2H).

Ejemplo S41

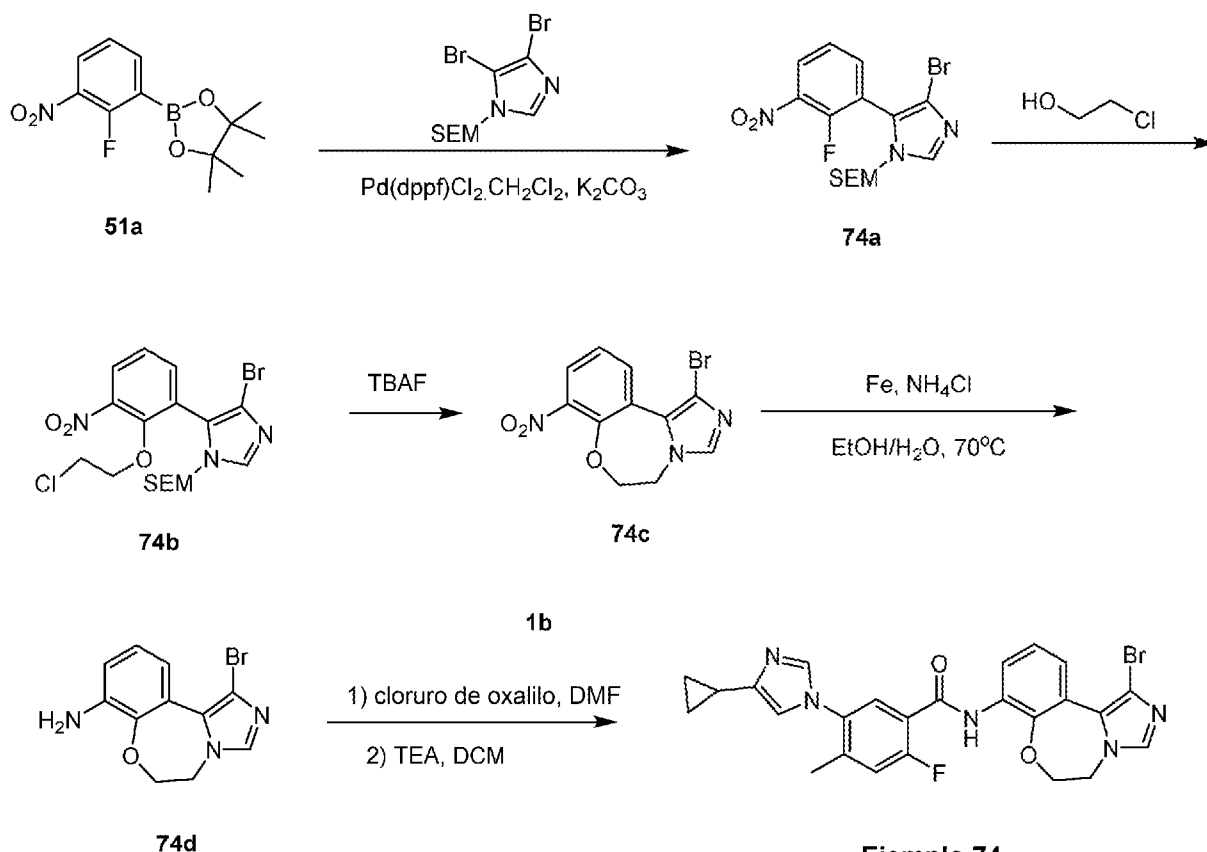
4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5,6-dihidrobencof[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazepin-8-il)-5-isopropoxipicolinamida (**Ejemplo 73**) se sintetizó de acuerdo con el esquema proporcionado a continuación.



- 30 **Síntesis de 4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5,6-dihidrobencof[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazepin-8-il)-5-isopropoxipicolinamida (Ejemplo 73).** A una solución de ácido 4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-isopropoxipicolínico (**68a**) (23,55 mg, 76,15 μ mol) en DMF (1,5 ml) se le añadieron HATU (39,49 mg, 103,85 μ mol) y NMM (28,01 mg, 276,92 μ mol, 30,45 μ l). A continuación, a la mezcla se le añadió 5,6-dihidrobencof[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazepin-8-amina (**44d**) (14 mg, 69,23 μ mol). La mezcla se agitó a 40 °C durante 6 horas. El análisis por LCMS mostró la detección de un pico principal con la masa deseada. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml x 2), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC prep. (condición neutra, columna: Xamide 150 x 30 mm 5 μ ; fase móvil: [agua (NH₄HCO₃ 10 mM)-ACN]; % de B: 30 %-50 %, 7 min) para dar el **Ejemplo 73**. La masa de MS calculada para [M+1]⁺ (C₂₅H₂₅N₇O₃) requiere m/z 472,5, LCMS encontrada m/z 472,3. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 10,52 (s, 1H), 8,70 (d a, J = 7,9 Hz, 1H), 8,45-8,39 (m, 2H), 8,25 (d, J = 10,4 Hz, 2H), 8,12 (s, 1H), 7,25-7,18 (m, 1H), 7,05-7,05 (m, 1H), 4,91-4,80 (m, 1H), 4,73-4,67 (m, 2H), 4,57 (d a, J = 4,0 Hz, 2H), 1,98-1,89 (m, 1H), 1,48 (d, J = 6,2 Hz, 6H), 0,96-0,89 (m, 2H), 0,88-0,82 (m, 2H).

Ejemplo S42

- 45 N-(5-bromo-5,6-dihidrobencof[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazepin-8-il)-5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-2-fluoro-4-metilbenzamida (**Ejemplo 74**) se sintetizó de acuerdo con los esquemas proporcionados a continuación.

**Ejemplo 74**

4-Bromo-5-(2-fluoro-3-nitrofenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol (74a). A una mezcla de 2-(2-fluoro-3-nitrofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (**51a**) (476,94 mg, 1,79 mmol) y 4,5-dibromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol (530 mg, 1,49 mmol) en dioxano (12 ml) se le añadieron K_2CO_3 (617,06 mg, 4,46 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (121,53 mg, 148,82 μ mol) en una atmósfera de N_2 . La mezcla se agitó a 90 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar la mayor parte del dioxano, el residuo se vertió en agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml x 2), se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , éter de petróleo: acetato de etilo = 50:1 a 5:1) para dar **74a**. La masa de MS calculada para $[M+1]^+$ ($C_{15}H_{19}BrFN_3O_3Si$) requiere m/z, 415, 1/417, 1, LCMS encontrada m/z 416, 1/418. 1.

4-Bromo-5-(2-(2-cloroetoxi)-3-nitrofenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol (74b). A una mezcla de 4-bromo-5-(2-fluoro-3-nitrofenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol (**74a**) (100 mg, 240,20 μ mol) y NaH (24,02 mg, 600,50 μ mol, 60 % de pureza) en THF (4 ml) se le añadió 4-bromo-5-(2-(2-cloroetoxi)-3-nitrofenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol (29,01 mg, 360,30 μ mol) en una atmósfera de N_2 . La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, a continuación se calentó a 25 °C y se agitó durante 2,5 h. El análisis por LCMS mostró que el material de partida se había consumido completamente y se detectó la masa deseada. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de H_2O (2 ml). A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (15 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml x 3), se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por TLC prep. (éter de petróleo: acetato de etilo = 1:1, F_r = 0,6) para dar **74b**. La masa de MS calculada para $[M+1]^+$ ($C_{17}H_{23}BrClN_3O_4Si$) requiere m/z, 475,03, LCMS encontrada m/z 476,1 478,1; ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 7,97 (d, J = 8,31 Hz, 1 H) 7,71 (s, 1 H) 7,65 (d, J = 7,82 Hz, 1 H) 7,41 (t, J = 7,83 Hz, 1 H) 5,30-5,17 (m, 2 H) 4,26-4,19 (m, 1 H) 3,72-3,64 (m, 2 H) 3,53-3,46 (m, 1 H) 3,36-3,24 (m, 2 H) 0,77-0,69 (m, 2 H) -0,08 (s, 9 H).

1-Bromo-8-nitro-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,5-d][1,4]oxazepina (74c). A una mezcla de 4-bromo-5-(2-(2-cloroetoxi)-3-nitrofenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol (**74b**) (100 mg, 209,72 μ mol) en THF (2 ml) se le añadió TBAF (1 M, 1,26 ml) en una atmósfera de N_2 . La mezcla se agitó a 50 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml x 2), se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por TLC prep. (diclorometano: metanol = 10:1) para dar **74c**. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 7,99 (d, J = 7,89 Hz, 1 H) 7,85 (d, J = 8,33 Hz, 1 H) 7,64 (s, 1 H) 7,41-7,35 (m, 1 H) 4,77 (t, J = 5,92 Hz, 2 H) 4,27 (t, J = 5,92 Hz, 2 H).

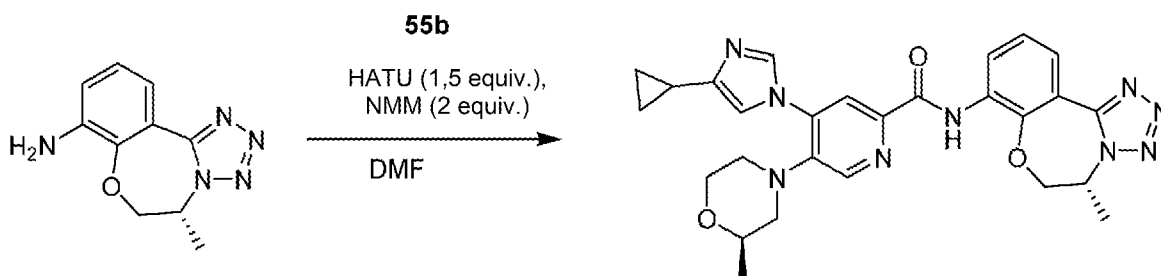
1-Bromo-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-amina (74d). A una mezcla de 1-bromo-8-nitro-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,5-d][1,4]oxazepina (**74c**) (15 mg, 48,37 μ mol) en EtOH (1 ml) y H_2O (0,2 ml) se le añadieron

NH₄Cl (25,87 mg, 483,71 μ mol) y Fe (13,51 mg, 241,85 μ mol) en una atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 70 °C durante 2 horas. El análisis por LCMS mostró la MS deseada. La mezcla de reacción se filtró, y al filtrado se le añadió agua (2 ml) y se extrajo con acetato de etilo (5 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (5 ml x 2) y salmuera (5 ml x 2), se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante TLC prep. (SiO₂, diclorometano: metanol = 10:1) para dar **74d**. La masa de MS calculada para [M+1]⁺ (C₁₁H₁₀BrN₃O) requiere m/z, 279,00, LCMS encontrada m/z 280,1 282,1.

