

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 926 449**

51 Int. Cl.:

C07D 498/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.02.2018** **PCT/US2018/017061**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.08.2018** **WO18148204**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.02.2018** **E 18706091 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.07.2022** **EP 3580224**

54 Título: **Agentes inhibidores de ASK1**

30 Prioridad:

07.02.2017 US 201762456011 P
13.03.2017 US 201762470533 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
26.10.2022

73 Titular/es:

BIOPEN MA INC. (100.0%)
225 Binney Street
Cambridge, MA 02142, US

72 Inventor/es:

GONZALEZ LOPEZ DE TURISO, FELIX;
HIMMELBAUER, MARTIN y
LUZZIO, MICHAEL, J.

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 926 449 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

Agentes inhibidores de ASK1

5 Solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica el beneficio de la fecha de presentación, según 35 USC §119(e), de Solicitud Provisional de los Estados Unidos Núm. 62/456,011, presentada el 7 de febrero de 2017, y Solicitud Provisional de los Estados Unidos Núm. 62/470,533, presentada el 13 de marzo de 2017.

10 Campo técnico

Se proporcionan ciertos agentes que inhiben la señal de apoptosis, la cinasa reguladora 1 (ASK1), y los métodos para fabricar y uso de dichos agentes.

15 Antecedentes de la invención

Señal de apoptosis: la cinasa reguladora 1 (ASK1), también conocida como MAP3K5, es un miembro de la familia de proteínas cinasa cinasa cinasas activadas por mitógenos ("MAP3K") que activa la proteína cinasa c-Jun N-terminal ("JNK") y p38 MAP cinasa (Ichijo, H. y otros, Science 1997, 275, 90-94). ASK1 es una proteína cinasa activada (MAPK) evolutivamente conservada y sensible al estrés. En el ratón, se ha encontrado que ASK1 se expresa en el corazón, el cerebro, los pulmones, el hígado y los riñones, así como también en la piel, el cartílago y el hueso en desarrollo (Tobiume y otros, Biochem Biophys Res Commun. 1997, 239(3), 905-10). ASK1 es un regulador central de la muerte celular y participa en varias vías de muerte celular inducidas por estrés y mediadas por receptores desencadenadas por diversas formas de estrés celular, incluido el estrés oxidativo, las especies reactivas de oxígeno (ROS), el estrés del retículo endoplásmico (ER) y la proteína desplegada (UPR), estrés mitocondrial, infección bacteriana, aumento de la entrada de calcio, daño en el ADN, radiación UV, infección viral, choque térmico, choque osmótico, lipopolisacárido endotóxico (LPS), FasL y activación por citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral (TNF) e interleucina-1 (Nishitoh y otros, Genes Dev. 2002, 16, 1345-1355; Matsukawa y otros, Nat. Immunol., 2005, 6, 587-592; Tobiume y otros, EMBO Rep. 2001, 2, 222-228; Hayakawa R. y otros, Proc. Jpn. Acad. Ser B Phys. Biol. Sci. 2012, 88(8), 434-53; Takeda y otros, Cell Struct. Funct. 2003, 28(1), 23-29; Tibbles y otros, Cell Mol Life Sci. 1999, 55(10), 1230-1254; Hattori y otros, Cell Comm. Signal. 2009, 7, 1-10; Takeda y otros, Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 2007, 48, 1-8.27; Nagai y otros, J. Biochem. Mol. Biol. 2007, 40, 1-6).

ASK1 se activa a través de la autofosforilación en Thr838 en respuesta a estas señales y, a su vez, fosforila MAP2K, como MKK3/6 y MKK4/7, que luego fosforilan y activan p38 y JNK MAPK, respectivamente. La activación de las vías JNK y p38 induce respuestas de estrés relacionadas con la muerte celular, la diferenciación y la producción de citocinas inflamatorias. En condiciones no estresadas, ASK1 se mantiene en un estado inactivo al unirse a su represor Tiorredoxina (Trx) (Saitoh, M. y otros, Embo J. 1998, 17, 2596-2606), y a través de la asociación con AKT (Zhang, L. y otros, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A 1999, 96, 8511-8515).

ASK1 desempeña un papel esencial no solo en las vías de muerte celular, sino también en las respuestas inmunitarias inflamatorias e innatas, incluidas las respuestas de citocinas y la diferenciación celular. La fosforilación de la proteína ASK1 puede provocar apoptosis u otras respuestas celulares en dependencia del tipo de célula. Se ha informado que la activación y la señalización de ASK1 desempeñan un papel importante en un amplio intervalo de enfermedades, incluidos los trastornos neurodegenerativos, cardiovasculares, inflamatorios, autoinmunitarios y metabólicos. Además, ASK1 se ha implicado en la mediación del daño orgánico después de la isquemia y la reperusión del corazón, el cerebro y el riñón. Watanabe y otros, BBRC 2005, 333, 562-567; Zhang y otros, Life Sci 2003, 74-37-43; Terada y otros, BBRC 2007, 364: 1043-49). WO-A1-2011 008709 describe inhibidores de ASK-1 basados en 2-benzoilamino-6-(1,3,4-triazol-2-il)-piridinas.

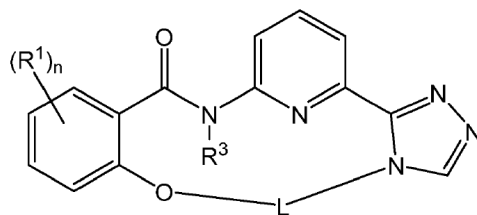
Por lo tanto, existe la necesidad de nuevos compuestos que puedan funcionar como inhibidores de ASK1.

Resumen

55 Una primera modalidad de la invención es un compuesto de Fórmula (I):

60

65



Fórmula (I')

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

n se selecciona de 0, 1 y 2;

L se selecciona de alquileo C₃₋₅ y alquenileno C₃₋₅, en donde dicho alquileo C₃₋₅ y alquenileno C₃₋₅ están opcionalmente sustituidos con uno o dos R²;

R¹ en cada aparición se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, carbociclilo, heterociclilo, halo, -CN, -C(O)R^{1a}, -C(O)₂R^{1a}, -C(O)N(R^{1a})₂, -N(R^{1a})₂, -N(R^{1a})C(O)R^{1a}, -N(R^{1a})CO₂R^{1a}, -N(R^{1a})C(O)N(R^{1a})₂, -N(R^{1a})S(O)₂R^{1a}, -OR^{1a}, -OC(O)R^{1a}, -OC(O)N(R^{1a})₂, -SR^{1a}, -S(O)R^{1a}, -S(O)₂R^{1a}, -S(O)N(R^{1a})₂, y S(O)₂N(R^{1a})₂, en donde dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, carbociclilo y heterociclilo, están opcionalmente sustituidos con uno o más R¹⁰;

R^{1a} en cada aparición se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, carbociclilo y heterociclilo, en donde dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, carbociclilo y heterociclilo en cada aparición están opcionalmente e independientemente sustituidos con uno o más R¹⁰;

R¹⁰ en cada aparición se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, carbociclilo, heterociclilo, halo, -CN, -C(O)R^{10a}, -C(O)₂R^{10a}, -C(O)N(R^{10a})₂, -N(R^{10a})₂, -N(R^{10a})C(O)R^{10a}, -N(R^{10a})CO₂R^{10a}, -N(R^{10a})C(O)N(R^{10a})₂, -N(R^{10a})S(O)₂R^{10a}, -OR^{10a}, -OC(O)R^{10a}, -OC(O)N(R^{10a})₂, -SR^{10a}, -S(O)R^{10a}, -S(O)₂R^{10a}, -S(O)N(R^{10a})₂, y S(O)₂N(R^{10a})₂, en donde dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, carbociclilo y heterociclilo en cada aparición están opcionalmente e independientemente sustituidos con uno o más halo, -CN, -C(O)R^{10a}, -C(O)₂R^{10a}, -C(O)N(R^{10a})₂, -N(R^{10a})₂, -N(R^{10a})C(O)R^{10a}, -N(R^{10a})CO₂R^{10a}, -N(R^{10a})C(O)N(R^{10a})₂, -N(R^{10a})S(O)₂R^{10a}, -OR^{10a}, -OC(O)R^{10a}, -OC(O)N(R^{10a})₂, -SR^{10a}, -S(O)R^{10a}, -S(O)₂R^{10a}, -S(O)N(R^{10a})₂, y S(O)₂N(R^{10a})₂;

R^{10a} en cada aparición se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, carbociclilo y heterociclilo;

R² en cada aparición se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆, -CN, -C(O)R^{2a}, -CO₂R^{2a}, -C(O)N(R^{2a})₂, -NO₂, -N(R^{2a})₂, -N(R^{2a})C(O)R^{2a}, -N(R^{2a})CO₂R^{2a}, -N(R^{2a})C(O)N(R^{2a})₂, -N(R^{2a})S(O)₂R^{2a}, -OR^{2a}, -OC(O)R^{2a}, -OC(O)N(R^{2a})₂, -SR^{2a}, -S(O)R^{2a}, -S(O)₂R^{2a}, -S(O)N(R^{2a})₂, y -S(O)₂N(R^{2a})₂, en donde dicho alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno o más R²⁰;

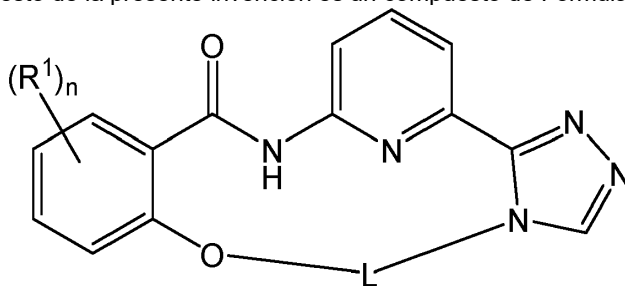
R^{2a} en cada aparición se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, carbociclilo y heterociclilo en donde dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, carbociclilo y heterociclilo en cada aparición están opcionalmente e independientemente sustituidos con uno o más R²⁰; y

R²⁰ se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆, halo y -OR^{20a};

R^{20a} en cada aparición se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, carbociclilo y heterociclilo; y

R³ es H o C₁₋₄alquilo.