Síntesis de N-(1-bromo-5,6-dihidrobenczo[f]imidazo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-il)-5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-2-fluoro-4-metilbenzamida (Ejemplo 74). A una mezcla de ácido 5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-2-fluoro-4-metilbenzoico (**1b**) (50 mg, 192,11 μ mol) en DCM (2 ml) se le añadieron DMF (1,68 mg, 23,05 μ mol, 1,77 μ l) y cloruro de oxalilo (29,26 mg, 230,54 μ mol, 20,18 μ l) en una atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un sólido. A una mezcla de 1-bromo-5,6-dihidrobenczo[f]imidazo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-amina (**74d**) (9,5 mg, 33,91 μ mol, 1 equiv.) y TEA (10,30 mg, 101,74 μ mol, 14,16 μ l, 3 equiv.) en DCM (0,7 ml) se le añadió en porciones el cloruro de acilo preparado anteriormente (37,81 mg, 135,66 μ mol, 4 equiv.) en una atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 25 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (2 ml), y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (5 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (5 ml x 2) y salmuera (5 ml x 2), se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante TLC prep. (SiO₂, DCM: MeOH = 10:1) para dar el **Ejemplo 74**. La masa de MS calculada para [M+1]⁺ (C₂₅H₂₁BrFN₅O₂) requiere m/z, 521,1/523,1, LCMS encontrada m/z 522,1/524,1 ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 9,29 (d a, *J* = 15,66 Hz, 1 H) 8,56 (d, *J* = 8,38 Hz, 1 H) 8,08 (d, *J* = 7,28 Hz, 1 H) 7,59 (s, 1 H) 7,54 (dd, *J* = 7,83, 1,43 Hz, 1 H) 7,45 (s, 1 H) 7,30 (t, *J* = 8,05 Hz, 1 H) 7,18 (d, *J* = 12,13 Hz, 1 H) 6,80 (s, 1 H) 4,66 (t, *J* = 5,73 Hz, 2 H) 4,24 (t, *J* = 5,73 Hz, 2 H) 2,29 (s, 3 H) 1,95-1,88 (m, 1 H) 0,94-0,88 (m, 2 H) 0,86-0,82 (m, 2 H).

Ejemplo S43

4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-((R)-5-metil-5,6-dihidrobenczo[f]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-il)-5-((R)-2-metilmorfolino)picolinamida (**Ejemplo 75**) se sintetizó de acuerdo con el esquema proporcionado a continuación.



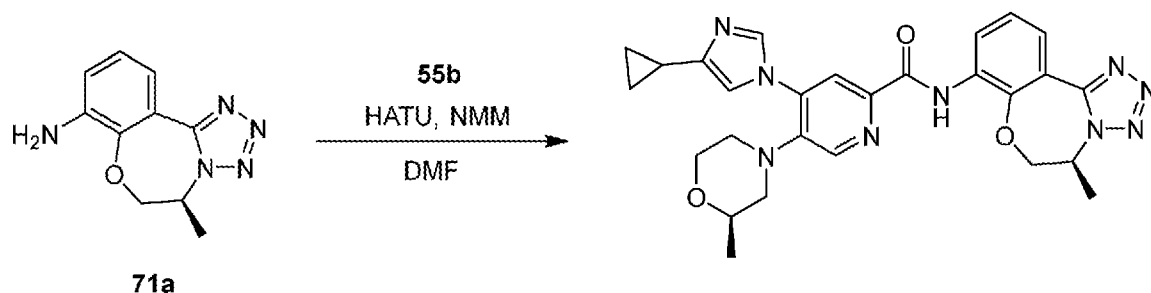
19q

Ejemplo 75

Síntesis de 4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-((R)-5-metil-5,6-dihidrobenczo[f]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-il)-5-((R)-2-metilmorfolino)picolinamida (Ejemplo 75). A una solución de (R)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-(2-metilmorfolino)picolinato de litio (**55b**) (36,93 mg, 110,48 μ mol) en DMF (1 ml) se le añadieron HATU (42,01 mg, 110,48 μ mol) y NMM (18,63 mg, 184,14 μ mol, 20,25 μ l). A continuación, a la mezcla se le añadió (R)-5-metil-5,6-dihidrobenczo[f]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-amina (**19q**) (20 mg, 92,07 μ mol). La mezcla se agitó a 40 °C durante 4 h. El análisis por LCMS mostró un pico principal con la MS deseada. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con EtOAc (5 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml x 2), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo que se purificó por HPLC prep. (condición de TFA: columna: Welch Ultimate AQ-C18 150 x 30 mm x 5 μ m; fase móvil: [agua (TFA al 0,1 %)-ACN]; % de B: 25 %-55 %, 12 min) para dar el **Ejemplo 75**. La masa de MS calculada para [M+H]⁺ (C₂₇H₂₉N₉O₃) requiere m/z 528,24, MS encontrada m/z 528,30; ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ = 10,47 (s, 1H), 9,08 (s a, 1H), 8,74 (d a, *J* = 7,7 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,31 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,13 (s a, 1H), 7,33-7,28 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 5,28-5,20 (m, 1H), 4,71 (dd, *J* = 4,3, 13,1 Hz, 1H), 4,51 (d a, *J* = 12,6 Hz, 1H), 3,93 (d a, *J* = 11,0 Hz, 1H), 3,78-3,69 (m, 2H), 3,04-2,95 (m, 1H), 2,86 (d a, *J* = 11,5 Hz, 1H), 2,79-2,68 (m, 2H), 2,07 (s a, 1H), 1,82 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,22-1,12 (m, 5H), 0,93 (d a, *J* = 4,6 Hz, 2H).

Ejemplo S44

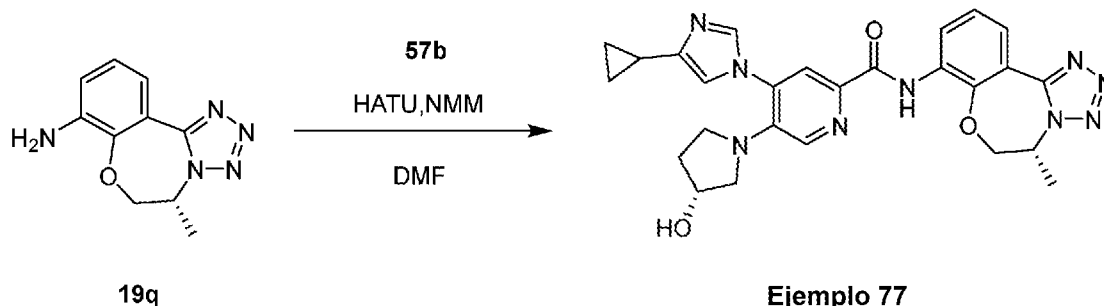
4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-((S)-5-metil-5,6-dihidrobenczo[f]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-il)-5-((R)-2-metilmorfolino)picolinamida (**Ejemplo 76**) se sintetizó de acuerdo con el esquema proporcionado a continuación.

**Ejemplo 76**

Síntesis de 4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-((S)-5-metil-5,6-dihidrobenczo [f] tetrazolo [1,5-d] [1,4]oxazepin-8-il)-5-((R)-2-metilmorfolino)picolinamida (Ejemplo 76). A una solución de ácido (R)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-(2-metilmorfolino)picolínico (**55b**) (20 mg, 92,07 μmol) en DMF (1 ml) se le añadieron HATU (52,51 mg, 138,10 μmol) y NMM (18,63 mg, 184,14 μmol , 20,24 μl). Después de esto, a la mezcla se le añadió (S)-5-metil-5,6-dihidrobenczo[f][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazepin-8-amina (**71a**) (36,93 mg, 110,48 μmol). La mezcla se agitó a 40 °C durante 6 horas. El análisis por LCMS mostró un pico principal con la masa deseada. La reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. (condición de TFA, columna: Nano-Micro UniSil 5-100 C18 ULTRA 100 x 250 mm 5 μm ; fase móvil: [agua (TFA al 0,1 %)-ACN]; % de B: 20 %-50 %, 10 min) para dar el **Ejemplo 76**. La masa de MS calculada para $[M+1]^+$ ($\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_9\text{O}_3$) requiere m/z 528,6, LCMS encontrada m/z 528,3. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 10,48 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,78-8,73 (m, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,33 (dd, J = 1,4; 8,0 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,30 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 5,29-5,20 (m, 1H), 4,70 (dd, J = 4,5; 13,1 Hz, 1H), 4,55-4,48 (m, 1H), 3,93 (d a, J = 10,4 Hz, 1H), 3,79-3,68 (m, 2H), 2,99 (dt, J = 2,8, 11,6 Hz, 1H), 2,86 (d a, J = 11,2 Hz, 1H), 2,79-2,66 (m, 2H), 2,11-2,02 (m, 1H), 1,83 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,22-1,17 (m, 3H), 1,17-1,17 (m, 1H), 1,17-1,12 (m, 1H), 0,96-0,90 (m, 2H).

Ejemplo S45

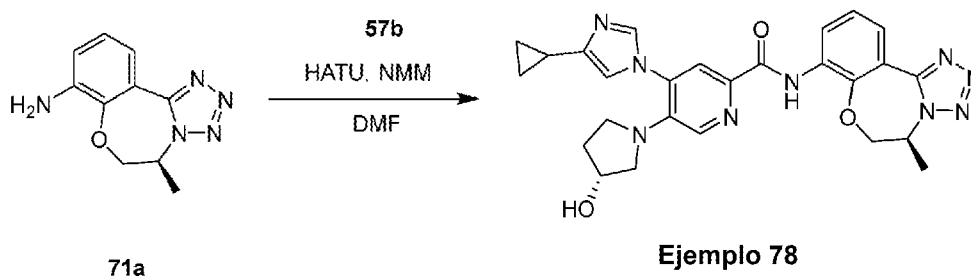
4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-((R)-3-hidroxipirrolidin-1-il)-N-((R)-5-metil-5,6-dihidrobenczo[f]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-il)picolinamida (**Ejemplo 77**) se sintetizó de acuerdo con el esquema proporcionado a continuación.



Síntesis de 4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-((R)-3-hidroxipirrolidin-1-il)-N-((R)-5-metil-5,6-dihidrobenczo [f]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-il)picolinamida (Ejemplo 77). A una mezcla de ácido (R)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)picolínico (**57b**) (47,03 mg, 149,61 μmol) y HATU (87,52 mg, 230,17 μmol) en DMF (1 ml) se le añadieron NMM (58,20 mg, 575,44 μmol , 63,26 μl) y (R)-5-metil-5,6-dihidrobenczo[t]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-amina (**19q**) (25 mg, 115,09 μmol) en una atmósfera de N_2 . La mezcla se agitó a 40 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (10 ml) y se lavó con agua (10 ml x 2). La fase orgánica se lavó con salmuera (10 ml x 2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante TLC prep. (SiO_2 , DCM: MeOH = 10:1) para dar el **Ejemplo 77**. La masa de MS calculada para $[M+1]^+$ ($\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_9\text{O}_3$) requiere m/z 514,2, LCMS encontrada m/z 514,2; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,42 (s, 1H), 8,64 (dd, J = 1,5, 8,1 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,17 (dd, J = 1,5, 8,1 Hz, 1H), 7,76 (s, 2H), 7,32 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 5,39-5,26 (m, 1H), 5,00 (s a, 1H), 4,81-4,72 (m, 1H), 4,68-4,61 (m, 1H), 4,27 (s a, 1H), 3,25-3,15 (m, 3H), 2,83 (d a, J = 11,0 Hz, 1H), 1,95-1,77 (m, 3H), 1,67 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,87-0,79 (m, 2H), 0,75-0,65 (m, 2H).

Ejemplo S46

4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-((R)-3-hidroxipirrolidin-1-il)-N-((S)-5-metil-5,6-dihidrobenczo[f]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-il)picolinamida (**Ejemplo 78**) se sintetizó de acuerdo con el esquema proporcionado a continuación.