En una modalidad, el compuesto de la presente invención es un compuesto de Fórmula (I):



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

n se selecciona de 0, 1 y 2;

L se selecciona de alquileo C₃₋₅ y alquenileno C₃₋₅, en donde dicho alquileo C₃₋₅ y alquenileno C₃₋₅ están opcionalmente sustituidos con uno o dos R²;

R¹ en cada aparición se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, carbociclilo, heterociclilo, halo, -CN, -C(O)R^{1a}, -C(O)₂R^{1a}, -C(O)N(R^{1a})₂, -N(R^{1a})₂, -N(R^{1a})C(O)R^{1a}, -N(R^{1a})CO₂R^{1a}, -N(R^{1a})C(O)N(R^{1a})₂, -N(R^{1a})S(O)₂R^{1a}, -OR^{1a}, -OC(O)R^{1a}, -OC(O)N(R^{1a})₂, -SR^{1a}, -S(O)R^{1a}, -S(O)₂R^{1a}, -S(O)N(R^{1a})₂, y S(O)₂N(R^{1a})₂, en donde dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, carbociclilo y heterociclilo están

opcionalmente sustituidos con uno o más R^{10} ;

R^{1a} en cada aparición se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , carbociclilo y heterociclilo, en donde dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , carbociclilo y heterociclilo en cada aparición están opcionalmente e independientemente sustituidos con uno o más R^{10} ;

R^{10} en cada aparición se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , carbociclilo, heterociclilo, halo, -CN, -C(O) R^{10a} , -C(O) $_2R^{10a}$, -C(O)N(R^{10a}) $_2$, -N(R^{10a}) $_2$, -N(R^{10a})C(O) R^{10a} , -N(R^{10a})CO) $_2R^{10a}$, -N(R^{10a})C(O)N(R^{10a}) $_2$, -N(R^{10a})S(O) $_2R^{10a}$, -OR ^{10a} , -OC(O) R^{10a} , -OC(O)N(R^{10a}) $_2$, -SR ^{10a} , -S(O) R^{10a} , -S(O) $_2R^{10a}$, -S(O)N(R^{10a}) $_2$, y S(O) $_2$ N(R^{10a}) $_2$;

R^{10a} en cada aparición se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , carbociclilo y heterociclilo;

R^2 en cada aparición se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6} , -CN, -C(O) R^{2a} , -CO) $_2R^{2a}$, -C(O)N(R^{2a}) $_2$, -NO $_2$, -N(R^{2a}) $_2$, -N(R^{2a})C(O) R^{2a} , -N(R^{2a})CO) $_2R^{2a}$, -N(R^{2a})C(O)N(R^{2a}) $_2$, -N(R^{2a})S(O) $_2R^{2a}$, -OR ^{2a} , -OC(O) R^{2a} , -OC(O)N(R^{2a}) $_2$, -SR ^{2a} , -S(O) R^{2a} , -S(O) $_2R^{2a}$, -S(O)N(R^{2a}) $_2$, y -S(O) $_2$ N(R^{1a}) $_2$, en donde dicho alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más R^{20} ;

R^{2a} en cada aparición se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , carbociclilo y heterociclilo en donde dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , carbociclilo y heterociclilo en cada aparición están opcionalmente e independientemente sustituidos con uno o más R^{20} ; y

R^{20} se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6} , halo y -OR ^{20a} ; y

R^{20a} en cada aparición se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , carbociclilo y heterociclilo.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto descrito en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En una modalidad, la invención es un método para tratar un trastorno que responde a la inhibición de ASK1 en un sujeto que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad efectiva de al menos un compuesto descrito en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención también incluye el uso de al menos un compuesto descrito en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno que responde a la inhibición de ASK1. También se proporciona un compuesto descrito en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usar en el tratamiento de un trastorno que responde a la inhibición de ASK1.

Otras características o ventajas serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada de varias modalidades, y también de las reivindicaciones adjuntas, que definen el alcance de la invención.

Descripción detallada de la invención

Los compuestos o sus sales farmacéuticamente aceptables, como se describe en la presente descripción, pueden tener actividad como moduladores de ASK1. En particular, los compuestos o sus sales farmacéuticamente aceptables, como se describen en la presente descripción, pueden ser inhibidores de ASK1.

En una segunda modalidad de la invención, el compuesto está representado por la fórmula (I') o (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L es C_{3-5} alquilenilo opcionalmente sustituido con uno o dos R^2 y las definiciones para las otras variables son como se definen en la primera modalidad.

En una tercera modalidad de la invención, el compuesto está representado por la fórmula (I') o (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L es C_4 alquilenilo opcionalmente sustituido con uno o dos R^2 , y los valores de las otras variables son como se definen en la primera modalidad.

En una cuarta modalidad de la invención, el compuesto está representado por la fórmula (I') o (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L es C_4 alquenilenilo opcionalmente sustituido con uno o dos R^2 , y los valores de las otras variables son como se definen en la primera modalidad.

En una quinta modalidad de la invención, el compuesto se representa por la fórmula (I') o (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^2 en cada aparición se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6} , -CN, -C(O) R^{2a} , -CO) $_2R^{2a}$, -C(O)N(R^{2a}) $_2$, -NO $_2$, -N(R^{2a}) $_2$, -N(R^{2a})C(O) R^{2a} , -N(R^{2a})CO) $_2R^{2a}$, -OR ^{2a} , -OC(O) R^{2a} , y -OC(O)N(R^{2a}) $_2$, en donde dicho alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno a cuatro R^{20} ;

R^{2a} en cada aparición se selecciona independientemente de H o alquilo C_{1-6} , en donde dicho alquilo C_{1-6} en cada aparición está opcionalmente e independientemente sustituido con uno a tres R^{20} ; y

R^{20} es independientemente halo u -OR ^{20a} ;

R^{20a} en cada aparición es independientemente H o alquilo C_{1-6} , y los valores de las otras variables son como se definen en las modalidades primera, segunda, tercera o cuarta.

En una sexta modalidad de la invención, el compuesto está representado por la fórmula (I') o (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^2 es alquilo C_{1-4} , y los valores de las otras variables son como se definen en la quinta modalidad.

En una séptima modalidad de la invención, el compuesto está representado por la fórmula (I') o (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^2 es metilo, y los valores de las otras variables son como se definen en la quinta modalidad.

En una octava modalidad de la invención, el compuesto está representado por la fórmula (I') o (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L es $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-(CH_2)_5-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$, o $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$, y los valores de las otras variables son como se definen en la primera modalidad. En una modalidad, L es $-(CH_2)_4-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-(CH_2)_5-$, $-(CH_2)_3-$, o $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$, y los valores de las otras variables son como se definen en la primera modalidad.

En una novena modalidad de la invención, el compuesto se representa por la fórmula (I') o (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde n es 0, y los valores de las otras variables son como se definen en la primera, segunda y tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima u octava modalidad.

En una décima modalidad de la invención, el compuesto está representado por la fórmula (I') o (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^1 en cada aparición se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6} , alquienilo C_{2-6} , alquiniilo C_{2-6} , heterociclilo no aromático monocíclico de 4 a 7 miembros, heteroarilo que contiene N de 5 a 6 miembros, espiro de 6 a 8 miembros o heterociclilo bicíclico con puente, halo, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{1a}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{1a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{1a})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{1a})_2$, $-\text{OR}^{1a}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$, y $\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{1a})_2$, en donde dicho alquilo C_{1-6} , alquienilo C_{2-6} , heterociclilo no aromático monocíclico de 4 a 7 miembros, heteroarilo que contiene N de 5 a 6 miembros y heterociclilo bicíclico con puente o espiro de 6 a 8 miembros, están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro R^{10} ;

R^{1a} en cada aparición se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} , y heterociclilo no aromático que contiene N monocíclico de 4 a 7 miembros, en donde dicho alquilo C_{1-6} , y heterociclilo no aromático que contiene N monocíclico de 4 a 7 miembros en cada aparición están opcionalmente e independientemente sustituidos con uno o tres R^{10} ; y

R^{10} en cada aparición se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6} , halo, $-\text{N}(\text{R}^{10a})_2$, $-\text{OR}^{10a}$, $-\text{CN}$, cicloalquilo C_{3-6} , heterociclilo no aromático monocíclico de 4 a 7 miembros, en donde dicho alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} y heterociclilo no aromático monocíclico de 4 a 7 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más halo, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10a}$, $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}^{10a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10a})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{10a})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{10a})\text{C}(\text{O})\text{R}^{10a}$, $-\text{N}(\text{R}^{10a})\text{CO}_2\text{R}^{10a}$, $-\text{N}(\text{R}^{10a})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10a})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{10a})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10a}$, $-\text{OR}^{10a}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{10a}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10a})_2$, $-\text{SR}^{10a}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{10a}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10a}$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10a})_2$, y $\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{10a})_2$;

R^{10a} en cada aparición es independientemente H o alquilo C_{1-4} , y los valores de las otras variables son como se definen para la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima u octava modalidad.

En una modalidad, para los compuestos de fórmula (I') o (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables, R^1 en cada aparición se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6} , alquienilo C_{2-6} , heterociclilo no aromático monocíclico de 4 a 7 miembros, heteroarilo que contiene N de 5 a 6 miembros, espiro de 6 a 8 miembros o heterociclilo bicíclico con puente, halo, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{1a}$, $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{1a})_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$, y $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{1a})_2$, en donde dicho alquilo C_{1-6} , alquienilo C_{2-6} , heterociclilo no aromático monocíclico de 4 a 7 miembros, heteroarilo que contiene N de 5 a 6 miembros y heterociclilo bicíclico con puente o espiro de 6 a 8 miembros, están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro R^{10} ;

R^{1a} en cada aparición se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} , y heterociclilo no aromático que contiene N monocíclico de 4 a 7 miembros, en donde dicho alquilo C_{1-6} , y heterociclilo no aromático que contiene N monocíclico de 4 a 7 miembros en cada aparición están opcionalmente e independientemente sustituidos con uno o tres R^{10} ; y

R^{10} en cada aparición se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6} , halo y cicloalquilo C_{3-6} , y los valores de las otras variables son como se definen en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima u octava modalidad.

En una undécima modalidad de la invención, el compuesto está representado por la fórmula (I') o (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^1 en cada aparición se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6} , alquienilo C_{2-6} , alquiniilo C_{2-6} , C_{3-6} cicloalquilo seleccionado de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, heterociclilo monocíclico de 4 a 7 miembros seleccionado de azetidino, pirrolidino, tetrahidrofurano, tiolano, imidazolidino, pirazolidino, oxazolidino, isoxazolidino, tiazolidino, isotiazolidino, dioxolano, ditiolano, oxatizolano, piperidino, tetrahidropirano, tiano, piperazino, morfolino, tiomorfolino, dioxano, ditiano, trioxano, tritiano, azepano, oxepano, tiepano, dihidrofurano, imidazolinilo, dihidropirano, pirrolilo, furano, tienilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, furazano, oxadiazolilo, tiadiazolilo, ditiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridinilo, tetrahidropiridinilo, pirano, tiopirano, pirazino, pirimidino, piridazino, oxazino, tiazino,

dioxinilo, ditiinilo, oxatiano, triazinilo, tetrazinilo, azepinilo, oxepinilo, tiepinilo, diazepinilo, y tiazepinilo, espiro de 6 a 8 miembros o heterociclilo bicíclico con puente seleccionado de 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabicyclo[3.1.1]heptanilo, 2-azaespiro[3.3]heptanilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptanilo, 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octanilo, 6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptanilo, 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octanilo, 3-oxa-6-azabicyclo[3.1.1]heptanilo y 5-azaespiro[2.3]hexanilo, 4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazinilo, halo, -CN, -OR^{1a}, -RNH^{1a}, -C(O)R^{1a}, y -S(O)₂R^{1a}, en donde dicho alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterociclilo monocíclico de 4 a 7 miembros y heterociclilo bicíclico con puente o espiro de 6 a 8 miembros están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro R¹⁰;

R^{1a} en cada aparición es H, alquilo C₁₋₆ o heterociclilo monocíclico de 4 a 7 miembros seleccionado de azetidino, pirrolidino, imidazolidino, pirazolidino, oxazolidino, isoxazolidino, tiazolidino, isotiazolidino, piperidino, piperazino, morfolino y azepino, en donde dicho alquilo C₁₋₆ o heterociclilo monocíclico de 4 a 7 miembros está opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres R¹⁰; y

R¹⁰ en cada aparición se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ seleccionado de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, oxatiano, -OR^{10a}, -N(R^{10a})₂ y halo;

R^{10a} es H o alquilo C₁₋₄; y los valores de las otras variables son como se definen para la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima u octava modalidad.

En una modalidad, para los compuestos de fórmula (I') o (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables, R¹ en cada aparición se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ seleccionado de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, heterociclilo monocíclico de 4 a 7 miembros seleccionado de azetidino, pirrolidino, tetrahydrofurano, tiolano, imidazolidino, pirazolidino, oxazolidino, isoxazolidino, tiazolidino, isotiazolidino, dioxolano, dioxolano, ditiolano, oxatiano, piperidino, tetrahydropirano, tiano, piperazino, morfolino, tiomorfolino, dioxano, ditiano, trioxano, tritiano, azepano, oxepano, tiepano, dihydrofurano, imidazolino, dihydropirano, pirrolo, furano, tiofeno (o tienilo), imidazolo, pirazolo, oxazolo, isoxazolo, tiazolo, isotiazolo, furazano, oxadiazolo, tiadiazolo, ditiazolo, triazolo, tetrazolo, piridino, pirano, tiopirano, pirazino, pirimidino, piridazino, oxazino, tiazino, dioxino, ditiino, oxatiano, triazino, tetrazino, azepino, oxepino, tiepino, diazepino y tiazepino, espiro de 6 a 8 miembros o heterociclilo bicíclico con puente seleccionado de 3-azabicyclo[3.1.0]hexano, 3-azabicyclo[3.1.1]heptano, 2-azaespiro[3.3]heptano, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano, 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano, 6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptano, 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano, 3-oxa-6-azabicyclo[3.1.1]heptano y 5-azaespiro[2.3]hexano, halo, -CN, -C(O)R^{1a}, y entonces)R^{1a}, en donde dicho alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterociclilo monocíclico de 4 a 7 miembros y heterociclilo bicíclico con puente o espiro de 6 a 8 miembros están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro R¹⁰;

R^{1a} en cada aparición es H, alquilo C₁₋₆ o heterociclilo monocíclico de 4 a 7 miembros seleccionado de azetidino, pirrolidino, imidazolidino, pirazolidino, oxazolidino, isoxazolidino, tiazolidino, isotiazolidino, piperidino, piperazino, morfolino y azepano; y

R¹⁰ en cada aparición se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ seleccionado de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, y halo, en donde los valores de las otras variables son como se definen para la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima u octava modalidad.

En una duodécima modalidad de la invención, el compuesto está representado por la fórmula (I') o (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

n es 1;

R¹ en cada aparición se selecciona independientemente de -CH₃, -CF₃, -C=CH, -CH₂NH₂, -CH₂N(CH₃)₂, -C(CH₃)₂OH, -C(CH₃)₂OCH₃, -C(CH₃)₂CN, -CH=CH₂, heterociclilo seleccionado de azetidino, pirrolidino, tetrahydrofurano, piperidino, tetrahydropirano, piperazino, morfolino, dihydrofurano, dihydropirano, imidazolo, pirazolo, triazolo, tetrahydropiridino, piridino, pirimidino, piridazino, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano, 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano, 6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptano, 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano y 3-oxa-6-azabicyclo[3.1.1]heptano, 4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazinilo, -Br, -F, -CN, -OR^{1a}, -RNH^{1a}, -C(O)R^{1a}, y S(O)₂R^{1a} en donde dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno a tres R¹⁰ y dicho -C=CH está opcionalmente sustituido con un R¹⁰;

R^{1a} en cada aparición es H, -CH₃, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂N(CH₃)₂, o pirrolidino; y

R¹⁰ en cada aparición se selecciona independientemente de -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CF₃, ciclopropilo, ciclobutilo, oxatiano, 3-metiloxtan-3-ilo, -CH₂CH₂N(CH₃)₂, y -F; y los valores de las otras variables son como se definen para la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima u octava modalidad.

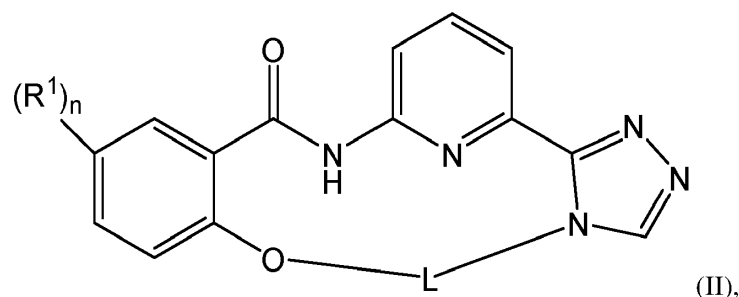
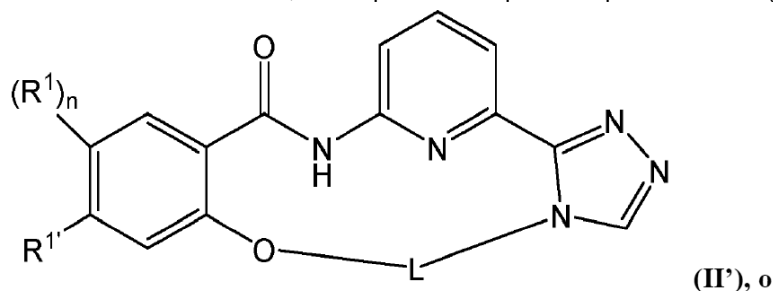
En una modalidad, para los compuestos de fórmula (I') o (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables, n es 1;

R¹ en cada aparición se selecciona independientemente de -CH₃, -CF₃, -CH=CH₂, heterociclilo seleccionado de azetidino, pirrolidino, tetrahydrofurano, piperidino, tetrahydropirano, piperazino, morfolino, dihydrofurano, dihydropirano, imidazolo, pirazolo, triazolo, tetrahydropiridino, piridino, pirimidino, piridazino, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano, 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano, 6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptano, 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano y 3-oxa-6-azabicyclo[3.1.1]heptano, -Br, -F, -CN, -C(O)R^{1a}, y -S(O)₂R^{1a}, en donde dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o dos R¹⁰;

R^{1a} en cada aparición es H, -CH₃ o pirrolidino;

R¹⁰ en cada aparición se selecciona independientemente de -CH₃, -CH₂CH₃, ciclopropilo y -F, en donde los valores de las otras variables son como se definen para la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima u octava modalidad.

En una decimotercera modalidad de la invención, el compuesto se representa por la Fórmula (II') o (II):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

L es $-(CH_2)_4-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH(CH_3)-$ o $-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-CH_2-$;

n es 0 o 1;

R^1 es $-CN$, halo, heterociclilo seleccionado de imidazolilo, pirazolilo, piridina, piperazina, 1,2,3,6-tetrahidropiridina, piperidina, pirimidina y 6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptanilo, en donde dicho heterociclilo es opcionalmente sustituido con una R^{10} ;

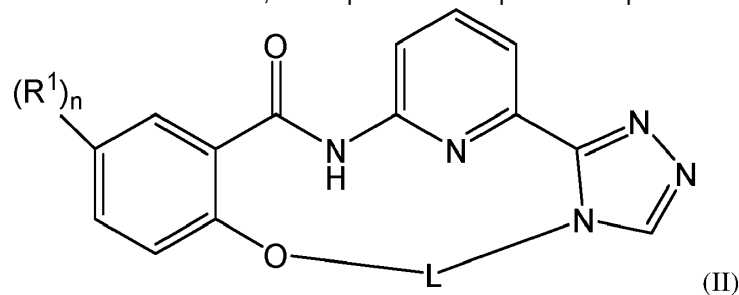
$R^{1'}$ es halo,

R^{10} es C_{1-4} alquilo o C_{3-6} cicloalquilo, en donde dicho C_{1-4} alquilo está opcionalmente sustituido con un $-N(R^{10a})_2$;

y

R^{10a} es H o C_{1-4} alquilo.