Síntesis de 4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-((R)-3-hidroxipirrolidin-1-il)-N-((S)-5-metil-5,6-dihidrobenczo[f]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-il)picolinamida (Ejemplo 78). A una mezcla de ácido (R)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)picolínico (**57b**) (65,12 mg, 207,16 μmol) en DMF (1 ml) se le añadieron HATU (105,02 mg, 276,21 μmol), NMM (69,85 mg, 690,52 μmol) y (S)-5-metil-5,6-dihidrobenczo[f]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-8-amina (**71a**) (30 mg, 138,10 μmol) en una atmósfera de N_2 . La mezcla se agitó a 40 °C durante 2 horas. El análisis por LCMS mostró la masa deseada. La mezcla de reacción se vertió en agua (5 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml x 2) y salmuera (10 ml x 2), se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante TLC prep. (SiO_2 , diclorometano: metanol = 10:1) para dar el **Ejemplo 78**. La masa de MS calculada para $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_9\text{O}_3$) requiere m/z 513,22, LCMS encontrada m/z 514,2 ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,41 (s, 1 H) 8,63 (dd, $J = 7,82, 1,47$ Hz, 1 H) 8,32 (s, 1 H) 8,16 (dd, $J = 8,07, 1,71$ Hz, 1 H) 7,75 (s, 2 H) 7,31 (t, $J = 8,31$ Hz, 1 H) 7,23 (d, $J = 0,98$ Hz, 1 H) 5,35-5,24 (m, 1 H) 4,97 (d, $J = 3,91$ Hz, 1 H) 4,78-4,70 (m, 1 H) 4,67-4,60 (m, 1 H) 4,26 (s a, 1 H) 3,23-3,14 (m, 2 H) 2,82 (d a, $J = 10,76$ Hz, 1 H) 1,91-1,76 (m, 3 H) 1,66 (d, $J = 6,85$ Hz, 3 H) 0,79-0,84 (m, 2 H) 0,74-0,65 (m, 2 H).

EJEMPLOS BIOLÓGICOS

Ejemplo B1. Protocolo de ensayo de cinasa de glóbulos rojos

Tampón de reacción base: Para el ensayo se usaron Hepes 20 mM (pH 7,5), MgCl_2 10 mM, EGTA 1 mM, Brij35 al 0,02 %, 0,02 mg/ml de BSA, Na_3VO_4 0,1 mM, DTT 2 mM y DMSO al 1 %.

La proteína básica de mielina (MPB) se preparó en un tampón de reacción base recién preparado. Se suministraron 20 ng de cinasa ASK1 en la solución de sustrato y se mezclaron cuidadosamente. Los compuestos en DMSO se suministraron a la mezcla de reacción de cinasa (concentración final de DMSO al 1 %). Se suministró 33P-ATP disponible comercialmente en la mezcla de reacción para iniciar la reacción. La reacción de cinasa se incubó durante 120 min a temperatura ambiente. Las reacciones se registraron en papel de intercambio iónico P81 (Whatman n.º 3698-915). Los filtros se lavaron exhaustivamente con ácido fosfórico al 0,75 %. Se leyó la radiactividad de los filtros y se determinaron los valores de Cl_{50} . Los valores de Cl_{50} de determinados compuestos se proporcionan en la siguiente tabla (Tabla 2).

Tabla 2.

Ejemplo	Cl_{50} (μM)
1	0,0058
2	0,0091
3	0,0057
4	0,0057
5	0,0058
6	0,0077
7	0,0085
8	0,0117
9	0,0056
10	0,0005
11	0,0054
12	0,0047
13	0,0052
14	0,0042
15	0,0058
16	0,0052
17	0,0109
18	0,0116

(continuación)

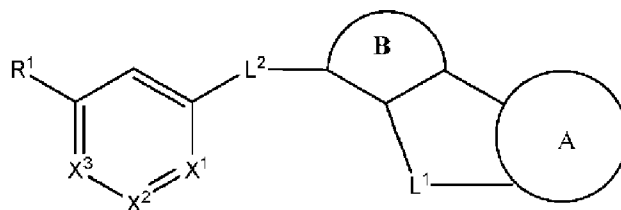
Ejemplo	CI50 (uM)
19	0,0022
20	0,0060
21	0,0060
22	0,0006
23	0,0009
24	0,0062
25	0,0033
26	0,0080
27	0,0068
28	0,0045
29	0,0041
30	0,0045
31	0,0057
32	0,0031
33	0,0041
34	0,0041
35	0,0025
36	0,0056
37	0,0005
38	0,0006
39	0,0055
40	0,0005
41	0,0057
42	0,0168
43	0,0009
44	0,0156
45	0,0053
46	0,0151
47	0,0068
48	0,0051
49	0,0247
50	0,0039
51	0,3070
52	0,0059
53	0,0064
54	0,0059
55	0,0021
56	0,0352
57	0,0047
58	0,0032
59	0,0042
60	0,0069
61	0,0035
62	0,0051
63	0,0027
64	0,0039
65	0,0033
66	0,0060
67	0,0026
68	0,0018
69	0,0041
70	0,0022
71	0,0053
72	0,0116
73	0,0058
74	0,0398
75	0,0040
76	0,0032
77	0,0047
78	0,0047
79	0,0066

(continuación)

Ejemplo	CI50 (uM)
80	0,0057
81	0,0057

REIVINDICACIONES

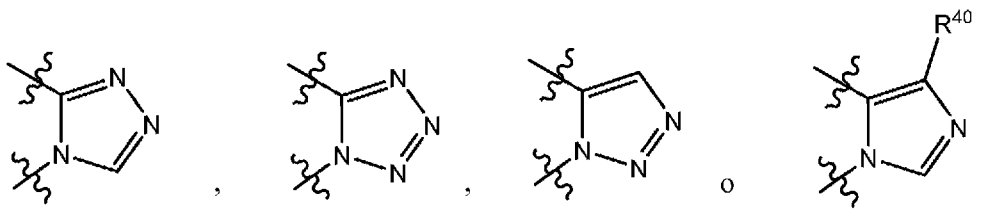
1. Un compuesto de fórmula (IA):



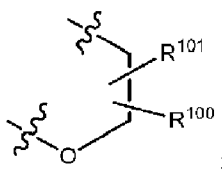
(IA)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

el anillo A se selecciona de:



y
 R^{40} es H, alquilo C_1-C_6 o halo;
 el anillo B es arilo C_6-C_{10} o heteroarilo de 5 a 10 miembros;
 L^1 es



R^{100} y R^{101} son independientemente H; alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por 1-3 hidroxilo o halo; halo; cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido por 1-3 alquilo C_1-C_6 , hidroxilo o halo; heterociclilo de 4 a 5 miembros opcionalmente sustituido por 1-3 alquilo C_1-C_6 , hidroxilo o halo; o R^{100} y R^{101} se toman junto con el átomo de carbono o átomos de carbono a los que están unidos para formar un cicloalquilo C_3-C_5 ;

L^2 es $-CO-NH-$, $-NH-CO-$, $-SO_2-NH-$ o $-NH-SO_2-$;

R^1 es cicloalquilo C_3-C_8 , arilo de 6 miembros, heteroarilo de 5 a 6 miembros, heterociclilo de 4 a 6 miembros, $-CONR^{11}R^{12}$ o $-SO_2NR^{11}R^{12}$, en donde cada cicloalquilo C_3-C_8 , arilo de 6 miembros, heteroarilo de 5 a 6 miembros o heterociclilo de 4 a 6 miembros de R^1 está opcionalmente sustituido por 1-2 alquilo C_1-C_6 o por un cicloalquilo C_3-C_6 que está opcionalmente sustituido por 1-2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 y alquino C_2-C_6 ;

R^{11} y R^{12} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, y cicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido;
 o R^{11} y R^{12} se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclilo de 4 a 7 miembros;

X^1 , X^2 y X^3 son independientemente CR^2 o N;

cada R^2 es independientemente hidrógeno; alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por 1-3 halo, $-CF_3$, $-OCF_3$, hidroxilo, $-CN$ o $-N(R^3)(R^4)$; alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido por 1-3 halo, $-CF_3$, $-OCF_3$, hidroxilo, $-CN$ o $-N(R^3)(R^4)$; cicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido por 1-3 halo, alquilo C_1-C_6 , $-CF_3$, $-OCF_3$, hidroxilo, $-CN$ o $-N(R^3)(R^4)$; arilo de 6 miembros opcionalmente sustituido por 1-3 halo, alquilo C_1-C_6 , $-CF_3$, $-OCF_3$, hidroxilo, $-CN$ o $-N(R^3)(R^4)$; heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido por 1-3 halo, alquilo C_1-C_6 , $-CF_3$, $-OCF_3$, hidroxilo, $-CN$ o $-N(R^3)(R^4)$; heterociclilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido por 1-3 halo, alquilo C_1-C_6 , $-CF_3$, $-OCF_3$, hidroxilo, $-CN$ o $-N(R^3)(R^4)$; $-N(R^3)(R^4)$; o halo; y

R^3 y R^4 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por 1-3 halo, $-CF_3$, $-OCF_3$, hidroxilo o $-CN$; cicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido por 1-3 halo, alquilo C_1-C_6 , $-CF_3$, $-OCF_3$, hidroxilo o $-CN$; arilo de 6 miembros opcionalmente sustituido por 1-3 halo, alquilo C_1-

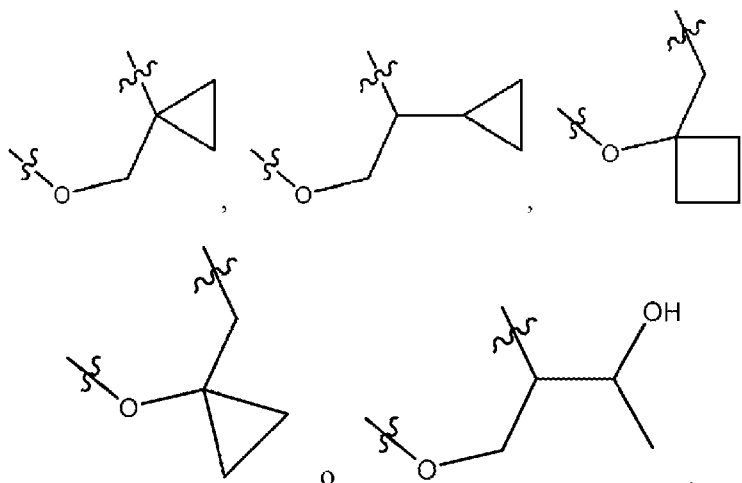
C₆, -CF₃, -OCF₃, hidroxilo o -CN; heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido por 1-3 halo, alquilo C₁-C₆, -CF₃, -OCF₃, hidroxilo o -CN; o heterociclilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido por 1-3 halo, alquilo C₁-C₆, -CF₃, -OCF₃, hidroxilo o -CN;

5 o R³ y R⁴ se toman junto con el átomo de nitrógeno o con los átomos intermedios a los que están unidos para formar un heterociclilo de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido por 1-3 halo, alquilo C₁-C₆, -CF₃, -OCF₃, hidroxilo o -CN; en donde:

el anillo B es opcionalmente fenilo.

10 2. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

L¹ es -O-CH₂-CH₂-, -O-CH₂-CH(Me)-, -O-CH₂-C(Me)₂-, -O-CH(Me)-CH₂-, -O-CH₂-CH(CH₂OH)-, -O-CH₂-CH(CH₂F)-,

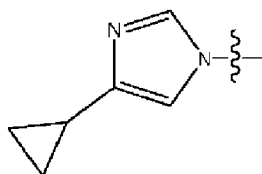


3. El compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

L² es -CO-NH-.

4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R¹ es



5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

X¹ es N o CR²; y

R² es halo;

y/o

X² es CH.

6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

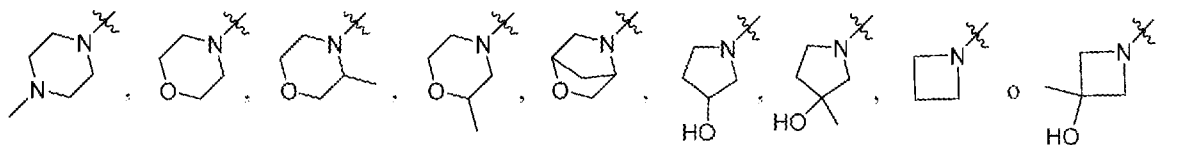
X³ es CR²; y

R² es hidrógeno; alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por 1-2 halo o hidroxilo; alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido por 1-2 halo o hidroxilo; heterociclilo de 4-10 miembros opcionalmente sustituido por 1-2 alquilo C₁-C₆ o hidroxilo; -O-R³; o -N(R³)(R⁴); y

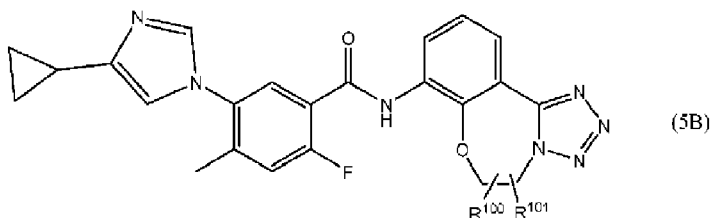
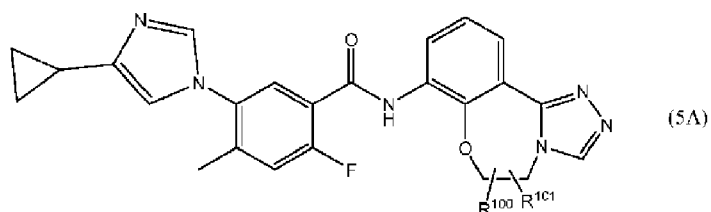
R³ y R⁴ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

o R³ y R⁴ se toman junto con el átomo de nitrógeno o con los átomos intermedios a los que están unidos para

formar un heterociclilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido por 1-2 alquilo C₁-C₆ o hidroxilo;
opcionalmente en donde:
R² es H, -CH₃, -OCH(CH₃)₂, -N(CH₃)₂,



7. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es de fórmula (5A) o (5B):

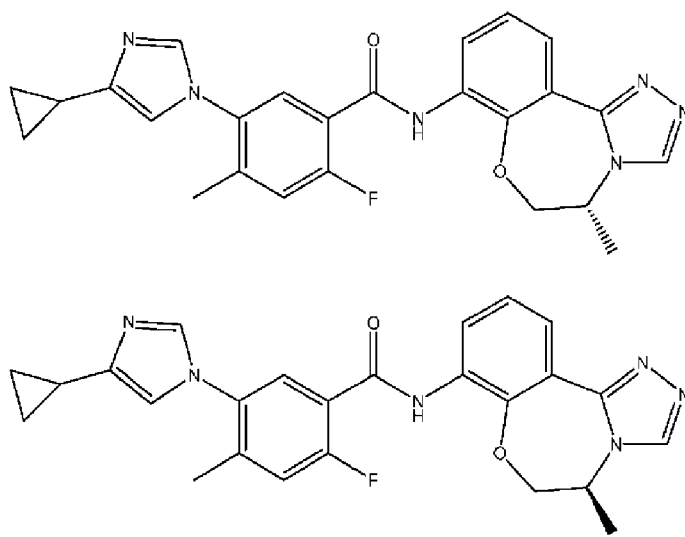


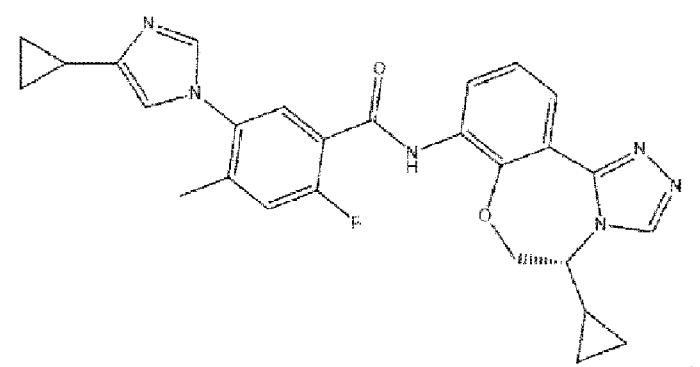
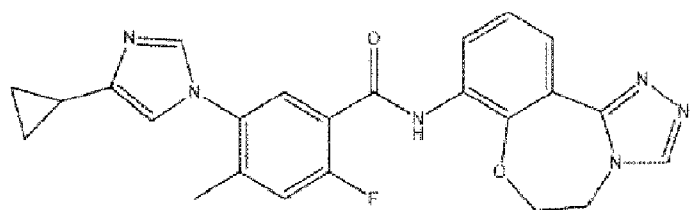
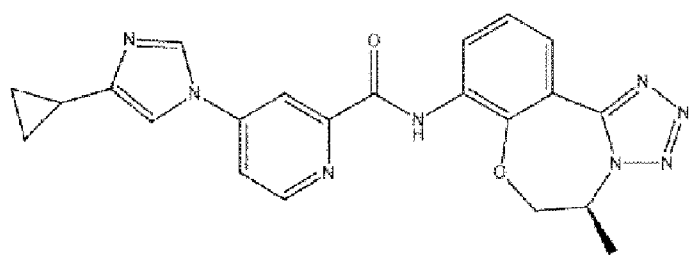
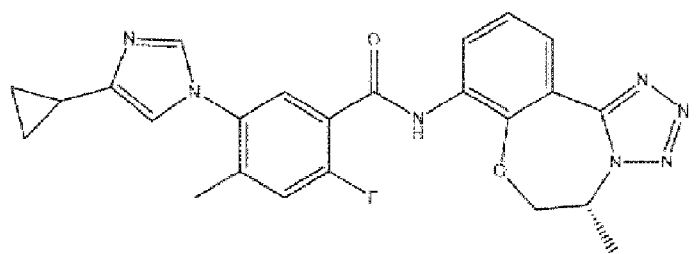
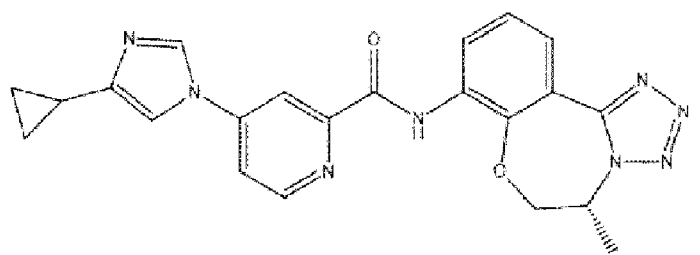
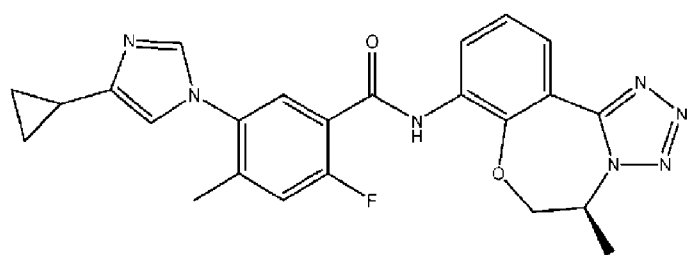
en donde:

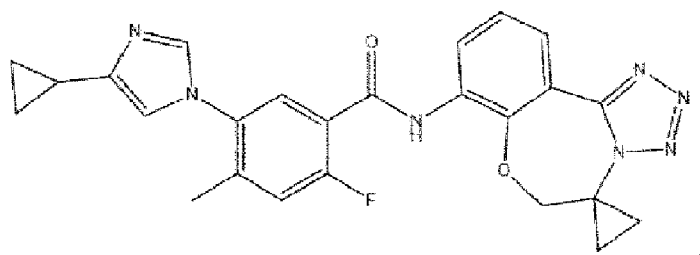
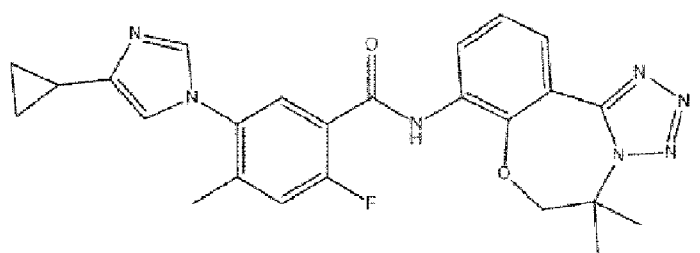
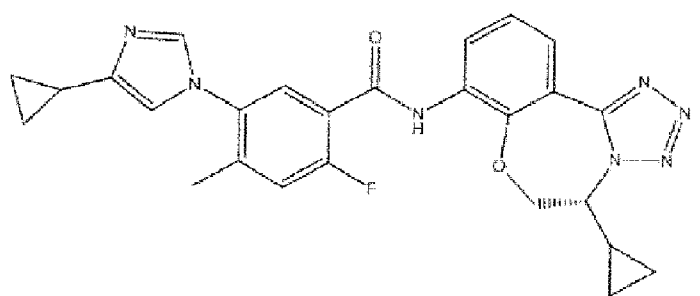
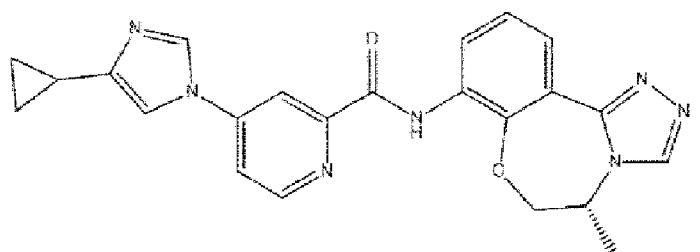
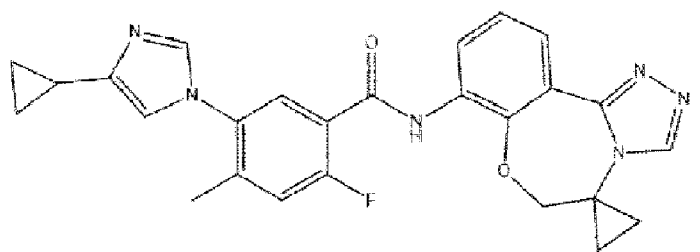
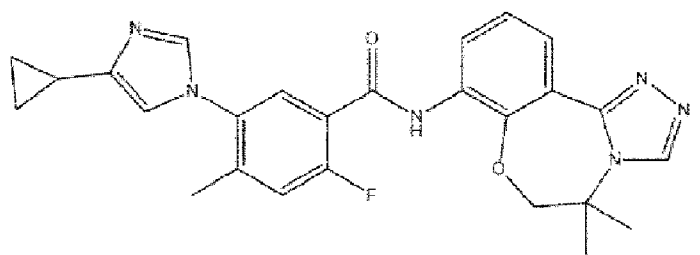
R¹⁰⁰ y R¹⁰¹ son independientemente H; alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por 1-3 hidroxilo o halo; halo; cicloalquilo C₃-C₅ opcionalmente sustituido por 1-3 alquilo C₁-C₆, hidroxilo o halo; heterociclilo de 4 a 5 miembros opcionalmente sustituido por 1-3 alquilo C₁-C₆, hidroxilo o halo; o heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido por 1-3 alquilo C₁-C₆, hidroxilo o halo;