En una decimocuarta modalidad de la invención, el compuesto está representado por la Fórmula (II):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

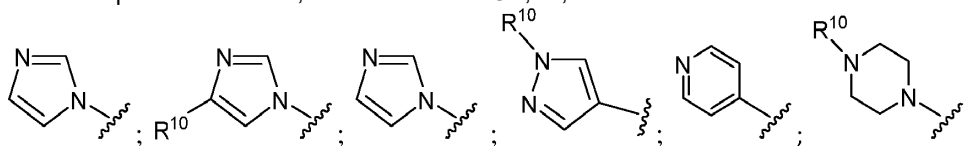
L es $-(CH_2)_4-$ o $-CH_2-CH_2-CH_2-CH(CH_3)-$;

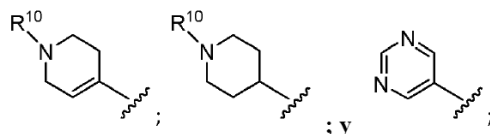
n es 0 o 1;

R^1 es heterociclilo seleccionado de imidazolilo, pirazolilo y 6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptanilo, en donde dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido con un R^{10} ; y

R^{10} es C_{1-4} alquilo o C_{3-6} cicloalquilo, y los valores de las otras variables son como se definen en la primera modalidad.

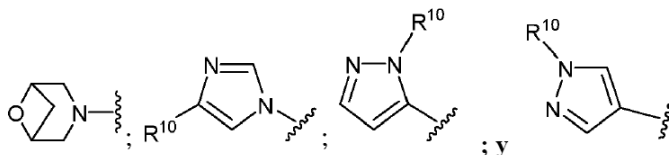
En una decimoquinta modalidad de la invención, el compuesto está representado por la fórmula (II') o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 es $-CN$, $-F$, o un heterociclilo seleccionado de los siguientes:





R^{1'} cuando está presente es -F; y los valores de las otras variables son como se definen para la modalidad decimotercera o decimocuarta.

En una decimosexta modalidad de la invención, el compuesto está representado por la fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹ es un heterocíclo seleccionado de los siguientes:



, y los valores de las otras variables son como se definen para la modalidad decimotercera o decimocuarta.

En una decimoséptima modalidad de la invención, el compuesto está representado por la fórmula (II') o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹⁰ es -CH₃, -CH₂CH₂N(CH₃)₂ o ciclopropilo, y los valores de las otras variables son como se definen para la modalidad decimotercera, decimocuarta, decimoquinta o decimosexta.

En una decimoctava modalidad de la invención, el compuesto se selecciona de:

- 5⁵-Bromo-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodécafan-4-ona;
- 1⁴H-6-Oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodécafan-4-ona;
- 5⁵-Morfolino-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodécafan-4-ona;
- 5⁵-(2-Oxa-6-azaespiro[3.3]heptano-6-ilo)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodécafan-4-ona;
- 5⁵-(3-Oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-ilo)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodécafan-4-ona;
- 5⁵-(6-Oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptano-3-ilo)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodécafan-4-ona;
- 5⁵-(8-Oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano-3-ilo)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodécafan-4-ona;
- 5⁵-(3-Oxa-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-ilo)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodécafan-4-ona;
- 5⁵-(3,3-difluoroazetidina-1-ilo)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodécafan-4-ona;
- 5⁵-(3,3-Difluoropirrolidin-1-ilo)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodécafan-4-ona;
- 5⁵-(3,3-Difluoropiperidina-1-ilo)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodécafan-4-ona;
- 5⁵-(4,4-Difluoropiperidina-1-ilo)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodécafan-4-ona;
- 5⁵-(4-etilpiperazina-1-ilo)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodécafan-4-ona;
- 5⁵-(2,5-Dihidrofurano-3-ilo)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodécafan-4-ona;
- rac-5⁵-(tetrahidrofurano-3-ilo)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodécafan-4-ona;
- 5⁵-(3,6-Dihidro-2H-pirano-4-ilo)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodécafan-4-ona;
- 5⁵-(Tetrahidro-2H-pirano-4-ilo)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodécafan-4-ona;
- 5⁵-Metil-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodécafan-4-ona;
- 5⁵-Vinilo-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodécafan-4-ona;
- 4-Oxo-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodécafano-5⁵-carbonitrilo;
- 5⁵-(4-Metil-1H-imidazol-1-ilo)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodécafan-4-ona;
- 5⁵-(4-Ciclopropilo-1H-imidazol-1-ilo)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodécafan-4-ona;
- 5⁵-(1-Metil-1H-pirazol-5-ilo)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodécafan-4-ona;
- 5⁵-(1-Metil-1H-pirazol-4-ilo)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodécafan-4-ona;
- 5⁵-(piridin-2-ilo)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodécafan-4-ona;
- 5⁵-(piridina-3-ilo)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodécafan-4-ona;
- 5⁵-(piridina-4-ilo)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodécafan-4-ona;
- 5⁵-(Metilsulfonilo)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodécafan-4-ona;
- 5⁵-(1-Metil-1H-imidazol-5-ilo)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodécafan-4-ona;
- 5⁵-(1-Metil-1H-1,2,3-triazol-4-ilo)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodécafan-4-ona;
- 5⁵-(pirrolidina-1-carbonilo)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodécafan-4-ona;
- 5⁵-(1,3-Dimetil-1H-pirazol-4-ilo)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodécafan-4-ona;
- 5⁵-(1,3,5-Trimetil-1H-pirazol-4-ilo)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodécafan-4-ona;
- 5⁵-(1,3-Dimetil-1H-pirazol-5-ilo)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodécafan-4-ona;
- 5⁵-(1-Ciclobutilo-1H-pirazol-4-ilo)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodécafan-4-ona;
- 5⁵-(1-Isopropilo-1H-pirazol-4-ilo)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodécafan-4-ona;

- 5⁵-(1,5-Dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecavan-4-ona;
5⁵-(1-(oxetano-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecavan-4-ona;
5⁵-(1-(2-(Dimetilamino)etilo)-1*H*-pirazol-4-il)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecavan-4-ona;
5⁵-(5-Metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*α*]pirazina-3-il)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecavan-4-ona;
5⁵-(1*H*-Imidazol-1-il)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecavan-4-ona;
5⁵-(4,5-Dimetil-1*H*-imidazol-1-il)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecavan-4-ona;
5⁵-(2-Metil-1*H*-imidazol-1-il)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecavan-4-ona;
5⁵-(1*H*-Pirazol-1-il)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecavan-4-ona;
5⁵-(3-Metil-1*H*-pirazol-1-il)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecavan-4-ona;
5⁵-(5-Metil-1*H*-pirazol-1-il)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecavan-4-ona;
5⁵-(3,5-Dimetil-1*H*-pirazol-1-il)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecavan-4-ona;
5⁵-(Aminometil)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecavan-4-ona;
5⁵-(Dimetilamino)metilo)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecavan-4-ona;
5⁵-(2-Hidroxiopropano-2-il)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecavan-4-ona;
5⁵-(2-metoxipropano-2-il)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecavan-4-ona;
2-Metil-2-(4-oxo-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecavan-5-il)propanonitrilo;
5⁴-Fluoro-5⁵-(piridina-4-il)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecavan-4-ona;
5⁴-Fluoro-5⁵-(2-(trifluorometil)piridina-4-il)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecavan-4-ona;
5⁴-Fluoro-5⁵-(2-metilpiridina-4-il)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecavan-4-ona;
5⁴-Fluoro-5⁵-(2-fluoropiridina-4-il)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecavan-4-ona;
5⁵-(2-ciclopropilpiridina-4-il)-5⁴-fluoro-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecavan-4-ona;
5⁴-Fluoro-5⁵-(6-metilpiridina-3-il)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecavan-4-ona;
5⁴-Fluoro-5⁵-(5-(trifluorometil)piridina-3-il)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecavan-4-ona;
5⁵-(6-Ciclopropilpiridina-3-il)-5⁴-fluoro-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecavan-4-ona;
5⁴-Fluoro-5⁵-(pirimidina-5-il)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecavan-4-ona;
5⁴-Fluoro-5⁵-(piridazina-4-il)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecavan-4-ona;
5⁵-(1,5-Dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-5⁴-fluoro-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecavan-4-ona;
5⁴-Fluoro-5⁵-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecavan-4-ona;
5⁵-(1-(2-(Dimetilamino)etilo)-1*H*-pirazol-4-il)-5⁴-fluoro-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecavan-4-ona;
5⁴-Fluoro-5⁵-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*α*]pirazina-3-il)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecavan-4-ona;
5⁴-Fluoro-5⁵-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecavan-4-ona;
5⁵-(3,6-Dihidro-2*H*-pirano-4-il)-5⁴-fluoro-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecavan-4-ona;
5⁴-Fluoro-5⁵-(tetrahidro-2*H*-pirano-4-il)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecavan-4-ona;
5⁴-Fluoro-5⁵-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina-4-il)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecavan-4-ona;
5⁴-Fluoro-5⁵-(1-metilpiperidina-4-il)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecavan-4-ona;
5⁴-Fluoro-5⁵-morfolino-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecavan-4-ona;
5⁵-(6-Oxa-3-azabicio[3.1.1]heptano-3-il)-5⁴-fluoro-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecavan-4-ona;
5⁴-Fluoro-5⁵-(4-metilpiperazina-1-il)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecavan-4-ona;
5⁴-Fluoro-4-oxo-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecavan-5-carbonitrilo;
5⁴-Fluoro-5⁵-(2-metoxietoxi)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecavan-4-ona;
5⁵-(2-(Dimetilamino)etoxi)-5⁴-fluoro-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecavan-4-ona;
5⁵-(1-(2-(Dimetilamino)etilo)-1*H*-pirazol-4-il)-5⁴-(trifluorometil)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecavan-4-ona;
5⁴-(1-Metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina-4-il)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecavan-4-ona;
5⁴-(1-Metilpiperidina-4-il)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecavan-4-ona;