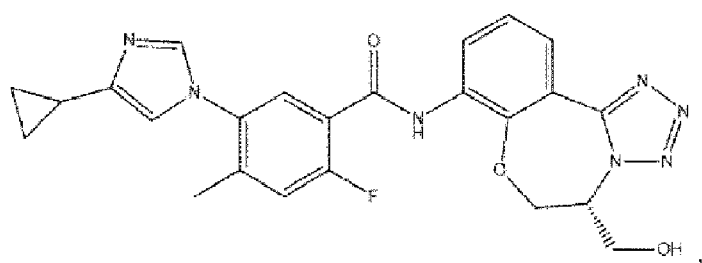
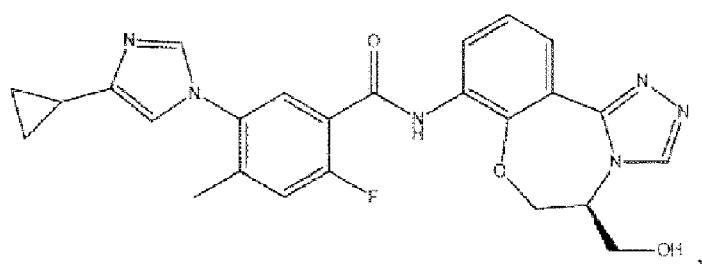
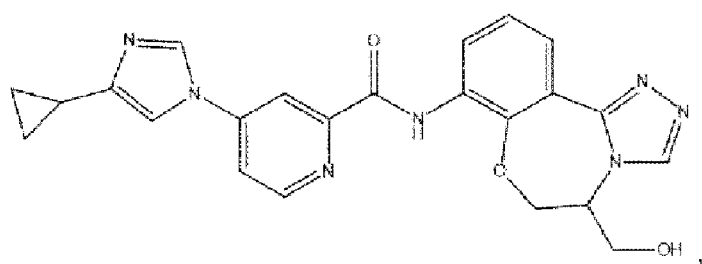
o R¹⁰⁰ y R¹⁰¹ se toman junto con el átomo de carbono o átomos de carbono a los que están unidos para formar un cicloalquilo C₃-C₅.

8. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona de uno cualquiera de los siguientes compuestos:

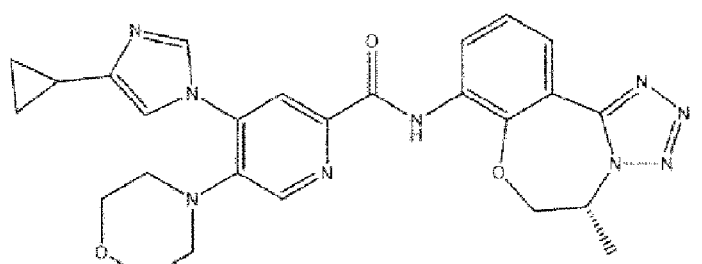
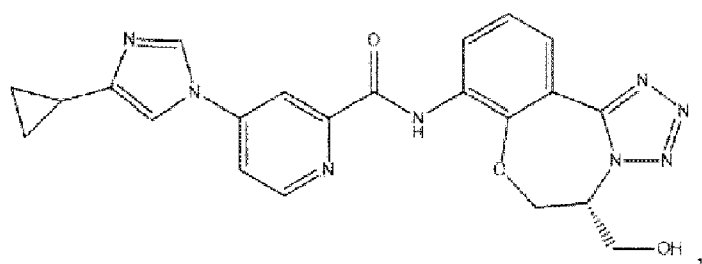




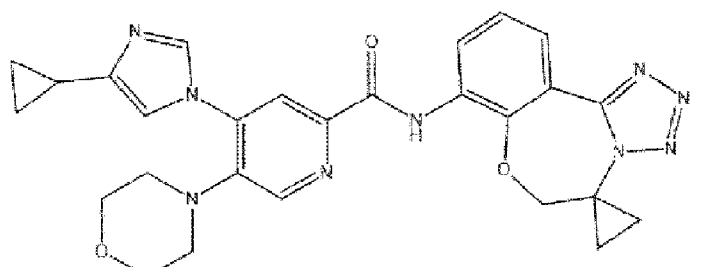


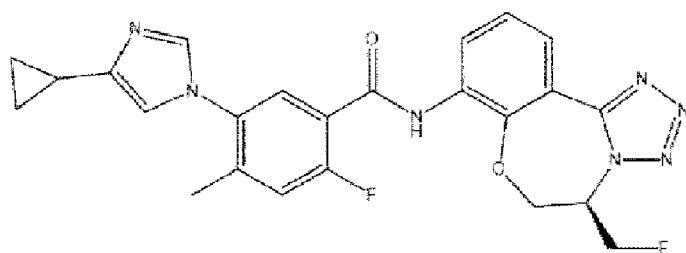
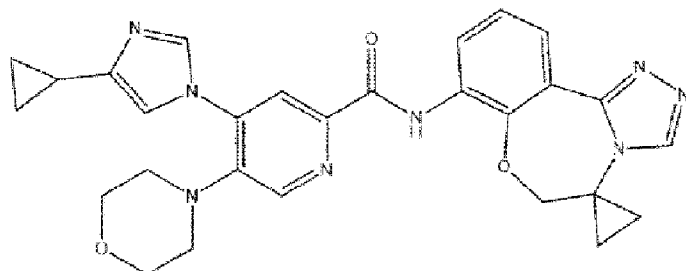
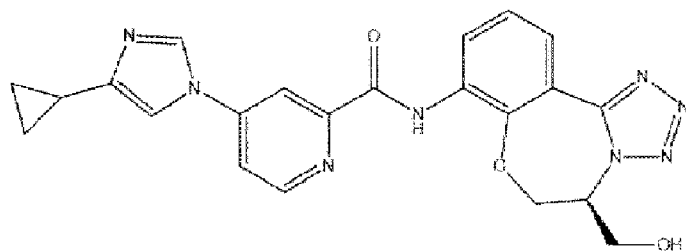
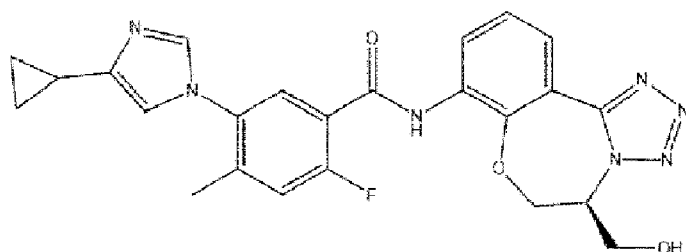
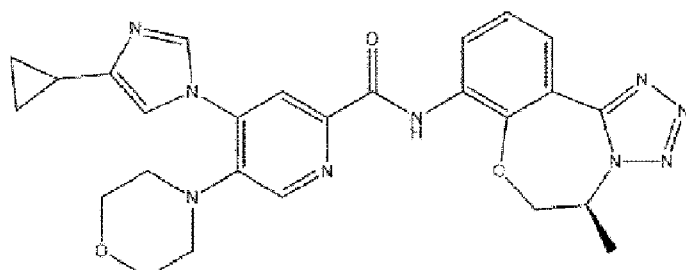
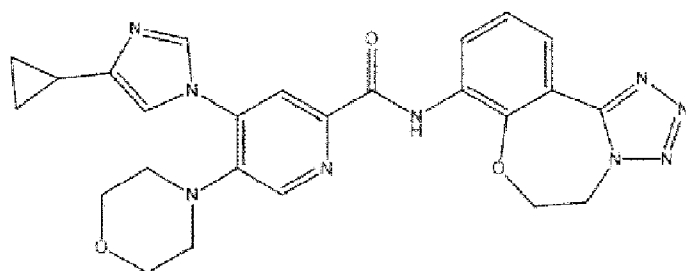


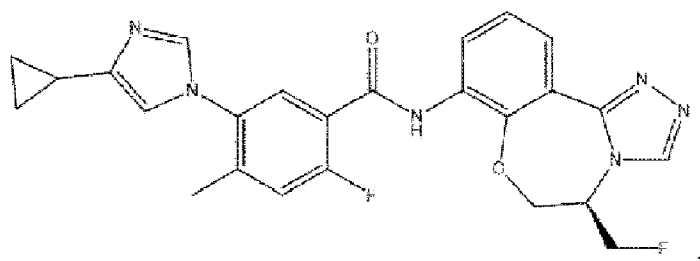
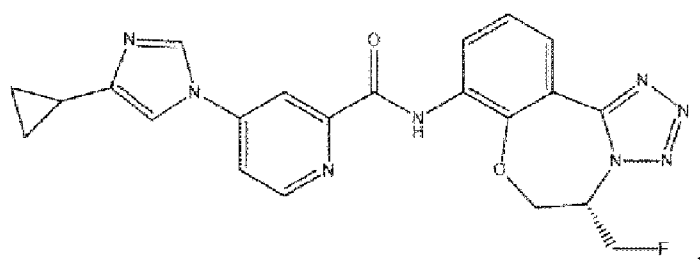
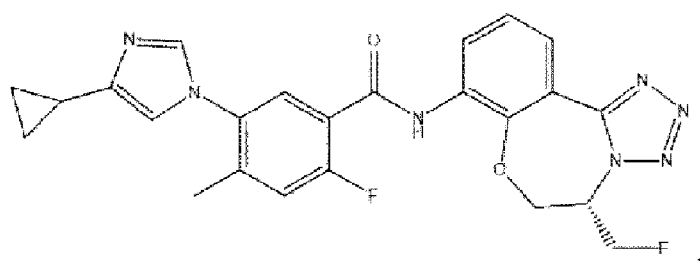
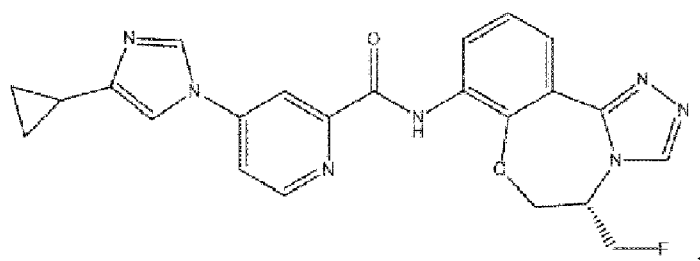
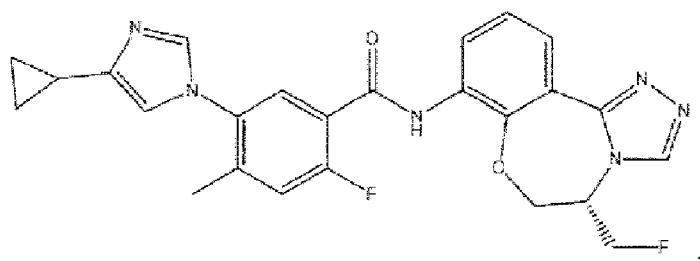
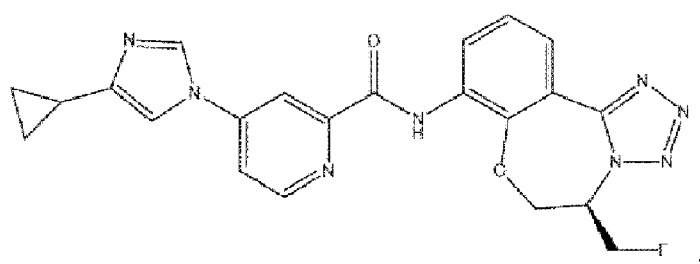
5

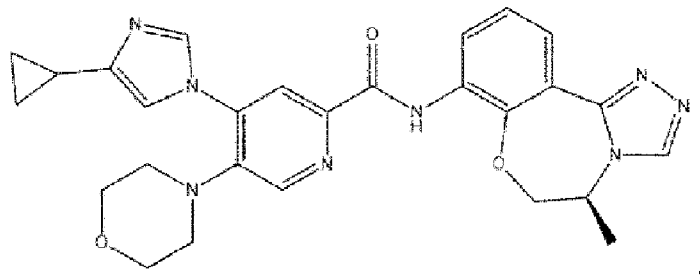
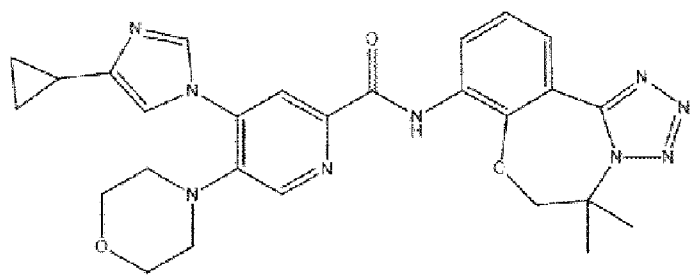
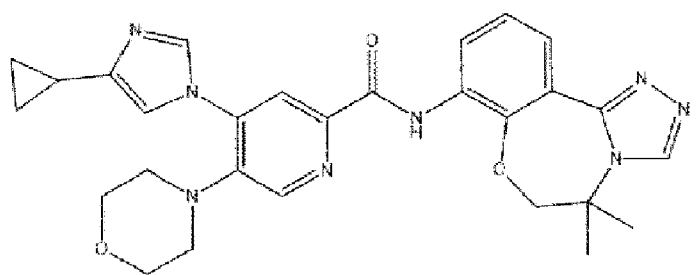
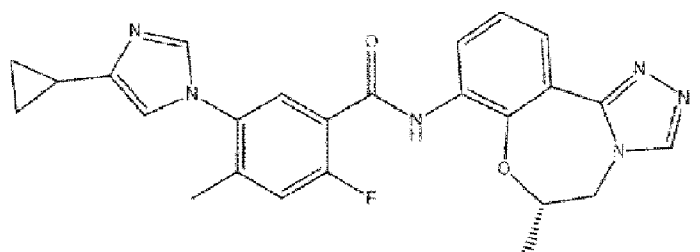
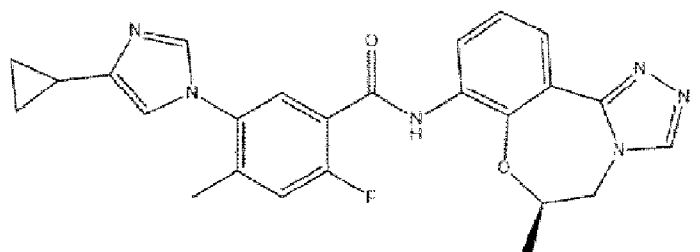
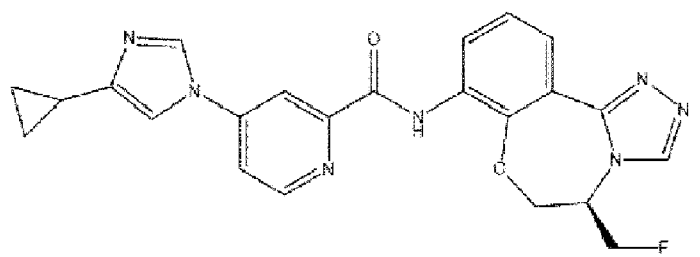


10



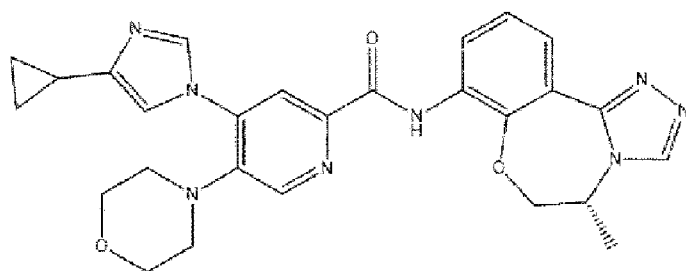




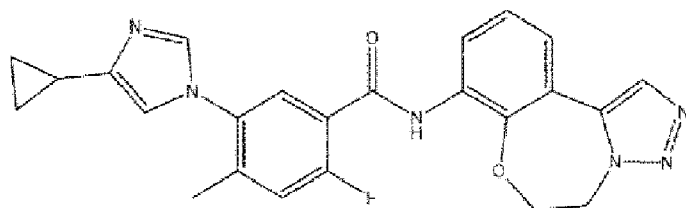


5

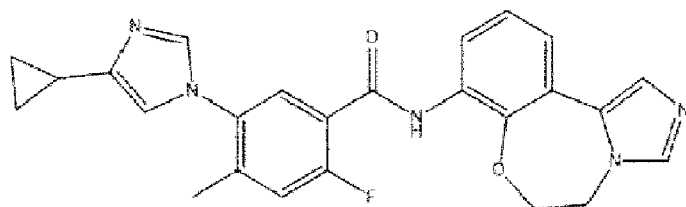
10



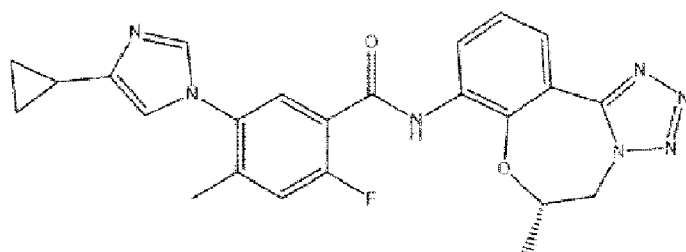
3



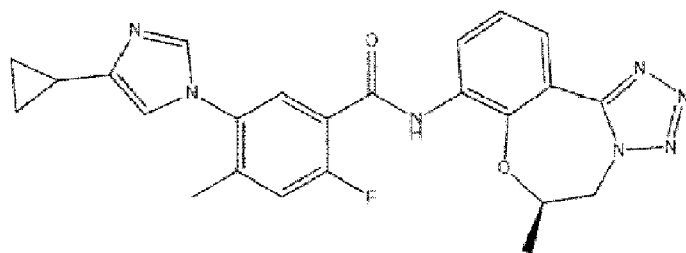
3



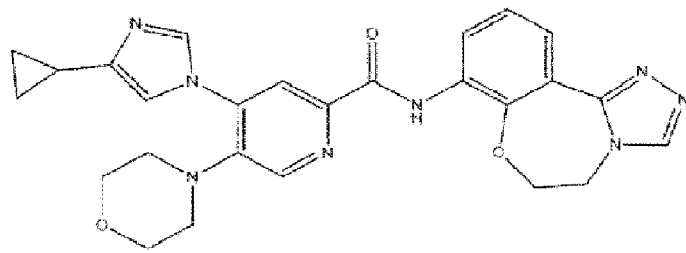
3



3



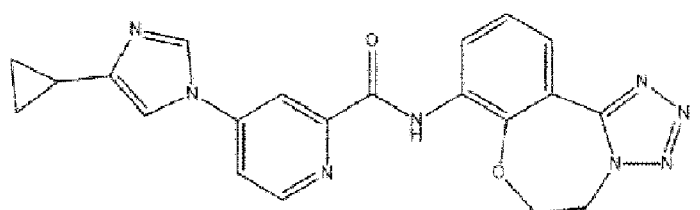
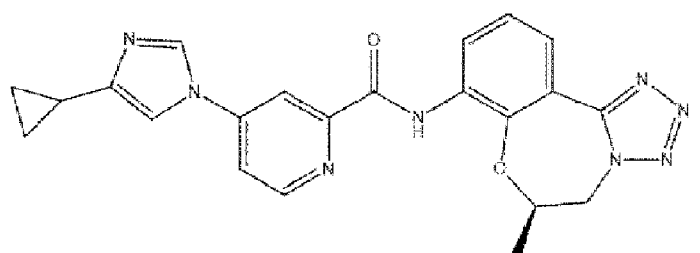
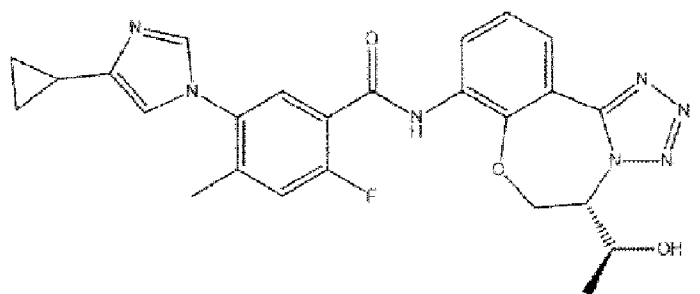
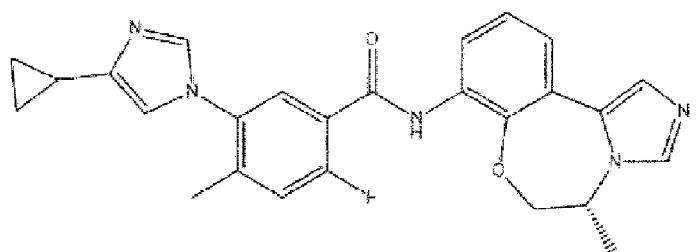
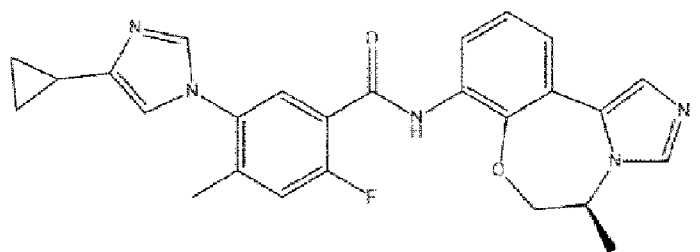
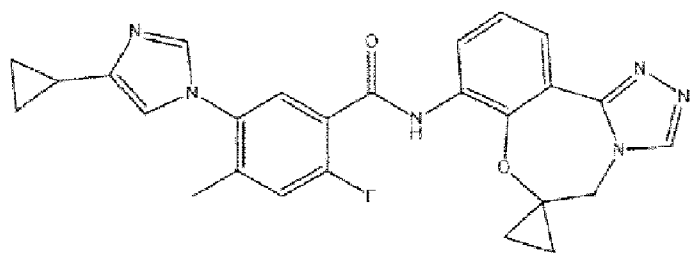
3