- 5⁴-Morfolino-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodecafan-4-ona;
 5⁴-(4-metilpiperazina-1-il)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodecafan-4-ona;
 (S)-5⁴-(2,4-Dimetilpiperazina-1-il)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodecafan-4-ona;
 5 (R)-5⁴-(2,4-Dimetilpiperazina-1-il)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodecafan-4-ona;
 5⁴-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodecafan-4-ona;
 5⁵-Fluoro-5⁴-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina-4-il)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodecafan-4-ona;
 10 5⁵-Fluoro-5⁴-(1-metilpiperidina-4-il)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodecafan-4-ona;
 5⁵-Fluoro-5⁴-morfolino-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodecafan-4-ona;
 5⁵-Fluoro-5⁴-((2-metoxietil)amino)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodecafan-4-ona;
 15 (R)-8-Metil-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodecafan-4-ona;
 (S)-8-Metil-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodecafan-4-ona;
 (S)-10-Metil-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodecafan-4-ona;
 (R)-10-Metil-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodecafan-4-ona;
 (S)-10-Metil-5⁵-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodecafan-4-ona;
 20 (R)-10-Metil-5⁵-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodecafan-4-ona;
 (S)-10-Metil-5⁵-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodecafan-4-ona;
 25 (R)-10-Metil-5⁵-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodecafan-4-ona;
 (S)-5⁴-Fluoro-10-metil-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodecafan-4-ona;
 (R)-5⁴-Fluoro-10-metil-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodecafan-4-ona;
 (S)-5⁵-Fluoro-10-metil-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodecafan-4-ona;
 30 (R)-5⁵-Fluoro-10-metil-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodecafan-4-ona;
 (S)-5⁵-Bromo-5⁴-fluoro-10-metil-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodecafan-4-ona;
 (R)-5⁵-Bromo-5⁴-fluoro-10-metil-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodecafan-4-ona;
 (S)-5⁴-Fluoro-10-metilo-5⁵-morfolino-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodecafan-4-ona;
 35 (10S)-5⁵-(6-Oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptano-3-il)-5⁴-fluoro-10-metil-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodecafan-4-ona;
 (S)-5⁴-Fluoro-10-metilo-5⁵-(4-metilpiperazina-1-il)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodecafan-4-ona;
 (S)-5⁴-Fluoro-10-metilo-5⁵-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina-4-il)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodecafan-4-ona;
 40 (S)-5⁴-Fluoro-10-metilo-5⁵-(1-metilpiperidina-4-il)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodecafan-4-ona;
 (S)-5⁵-(3,6-Dihidro-2H-pirano-4-ilo)-5⁴-fluoro-10-metil-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodecafan-4-ona;
 45 (S)-5⁴-Fluoro-5⁵-(3-fluoropiridina-4-il)-10-metil-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodecafan-4-ona;
 (S)-5⁴-Fluoro-10-metilo-5⁵-(pirimidina-5-il)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodecafan-4-ona;
 (S)-5⁴-Fluoro-10-metilo-5⁵-(5-(trifluorometil)piridina-3-il)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodecafan-4-ona;
 50 (S)-5⁴-Fluoro-10-metilo-5⁵-(piridina-4-ilo)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodecafan-4-ona;
 (S)-5⁴-Fluoro-10-metilo-5⁵-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodecafan-4-ona;
 55 (S)-5⁴-Fluoro-10-metilo-5⁵-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodecafan-4-ona;
 (S)-5⁵-(1-(2-(Dimetilamino)etilo)-1H-pirazol-4-il)-5⁴-fluoro-10-metil-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodecafan-4-ona;
 (S)-5⁴-Fluoro-5⁵-(2-metoxietoxi)-10-metil-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodecafan-4-ona;
 60 (S)-5⁵-(2-(Dimetilamino)etoxi)-5⁴-fluoro-10-metil-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodecafan-4-ona;
 (S)-5⁴-Fluoro-10-metilo-4-oxo-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodecafano-5⁵-carbonitrilo;
 65 (S)-5⁵-Bromo-10-metilo-5⁴-(metilsulfonio1)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodecafan-4-ona;

- (S)-5⁴-Bromo-10-metil-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecapan-4-ona;
 (R)-5⁴-Bromo-10-metil-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecapan-4-ona;
 (S)-10-Metil-5⁴-(4-metilpiperazina-1-il)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecapan-4-ona;
 5 (R)-10-Metil-5⁴-(4-metilpiperazina-1-il)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecapan-4-ona;
 (S)-5⁵-Bromo-5⁴-fluoro-9-metil-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecapan-4-ona;
 (R)-5⁵-Bromo-5⁴-fluoro-9-metil-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecapan-4-ona;
 10 (S)-5⁴-Fluoro-9-metilo-5⁵-morfolino-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecapan-4-ona;
 (S)-5⁴-Fluoro-5⁵-(2-fluoropiridina-3-il)-9-metil-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecapan-4-ona;
 15 (S)-5⁴-Fluoro-5⁵-(6-fluoropiridina-3-il)-9-metil-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecapan-4-ona;
 (S)-5⁵-(1-(2-(Dimetilamino)etilo)-1H-pirazol-4-il)-5⁴-fluoro-9-metil-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecapan-4-ona;
 20 (S)-5⁴-Fluoro-9-metilo-5⁵-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5- α]pirazina-3-il)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecapan-4-ona;
 (R)-5⁴-Fluoro-9-metil-5⁵-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5- α]pirazina-3-il)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecapan-4-ona;
 (S)-5⁴-Fluoro-9-metilo-5⁵-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecapan-4-ona;
 25 (S)-5⁴-Fluoro-9-metilo-5⁵-(3-metiloxetano-3-il)etnilo)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecapan-4-ona;
 (S)-5⁴-Fluoro-5⁵-(2-metoxietoxi)-9-metil-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecapan-4-ona;
 30 (S)-5⁵-Bromo-7-metil-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecapan-4-ona;
 (R)-5⁵-Bromo-7-metil-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecapan-4-ona;
 (S)-7-Metil-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecapan-4-ona;
 (R)-7-Metil-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecapan-4-ona;
 (S)-7-Metil-5⁵-(4-metilpiperazina-1-il)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecapan-4-ona;
 35 (R)-7-Metil-5⁵-(4-metilpiperazina-1-il)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecapan-4-ona;
 (S)-7-Metil-5⁵-morfolino-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecapan-4-ona;
 (R)-7-Metil-5⁵-morfolino-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecapan-4-ona;
 40 (S)-7-Metil-5⁵-(piridina-4-ilo)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecapan-4-ona;
 (R)-7-Metil-5⁵-(piridina-4-ilo)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecapan-4-ona;
 (S)-5⁵-(1-(2-(Dimetilamino)etilo)-1H-pirazol-4-il)-7-metil-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecapan-4-ona;
 (R)-5⁵-(1-(2-(Dimetilamino)etilo)-1H-pirazol-4-il)-7-metil-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecapan-4-ona;
 45 (S)-7-Metil-5⁵-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecapan-4-ona;
 (R)-7-Metil-5⁵-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecapan-4-ona;
 50 (S)-7-Metil-4-oxo-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecapan-5⁵-carbonitrilo;
 (R)-7-Metil-4-oxo-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecapan-5⁵-carbonitrilo;
 5⁵-Bromo-3-metil-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecapan-4-ona;
 5⁴-(Trifluorometilo)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecapan-4-ona;
 (E)-5⁴-(Trifluorometilo)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecapan-8-en-4-ona;
 (Z)-5⁴-(Trifluorometilo)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecapan-8-en-4-ona;
 55 5⁴-Fluoro-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecapan-4-ona;
 (E)-5⁴-Fluoro-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecapan-8-en-4-ona;
 (E)-5⁵-Fluoro-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecapan-8-en-4-ona;
 (Z)-5⁵-Fluoro-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecapan-8-en-4-ona;
 5⁵-Fluoro-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecapan-4-ona;
 60 (Z)-5⁵-Bromo-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecapan-8-en-4-ona;
 (E)-5⁵-Bromo-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecapan-8-en-4-ona;
 (E)-5³-Bromo-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecapan-8-en-4-ona;
 (Z)-5³-Bromo-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecapan-8-en-4-ona;
 5³-Bromo-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecapan-4-ona;
 65 (E)-5³-(Trifluorometilo)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecapan-8-en-4-ona;
 (Z)-5³-(Trifluorometilo)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecapan-8-en-4-ona;

(E)-5⁵-Morfolino-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecafan-8-en-4-ona;
 (Z)-5⁵-morfolino-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecafan-8-en-4-ona;
 5⁵-Bromo-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecafan-4-ona;
 1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecafan-4-ona;
 5⁵-Morfolino-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecafan-4-ona;
 5⁵-(2-Oxa-6-azaespiro[3.3]heptano-6-ilo)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-
 bencenociclododecafan-4-ona;
 (E)-1⁴H-6-Oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecafan-9-en-4-ona;
 (Z)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecafan-9-en-4-ona;
 (E)-5⁵-Bromo-5⁴-fluoro-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecafan-9-en-4-ona;
 (Z)-5⁵-Bromo-5⁴-fluoro-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecafan-9-en-4-ona;
 (E)-5⁵-(1-(2-(Dimetilamino)etilo)-1H-pirazol-4-il)-5⁴-fluoro-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-
 bencenociclododecafan-9-en-4-ona;
 (Z)-5⁵-(1-(2-(Dimetilamino)etilo)-1H-pirazol-4-il)-5⁴-fluoro-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-
 bencenociclododecafan-9-en-4-ona;
 (Z)-5⁴-Flúor-5⁵-(piridina-4-ilo)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecafan-9-en-4-
 ona;
 (Z)-5⁴-Fluoro-5⁵-morfolino-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecafan-9-en-4-
 ona;
 (Z)-5⁴-Fluoro-5⁵-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5- α]pirazina-3-il)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-
 triazol-5(1,2)-bencenociclododecafan-9-en-4-ona;
 5⁵-Bromo-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclononafano-4-ona; y
 5⁵-Morfolino-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclononafano-4-ona;
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una decimonovena modalidad de la invención, la invención es cualquiera de los compuestos descritos en la sección de ejemplificación como un compuesto neutro o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Como se usa en la presente, cuando L se define como un C específico_{3,5}alquileo o C_{3,5}grupo alquenileno, el radical del lado izquierdo de L está conectado al grupo -O- de fórmula (I) o (II) y el radical del lado derecho de L está conectado al grupo triazol de fórmula (I) o (II). Por ejemplo, cuando L es -CH₂-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-, la CH₂- en el lado izquierdo está conectado el grupo -O- y el -CH(CH₃)- en el lado derecho está conectado al grupo triazol.