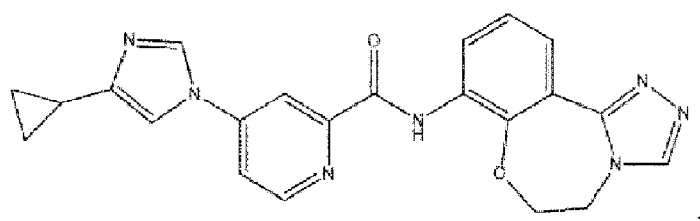
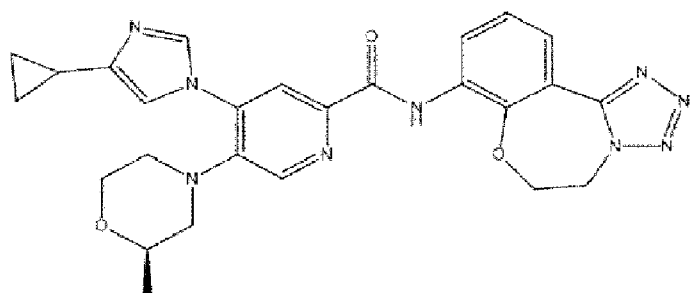
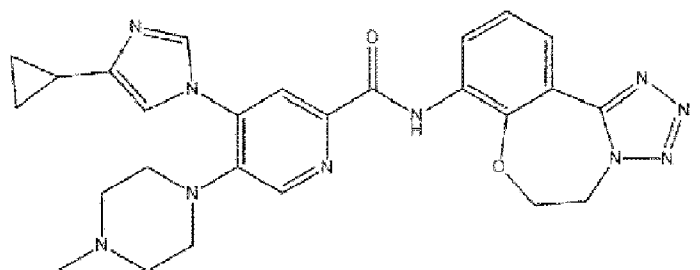
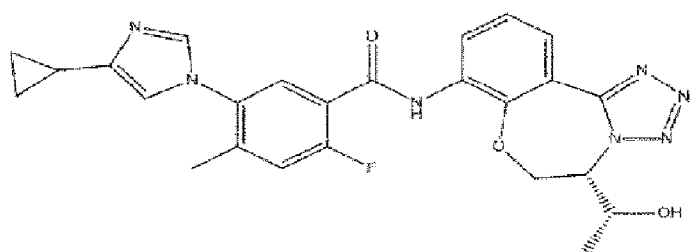
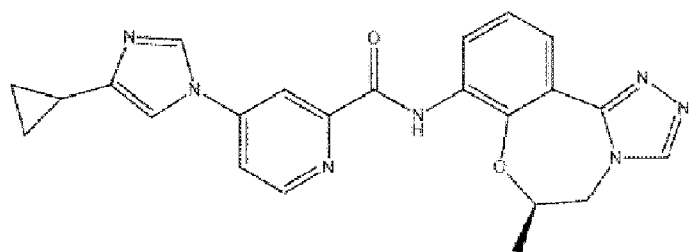
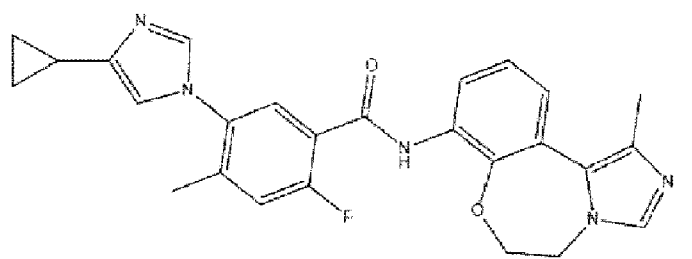


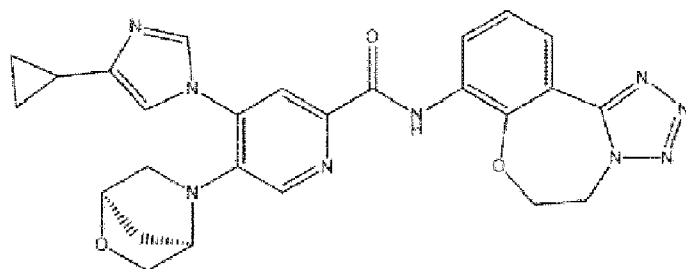
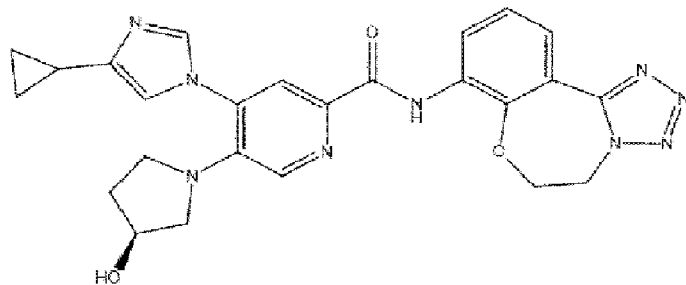
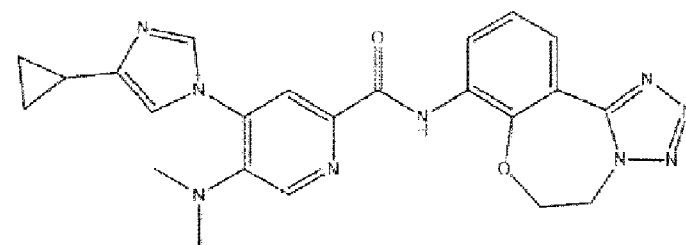
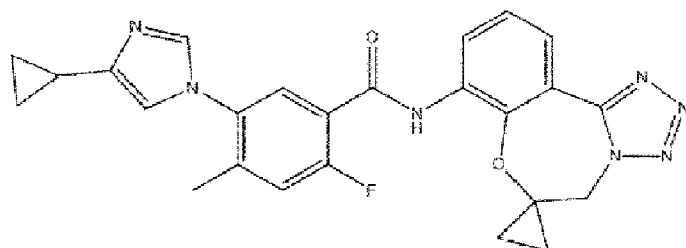
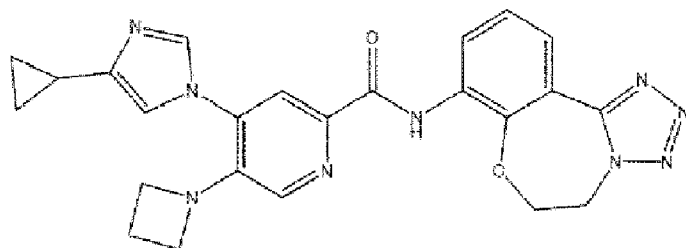
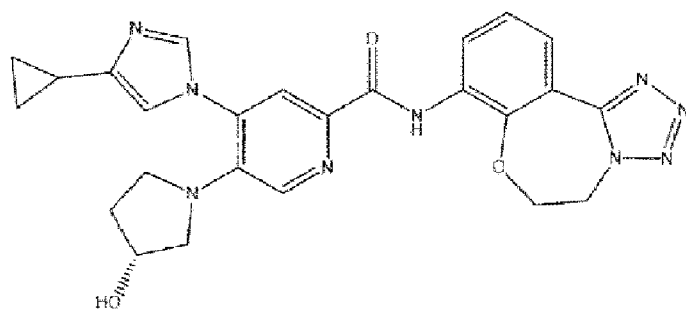
3

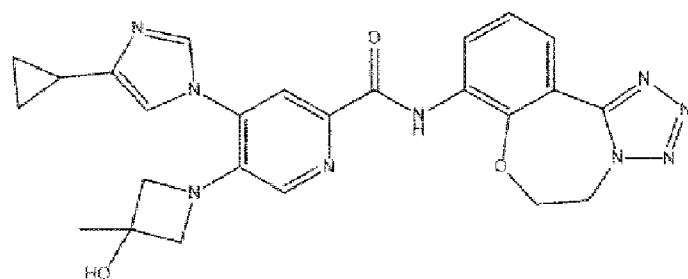
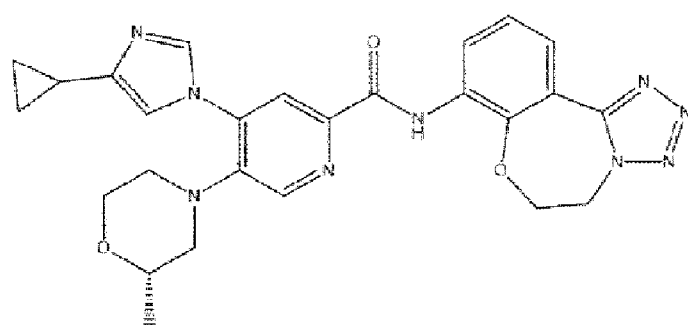
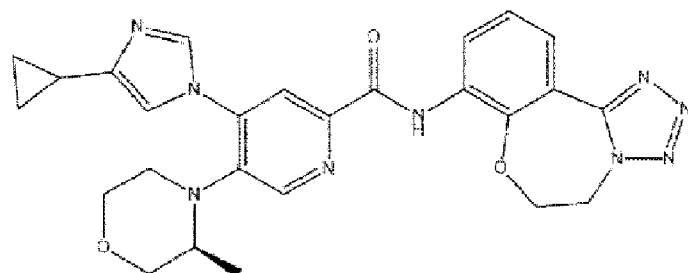
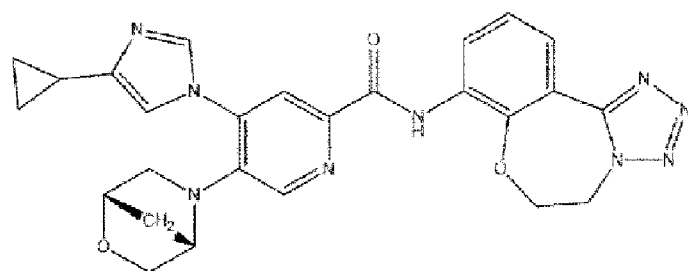
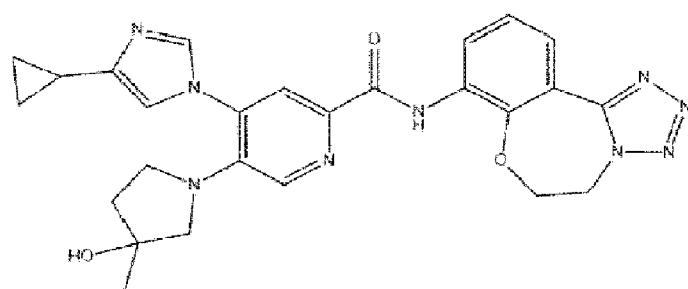
5

10



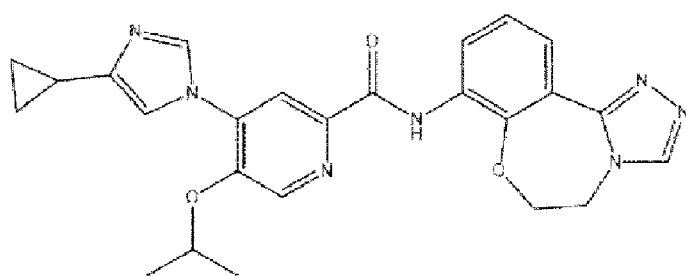
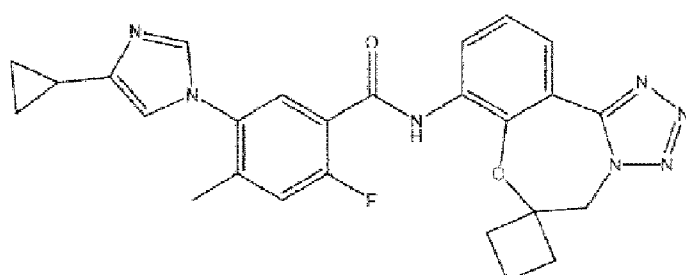
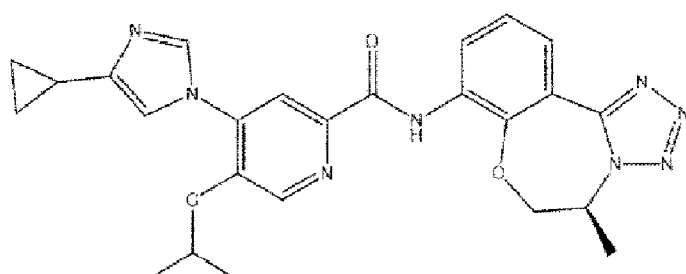
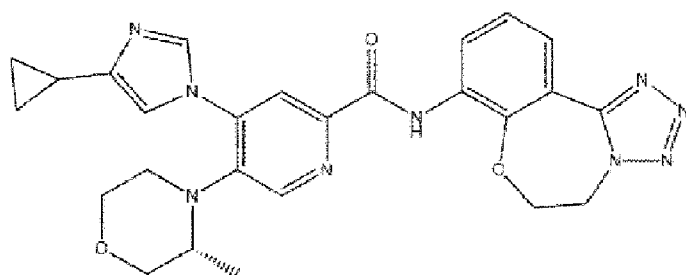
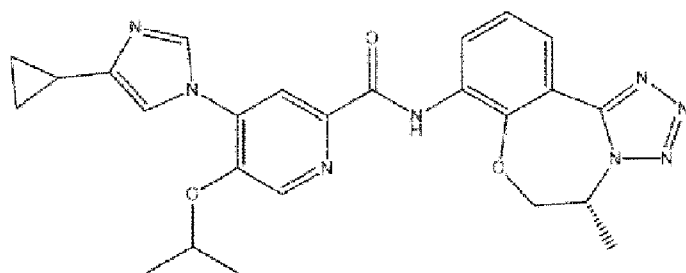
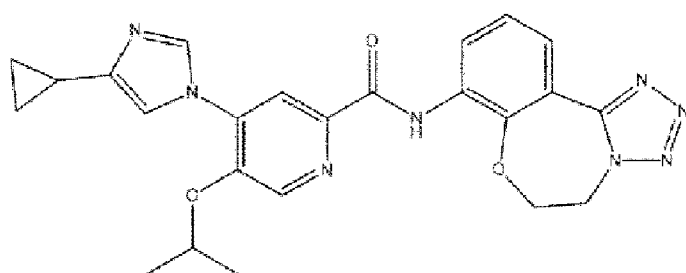


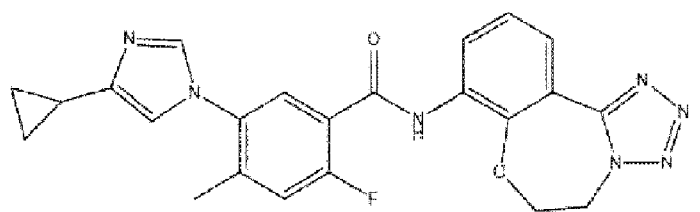
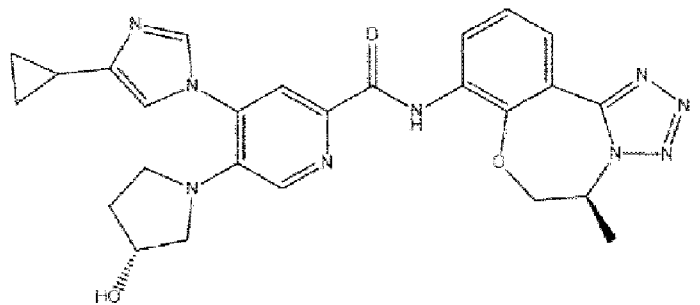
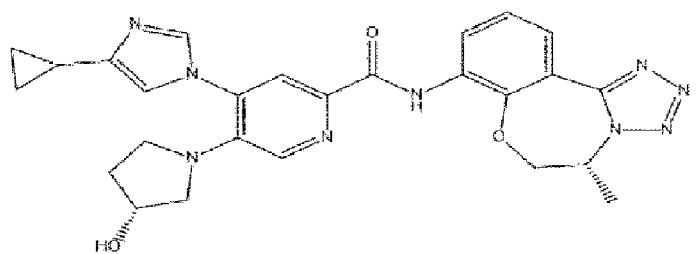
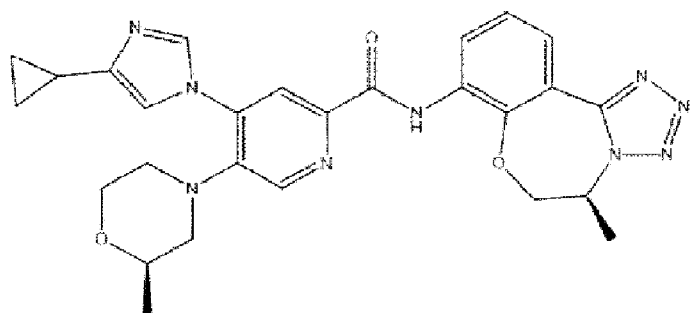
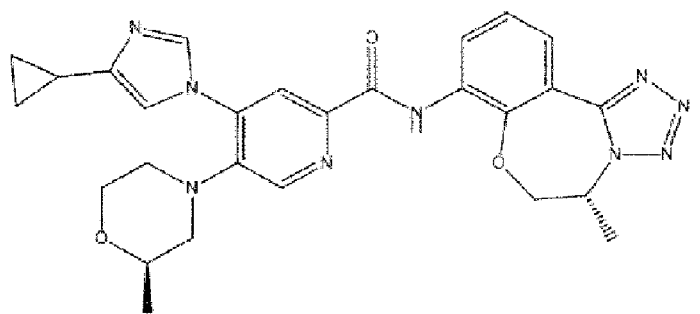
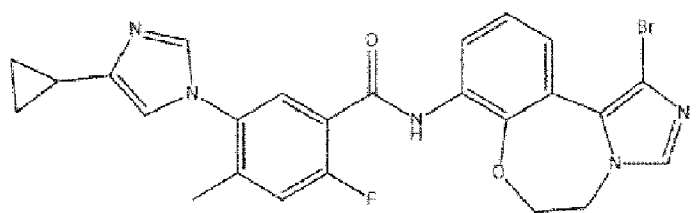


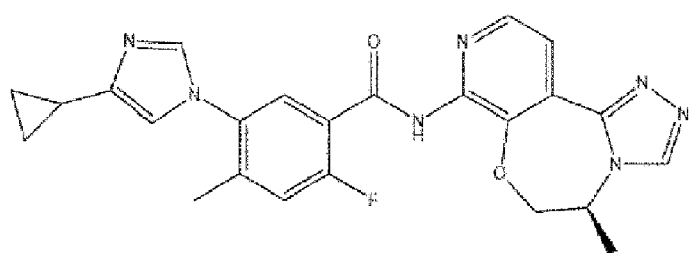
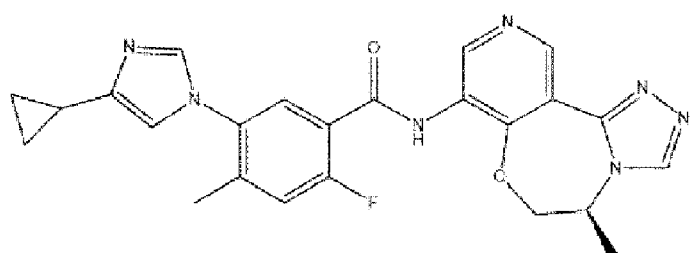
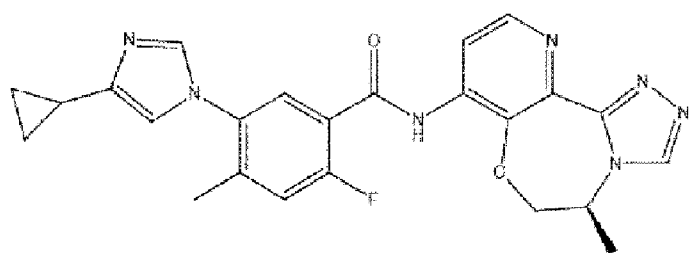
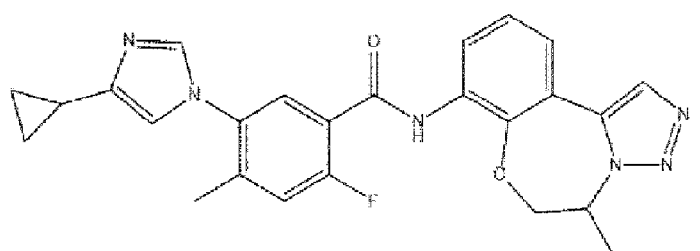
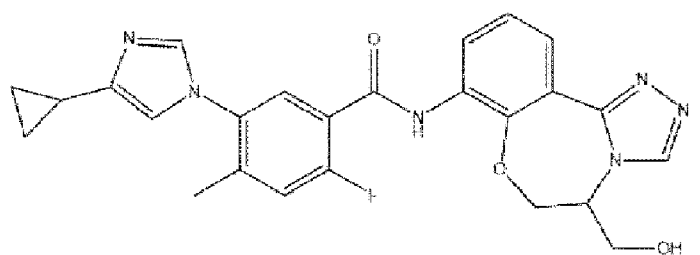
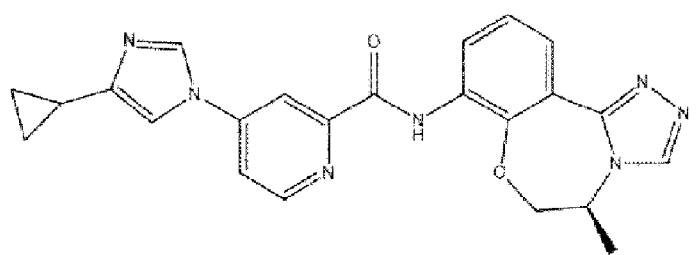


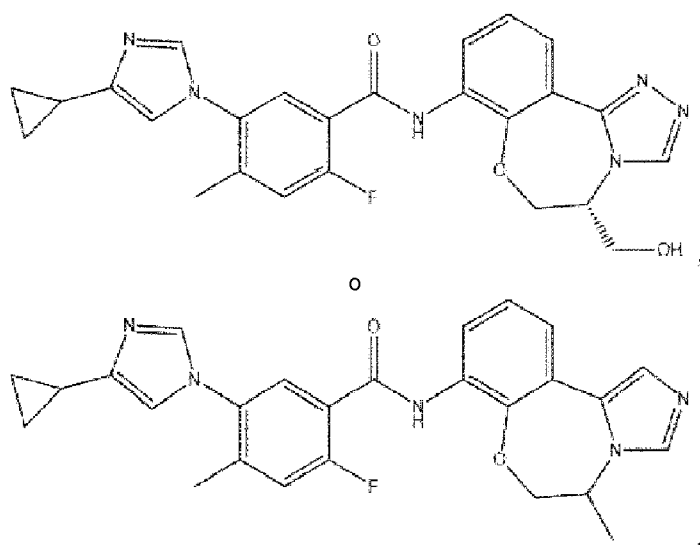
5

10









5 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

9. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

10 10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición de acuerdo con la reivindicación 9, para su uso en terapia.

11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición de acuerdo con la reivindicación 9, para su uso en un método para tratar un trastorno seleccionado de hipertensión arterial pulmonar (HAP), nefropatía diabética, insuficiencia cardíaca, una vasculopatía, 15 un trastorno neurodegenerativo, una enfermedad inflamatoria y una hepatopatía.

12. El compuesto o la composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el trastorno es una hepatopatía crónica.

20 13. El compuesto o la composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el trastorno es esteatohepatitis no alcohólica (ENA).