Como se usa en la presente descripción, el término "alquilo" se refiere a un resto de hidrocarburo ramificado o no ramificado completamente saturado. Preferentemente, el alquilo comprende de 1 a 6 átomos de carbono, o de 1 a 4 átomos de carbono. En algunas modalidades, un alquilo comprende de 6 a 20 átomos de carbono. Los ejemplos de alquilo representativos incluyen, entre otros, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo o n-hexilo.

"Alqueno" se refiere a un grupo hidrocarburo insaturado que puede ser lineal o ramificado y tiene al menos un doble enlace carbono-carbono. Se pueden preferir grupos alqueno con 2-6 átomos de carbono. El grupo alqueno puede contener 1, 2 o 3 dobles enlaces carbono-carbono, o más. Los ejemplos de grupos alqueno incluyen etenilo, n-propenilo, isopropenilo, n-but-2-enilo, n-hex-3-enilo y similares.

"Alquino" se refiere a un grupo hidrocarburo insaturado que puede ser lineal o ramificado y tiene al menos un triple enlace carbono-carbono. Se pueden preferir grupos alquino con 2-6 átomos de carbono. El grupo alquino puede contener 1, 2 o 3 triples enlaces carbono-carbono, o más. Los ejemplos de grupos alquino incluyen etinilo, n-propinilo, n-but-2-inilo, n-hex-3-inilo y similares.

El número de átomos de carbono en un grupo se especifica en la presente descripción mediante el prefijo "C_{x-xx}", en donde x y xx son números enteros. Por ejemplo, "C₁₋₄alquilo" es un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono.

"Halógeno" o "halo" puede ser flúor, cloro, bromo o yodo.

Como se usa en la presente descripción, el término "heterociclilo" se refiere a un sistema de anillo saturado o insaturado, monocíclico o bicíclico (por ejemplo, sistemas de anillos con puente o espiro) que tiene de 3 a 10 miembros del anillo, o en particular de 3 a 8 anillos. miembros, 3- a 7- miembros del anillo, 3- a 6- miembros del anillo o 5- a 7- miembros del anillo o 4- a 7- miembros del anillo, al menos uno de los cuales es un heteroátomo, y hasta 4 (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4) de los cuales pueden ser heteroátomos, en donde los heteroátomos se seleccionan independientemente de O, S y N, y en los que C puede oxidarse (por ejemplo, C(O)), N puede oxidarse (por ejemplo, N(O)) o cuaternizado, y S puede oxidarse opcionalmente a sulfóxido y sulfona. Los anillos heterocíclicos insaturados incluyen anillos heteroarilo. Como se usa en la presente descripción, el término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillo monocíclico aromático de 5 o 6 miembros, que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de O, S y N, y en donde el N se puede oxidar (por ejemplo, N(O)) o cuaternizado, y S puede oxidarse opcionalmente a sulfóxido y sulfona. En una modalidad, un heterociclilo es un anillo monocíclico saturado

de 3 a 7 miembros o un anillo monocíclico saturado de 3 a 6 miembros o un anillo monocíclico saturado de 5 a 7 miembros o un anillo monocíclico saturado de 4 a 7 miembros. En una modalidad, un heterociclilo es un anillo monocíclico de 3 a 7 miembros o un monocíclico de 3 a 6 miembros o un anillo monocíclico de 5 a 7 miembros. En otra modalidad, un heterociclilo es un anillo bicíclico de 6 o 7 miembros. En otra modalidad más, un heterociclilo es un anillo no aromático monocíclico de 4 a 7 miembros. En otra modalidad, un heterociclilo es un anillo bicíclico con puente o espiro de 6 a 8 miembros. El grupo heterociclilo puede estar unido a un heteroátomo o un átomo de carbono. Los ejemplos de heterociclos incluyen, entre otros, aziridinilo, oxiranilo, tiiranilo, oxaziridinilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tiolanilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, dioxolanilo, pipexridinilolanilo, tetrahidropiranilo, tianilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dioxanilo, ditianilo, trioxanilo, tritiano, azepanilo, oxepanilo, tiepanilo, dihidrofuranilo, imidazolinilo, dihidropiranilo y anillos heteroarilo que incluyen azetilo, tietilo, pirrolilo, furanilo, tiofenilo (o tienilo), imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, furacnilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, ditiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridinilo, piranilo, tiopiranilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxazinilo, tiazinilo, dioxinilo, ditiinilo, oxatilanilo, tetrazinil, triazinilo, oxepinil, tiepinil, diazepinil y tiazepinil y similares.

En una modalidad, un heterociclilo es un heterociclilo monocíclico de 4 a 7 miembros. Los ejemplos de sistemas de anillos heterocíclicos monocíclicos de 4 a 7 miembros incluyen, entre otros, azetidino, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tiolanilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, dioxolanilo, ditiolanilo, oxatolanilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tianilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dioxanilo, ditianilo, azepanilo, oxepanilo, tiepanilo, dihidrofuranilo, imidazolinilo, dihidropiranilo, pirrolilo, furanilo, tiofenilo (o tienilo), imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, furacnilo, tioadiazolilo, ditiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridinilo, piranilo, tiopiranilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxazinilo, tiazinilo, dioxinilo, ditiinilo, oxatilanilo, triazinilo, tetrazinilo, azepinilo, oxepinilo, tiepinilo, diazepinilo y tiazepinilo.

Como se usa en la presente descripción, un "heterociclilo no aromático monocíclico de 4 a 7 miembros" es un heterociclilo monocíclico que tiene de 4 a 7 miembros en el anillo y está saturado o parcialmente insaturado (es decir, no aromático). Los ejemplos de heterociclos no aromáticos monocíclicos de 4 a 7 miembros incluyen, entre otros, azetidino, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tiolanilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, dioxolanilo, ditiolanilo, oxatolanilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tianilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dioxanilo, ditianilo, azepanilo, oxepanilo, tiepanilo, dihidrofuranilo, imidazolinilo, dihidropiranilo, pirrolilo, furanilo, tiofenilo (o tienilo), imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, furacnilo, tioadiazolilo, ditiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridinilo, piranilo, tiopiranilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxazinilo, tiazinilo, dioxinilo, ditiinilo, oxatilanilo, triazinilo, tetrazinilo, azepinilo, oxepinilo, tiepinilo, diazepinilo y tiazepinilo.

Como se usa en la presente descripción, "espiro de 6 a 8 miembros o heterociclilo bicíclico con puente" se refiere a un anillo de heterociclilo bicíclico que es un sistema de anillo con puente o espiro que tiene un total de 6 a 8 miembros de anillo. Los ejemplos de sistemas de anillo heterocíclico bicíclico con puente o espiro de 6 a 8 miembros incluyen, entre otros, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabicyclo[3.1.1]heptanilo, 2-azaespiro[3.3]heptanilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptanilo, 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octanilo, 6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptanilo, 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octanilo, 3-oxa-6-azabicyclo[3.1.1]heptanilo y 5-azaespiro[2.3]hexanilo.

El término "sistema de anillos con puente", como se usa en la presente descripción, es un sistema de anillos que tiene un anillo de carbociclilo o heterociclilo en donde dos átomos no adyacentes del anillo están conectados (puenteados) por uno o más (preferiblemente de uno a tres) átomos seleccionados de C, N, O o S. Un sistema de anillo con puente puede tener de 6 a 8 miembros de anillo.

El término "sistema de anillos espiro", como se usa en la presente, es un sistema de anillos que tiene dos anillos, cada uno de los cuales se selecciona independientemente de un carbociclilo o un heterociclilo, en donde las dos estructuras de anillo tienen un átomo de anillo en común. Los sistemas de anillo Espiro tienen de 5 a 8 miembros de anillo.

Como se usa en la presente descripción, el término "heterociclilo que contiene N" o "heteroarilo que contiene N" se refiere a un heterociclilo o un heteroarilo que contiene al menos un N como átomo del anillo. El grupo heterociclilo que contiene N o el grupo heteroarilo que contiene N puede estar unido a un átomo de N o de carbono. Un "heterociclilo no aromático monocíclico de 4 a 7 miembros" es un heterociclilo que contiene N, saturado o parcialmente insaturado, que es monocíclico. Los ejemplos de heterociclilo no aromático monocíclico de 4 a 7 miembros incluyen azetidino, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, azepanilo e imidazolinilo. Un "heteroarilo que contiene N de 5 a 6 miembros" es un heteroarilo que contiene N que contiene 5 o 6 miembros en el anillo. Ejemplos de heteroarilo que contiene N de 5 a 6 miembros incluyen imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, tetrazinilo y similares.

Como se usa en la presente, el término "carbociclilo" se refiere a grupos hidrocarbonados monocíclicos o bicíclicos saturados o insaturados de 3-7 átomos de carbono, 3-6 o 5-7 átomos de carbono. El término "carbociclilo" abarca grupos cicloalquilo y grupos aromáticos. El término "cicloalquilo" se refiere a grupos hidrocarbonados monocíclicos o bicíclicos o espiro completamente saturados de 3 a 7 átomos de carbono, 3 a 6 átomos de carbono o 5 a 7 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos carbociclilo monocíclicos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo,

ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclobutadienilo, ciclopentadienilo, ciclohexadienilo, cicloheptadienilo, fenilo y cicloheptatrienilo. Los grupos ilustrativos de carbociclilo bíclicos incluyen biciclo[2.1.1]hexilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[2.2.1]heptenilo, triciclo[2.2.1.0^{2,6}]heptanilo, 6,6-dimetilbiciclo[3.1.1]heptilo o 2,6,6-trimetilbiciclo[3.1.1]heptilo, espiro[2.2]pentanilo y espiro[3.3]heptanilo.

En los casos en los que un compuesto proporcionado en la presente descripción sea suficientemente básico o ácido para formar sales ácidas o básicas estables y no tóxicas, puede ser apropiada la preparación y administración de los compuestos como sales farmacéuticamente aceptables. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables son las sales de adición de ácidos orgánicos formadas con ácidos que forman un anión fisiológicamente aceptable, por ejemplo, tosilato, metanosulfonato, acetato, citrato, malonato, tartrato, succinato, benzoato, ascorbato, α -cetoglutarato o α -glicerofosfato. También se pueden formar sales inorgánicas, incluidas sales de clorhidrato, sulfato, nitrato, bicarbonato y carbonato.

Las sales farmacéuticamente aceptables se pueden obtener mediante el uso de procedimientos estándar bien conocidos en la técnica, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto suficientemente básico, como una amina, con un ácido adecuado que proporciona un anión fisiológicamente aceptable. También se pueden preparar sales de metales alcalinos (por ejemplo, sodio, potasio o litio) o de metales alcalino térreos (por ejemplo, calcio) de ácidos carboxílicos.

Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables se pueden preparar a partir de bases inorgánicas y orgánicas. Las sales de bases inorgánicas pueden incluir, entre otras, sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio o magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas pueden incluir, entre otras, sales de aminas primarias, secundarias o terciarias, tales como alquilaminas, dialquilaminas, trialkilaminas, alquilaminas sustituidas, di(alquilo sustituido) aminas, tri(alquilo sustituido) aminas, alquenil aminas, dialquenil aminas, trialkenil aminas, alquenil aminas sustituidas, di(alquenil sustituidas) aminas, tri(alquenil sustituidas) aminas, cicloalquil aminas, di(cicloalquil) aminas, tri(cicloalquil) aminas, cicloalquil aminas sustituidas, cicloalquilo di-sustituido amina, cicloalquilaminas trisustituidas, cicloalquenilaminas, di(cicloalquenil)aminas, tri(cicloalquenil)aminas, cicloalquenilaminas sustituidas, cicloalquenilamina disustituida, cicloalquenilaminas trisustituidas, arilaminas, diarilaminas, triarilaminas, heteroarilaminas, diheteroarilaminas, triheteroarilaminas, heterocicloalquilaminas, diheterocicloalquilaminas, triheterocicloalquilaminas o mezclas de di y triaminas en las que al menos dos de los sustituyentes en la amina puede ser diferente y puede ser alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo y similares. También se incluyen aminas en las que los dos o tres sustituyentes, junto con el nitrógeno amínico, forman un grupo heterocicloalquilo o heteroarilo. Los ejemplos de aminas no limitativos pueden incluir isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, tri(isopropil)amina, tri(n-propil)amina, etanolamina, 2-dimetilaminoetanol, trimetilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, glucosamina, N-alkilglucaminas, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, morfolina o N-etilpiperidina y similares. Pueden ser útiles otros derivados de ácidos carboxílicos, por ejemplo, amidas de ácidos carboxílicos, incluidas carboxamidas, alquil carboxamidas inferiores o dialquilcarboxamidas, y similares.

Los compuestos o sus sales farmacéuticamente aceptables, como se describe en la presente descripción, pueden contener uno o más centros asimétricos en la molécula. De acuerdo con la presente descripción, cualquier estructura que no designe la estereoquímica debe entenderse como que abarca todos los diversos estereoisómeros (por ejemplo, diastereómeros y enantiómeros) en forma pura o sustancialmente pura, así como también sus mezclas (como una mezcla racémica, o una mezcla enantioméricamente enriquecida). Es bien conocido en la técnica cómo preparar dichas formas ópticamente activas (por ejemplo, resolución de la forma racémica mediante técnicas de recristalización, síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos, mediante el uso de síntesis quiral o separación cromatográfica mediante el uso de una fase estacionaria quiral). Cuando un enantiómero particular de un compuesto usado en los métodos descritos se representa por nombre o estructura, la pureza estereoquímica de los compuestos es de al menos 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 97 %, 99 %, 99,5 % o 99,9 %. Pureza estereoquímica significa el por ciento en peso del estereoisómero deseado con relación al peso combinado de todos los estereoisómeros.

Los compuestos descritos pueden existir en formas tautoméricas y se contemplan mezclas y tautómeros individuales separados. Además, algunos compuestos pueden exhibir polimorfismo.

En una modalidad, los compuestos de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo incluyen deuterio.

Otra modalidad es una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto descrito en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos, o sus sales farmacéuticamente aceptables, descritos en la presente descripción pueden usarse para disminuir la actividad de ASK1 o para afectar de cualquier otra manera las propiedades y/o el comportamiento

de ASK1, por ejemplo, estabilidad, fosforilación, actividad cinasa, interacciones con otras proteínas, etc.

Una modalidad de la invención incluye un método para tratar un trastorno que responde a la inhibición de ASK1 en un sujeto que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad efectiva de al menos un compuesto descrito en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los estudios han demostrado que ASK1 está involucrado en los mecanismos de enfermedades relacionadas con el estrés de ROS o ER, lo que sugiere su función terapéutica en diversas enfermedades humanas. La acumulación de proteínas mal plegadas en el retículo endoplásmico induce estrés del RE, lo que conduce a la alteración de la función del RE. La respuesta proteica desplegada (UPR) es el sistema de control de calidad de ER para restaurar la función. La señalización de la apoptosis se induce con el estrés prolongado del RE o el mal funcionamiento de la UPR. El papel de la activación de ASK1 en la enfermedad neurodegenerativa implica tanto mecanismos de estrés oxidativo como de ER.

En una modalidad, los trastornos que responden a la inhibición de ASK1 incluyen, entre otros, trastornos neurodegenerativos, enfermedades cardiovasculares, trastornos metabólicos (por ejemplo, diabetes), enfermedades inflamatorias, daño posterior a la isquemia, trastornos autoinmunitarios, trastornos óseos destructivos, enfermedades poliglutinámicas, glutamato neurotoxicidad, dolor, lesión cerebral traumática, accidente cerebrovascular hemorrágico, isquemia, hipoxia aguda, fibrosis del riñón (fibrosis renal), lesión renal (Terada y otros, *Biochem Biophys Res Commun.* 2007, 364(4), 1043-92007), enfermedad renal diabética/nefropatía diabética, esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), hipertensión arterial pulmonar (HAP), neuritis óptica, enfermedades hepáticas, enfermedades respiratorias (enfermedad pulmonar obstructiva crónica EPOC, lesión pulmonar), lesión cardíaca por reperfusión (Gerczuk PZ y otros, *J Cardiovasc Pharmacol.* 2012, 60(3), 276-82.), hipertrofia cardíaca, fibrosis cardíaca (Yamaguchi y otros, *J Clin Invest.* 2004, 114(7), 937-43.), trastornos metabólicos energéticos, cánceres (como cáncer de hígado, cáncer gástrico (Hayakawa y otros, *Proc Natl Acad Sci US A.* 2011, 108(2), 780-5) e infección (por ejemplo, sepsis).

En una modalidad, la invención proporciona un método para tratar una enfermedad neurodegenerativa. En una modalidad, las enfermedades neurodegenerativas incluyen, pero no se limitan a, enfermedad de Alzheimer, esclerosis del hipocampo, demencia frontotemporal (FTD), degeneración lobar frontotemporal (FTLD), enfermedad de Huntington, degeneración corticobasal, esclerosis lateral amiotrófica, atrofia muscular espinal, neurona motora miositis por cuerpos de inclusión, enfermedad de Parkinson, demencia con cuerpos de Lewy, enfermedad de cuerpos de Lewy, atrofia multisistémica, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Pick, enfermedades priónicas, lesión cerebral traumática, accidente cerebrovascular isquémico y hemorrágico, isquemia cerebral, hipoxia y neurotoxicidad por glutamato. En particular, la enfermedad neurodegenerativa se selecciona de la enfermedad de Alzheimer (AD), la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington y la esclerosis lateral amiotrófica (ALS).

La ELA es una enfermedad neurodegenerativa progresiva que afecta las células nerviosas del cerebro y la médula espinal. La degeneración progresiva de las neuronas motoras en la ELA eventualmente conduce a su muerte. Cuando mueren las neuronas motoras, se pierde la capacidad del cerebro para iniciar y controlar el movimiento muscular. Con la acción de los músculos voluntarios progresivamente afectada, las personas pueden perder la capacidad de hablar, comer, moverse y respirar. Los pacientes en las últimas etapas de la enfermedad pueden quedar totalmente paralizados.

Los estudios *in vitro* muestran que se requiere ASK1 para la muerte inducida por el receptor Fas de las neuronas motoras primarias de ratón, y las neuronas motoras mutSOD1 demuestran una mayor susceptibilidad (Raoul y otros, *Neuron.* 2002, 35(6), 1067-83). La proteína SOD1 mutante provoca la muerte de las neuronas motoras mediante la activación de ASK1. La activación de la vía ASK1 aumenta en las neuronas motoras mutSOD1 y se activa de manera temprana en la progresión de la enfermedad del ratón SOD1 (Wengenack y otros, *Brain Res.* 2004, 1027(1-2), 73-86; Holsek y otros, *Brain Res.* 2005, 1045(1-2), 185-98). En las células, ASK1 media la señalización citotóxica en las células que expresan mutSOD1, y el efecto protector de las vías de supervivencia en las neuronas motoras mutSOD1 implica la inhibición de ASK1. Pevani y otros, *Mol Neurobiol.* 2014, 49(1):136-48).

En estudios de ratones transgénicos, tanto la eliminación genética (Nishitoh y otros, *Genes y Dev* 2008, 22(11), 1451-64) y la inhibición farmacológica de ASK1 (Fujisawa y otros, *Hum. Mol. Genet.* 2016, 25(2), 245-53) ha demostrado una pérdida reducida de neuronas motoras y una vida útil aumentada/extendida, así como también una neuroinflamación reducida en el modelo de ratón transgénico SOD1_G93A de ELA.

La enfermedad de Parkinson es un trastorno del sistema nervioso que resulta de la pérdida de células en varias partes del cerebro, incluida una región llamada sustancia negra. Las células de la sustancia negra producen dopamina, un mensajero químico responsable de transmitir señales dentro del cerebro que permiten la coordinación del movimiento. La pérdida de dopamina hace que las neuronas se disparen sin un control normal, lo que hace que los pacientes sean menos capaces de dirigir o controlar su movimiento. La enfermedad de Parkinson es una de varias enfermedades clasificadas por los médicos como trastornos del movimiento.

En el modelo de pérdida de células dopaminérgicas del inhibidor del complejo mitocondrial 1 MPTP (1-metil-4-fenil-

1,2,3,6-tetrahidropiridina), los ratones deficientes en ASK1 muestran ser relativamente resistentes a las lesiones de MPTP. La toxicidad de las neuronas dopaminérgicas inducidas por MPTP y el deterioro motor también se atenúan en los ratones inactivados para ASK1, al igual que la neuroinflamación, lo que sugiere efectos protectores de la inhibición de ASK1. Lee y otros, Plos One 2012; 7(1), e29935). La abolición de la actividad ASK en otro modelo de MPTP también atenuó la pérdida de células dopaminérgicas (Karunakaran y otros, FASEB J. 2007, 21(9), 2226-36).

La acumulación de proteínas patógenas como la alfa-sinucleína, en las alfa-sinucleopatías, incluida la enfermedad de Parkinson, y su sobreexpresión y agregación en sistemas modelo se asocia con neuroinflamación y aumento del estrés oxidativo. Los ratones transgénicos para alfa sinucleína deficientes en ASK1 demuestran una función motora mejorada (Lee y otros, NeuroBiolAging 2015, 36(1), 519-26).

Además, en los modelos de 6-hidroxidopamina (6-OHDA, una toxina que causa la pérdida de células dopaminérgicas), la atenuación de la cascada de señalización de ASK1 proporciona protección contra la pérdida de neuronas dopaminérgicas (Hu y otros, J Neurosci. 2011, 31(1), 247-61)

AD es un tipo de demencia que causa problemas con la memoria, el pensamiento y el comportamiento. En la EA, las células cerebrales se degeneran y mueren, lo que provoca una disminución constante de la memoria y la función mental. La AD se caracteriza por un aumento de los niveles de amiloide: péptidos beta y tau hiperfosforilada que conducen a las patologías distintivas ABeta: placas de amiloide y ovillos de tau.

La activación de ASK1 puede estar asociada con AD. Las neuronas tratadas con péptidos ABeta tóxicos muestran una mayor toxicidad debido al estrés oxidativo (ROS). La exposición a los péptidos ABeta conduce a la activación de ASK1 (Wang y otros, J Mol Neurosci. 2015, 55(1), 227-32). ABeta: muerte neuronal inducida a través de La activación de ASK1 mediada por ROS es un mecanismo clave para la neurotoxicidad inducida por ABeta (Kadowaki y otros, Cell Death Differ. 2005, 12(1), 19-24). ASK1 también es necesario para la activación y apoptosis de JNK inducida por ROS.

La enfermedad de Huntington es una enfermedad hereditaria que provoca la degradación progresiva (degeneración) de las células nerviosas del cerebro. La enfermedad de Huntington tiene un amplio impacto en las capacidades funcionales de una persona y, por lo general, provoca trastornos del movimiento, del pensamiento (cognitivos) y psiquiátricos. Las mutaciones en el gen HTT causan la enfermedad de Huntington. El gen HTT proporciona instrucciones para producir una proteína llamada huntingtina. Aunque se desconoce la función de esta proteína, parece desempeñar un papel importante en las células nerviosas (neuronas) del cerebro.

La mutación HTT que causa la enfermedad de Huntington involucra un segmento de ADN conocido como repetición de trinucleótido CAG. Este segmento está formado por una serie de tres bloques de construcción de ADN (citocina, adenina y guanina) que aparecen varias veces seguidas en hilera. Normalmente, el segmento CAG se repite de 10 a 35 veces dentro del gen. En personas con enfermedad de Huntington, el segmento CAG se repite de 36 a más de 120 veces. Las personas con 36 a 39 repeticiones CAG pueden o no desarrollar los signos y síntomas de la enfermedad de Huntington, mientras que las personas con 40 o más repeticiones casi siempre desarrollan el trastorno. Durante la síntesis de proteínas, las repeticiones CAG expandidas se traducen en una serie de residuos de glutamina ininterrumpidos que forman lo que se conoce como tracto de poliglutamina ("polyQ"). Dichos tractos de poliglutamina pueden estar sujetos a una mayor agregación.

Los estudios han demostrado que ASK1 es esencial para la muerte celular neuronal inducida por estrés del retículo endoplasmático desencadenada por repeticiones de poliglutamina expandida. (Nishitoh y otros, Genes Dev. 2002, 16(11), 1345-55).

Otra modalidad de la invención incluye un método para tratar una enfermedad autoinmunitaria en un sujeto que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto descrito en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una modalidad, la enfermedad autoinmunitaria se selecciona de artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, diabetes, esclerosis sistémica, enfermedad de Grave, síndrome de Guillain-Barré, miastenia grave, psoriasis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, neuritis óptica y síndrome de Sjogren.

En una modalidad, la enfermedad autoinmunitaria es esclerosis múltiple (EM).

La esclerosis múltiple (EM) implica un proceso inmunitario en el que una respuesta anormal del sistema inmunitario del cuerpo se dirige contra el sistema nervioso central (SNC), que está formado por el cerebro, la médula espinal y los nervios ópticos. El sistema inmunitario ataca a la mielina, que rodea y aísla las fibras nerviosas. Cuando la mielina se daña, se forma tejido cicatricial (esclerosis) que da nombre a la enfermedad. El 20 % de los pacientes con EM presentan inicialmente neuritis óptica, y entre el 30 y el 70 % de los pacientes con EM desarrollan neuritis óptica durante el curso de la enfermedad (pérdida de agudeza visual, que puede provocar neuromielitis óptica grave e irreversible). La neuritis óptica es la inflamación del nervio óptico, que es la forma más común de neuropatía óptica.

En modelos experimentales de encefalomiелitis autoinmunitaria (EAE) de inflamación, desmielinización y degeneración axonal, la gravedad de la EAE se reduce en ratonas con deficiencia de ASK1, así como también en ratonas tratados con inhibidores de ASK1. Los inhibidores de ASK1 suprimieron la inflamación inducida por EAE tanto en la médula espinal como en los nervios ópticos, lo que sugiere que la vía TLR-ASK1-p38 puede servir como un objetivo terapéutico para los trastornos desmielinizantes relacionados con el sistema inmunológico (Guo y otros, EMBOMol. Med. 2 (2010) 504-515; Azuchi y otros, Neurosci Lett. 2017, 639, 82-87).

En una modalidad, la invención proporciona un método para tratar una enfermedad cardiovascular en un sujeto que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto descrito en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Las enfermedades cardiovasculares se refieren a enfermedades de la vasculatura cardiovascular (corazón y vasos sanguíneos) que surgen de uno o más de, por ejemplo, insuficiencia cardíaca (incluida la insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia cardíaca diastólica e insuficiencia cardíaca sistólica), insuficiencia cardíaca aguda, isquemia, isquemia recurrente, infarto de miocardio, arritmias, angina (incluyendo angina inducida por ejercicio, angina variante, angina estable, angina inestable), síndrome coronario agudo, diabetes, aterosclerosis y claudicación intermitente. Las enfermedades cardiovasculares también incluyen enfermedades asociadas con el mal funcionamiento de las válvulas cardíacas que no permiten que fluya una cantidad suficiente de sangre (como estenosis valvular, insuficiencia o regurgitación valvular, valvulopatía congénita, valvulopatía aórtica bicúspide o valvulopatía adquirida).

"Claudicación intermitente" significa el dolor asociado con la enfermedad arterial periférica. La "enfermedad arterial periférica" o PAD es un tipo de enfermedad vascular periférica oclusiva (PVD). PAD afecta las arterias fuera del corazón y el cerebro. El síntoma más común de la PAD es un calambre doloroso en las caderas, los muslos o las pantorrillas al caminar, subir escaleras o hacer ejercicio. El dolor se llama claudicación intermitente. Al enumerar el síntoma de claudicación intermitente, se pretende incluir tanto PAD como PVD.

La arritmia se refiere a cualquier frecuencia cardíaca anormal. La bradicardia se refiere a una frecuencia cardíaca anormalmente lenta, mientras que la taquicardia se refiere a una frecuencia cardíaca anormalmente rápida. Tal como se usa en la presente descripción, el tratamiento de la arritmia pretende incluir el tratamiento de las taquicardias supraventriculares, como la fibrilación auricular, el aleteo auricular, la taquicardia por re-entrada del nódulo AV, la taquicardia auricular y las taquicardias ventriculares (TV), incluida la taquicardia ventricular idiopática, la fibrilación ventricular, síndrome de pre-excitación y Torsade de Pointes (TdP).

En otra modalidad, la invención proporciona un método para tratar la isquemia en un sujeto que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto descrito en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La activación de ASK1 por especies reactivas de oxígeno (ROS) se ha relacionado con lesión vascular y muerte neuronal después de isquemia cerebral. Los estudios muestran que la inducción de la expresión de ASK1 promueve la muerte celular apoptótica después de la isquemia y el silenciamiento de la expresión de ASK1 reduce el infarto cerebral en el cerebro (Kim y otros, BrainRes. 2011, 1412, 73-78). Se ha demostrado que la inhibición de ASK1 ejerce efectos protectores en el edema cerebral inducido por isquemia (Song y otros, BrainRes. 2015, 1595, 143-155). También se ha demostrado que la prevención de la activación de ASK1 en un modelo de reperusión de isquemia cerebral ejerce neuroprotección (Liu y otros, Neuroscience. 2013, 229, 36-48). En un modelo de oclusión de la arteria cerebral media (MCA), la inhibición de ASK1 mostró una disminución de la muerte neuronal, así como también en modelos de lesión por hipoxia/reperusión (Cheon y otros, Front Cell Neurosci. 2016, 10, 213).

En una modalidad, la invención proporciona un método para tratar la lesión hepática en un sujeto que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto descrito en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La sobredosis de paracetamol (APAP) es la forma más común de daño hepático inducido por fármacos. La activación de JNK es una consecuencia del estrés oxidativo producido durante el metabolismo de APAP, lo que resulta en daño de hepatocitos con muerte celular necrótica y apoptótica. (Nakagawa y otros, Gastroenterology. 2008, 135(4), 1311-21). Se ha demostrado que los inhibidores de ASK1 protegen contra la lesión hepática inducida por APAP (Xie y otros, Toxicol Appl Pharmacol. 2015, 286(1), 1-9; He y otros, Asian Pac J Trop Med. 2016, 9(3), 283-7).

Como se usa en la presente, el término "sujeto" y "paciente" pueden usarse indistintamente y significa un mamífero que necesita tratamiento, por ejemplo, animales de compañía (por ejemplo, perros, gatos y similares), animales de granja (por ejemplo, vacas, cerdos, caballos, ovejas, cabras y similares) y animales de laboratorio (por ejemplo, ratas, ratonas, cobayos y similares). Típicamente, el sujeto es un ser humano que necesita tratamiento.

Como se usa en la presente descripción, el término "tratar" o "tratamiento" se refiere a la obtención del efecto farmacológico y/o fisiológico deseado. El efecto puede ser terapéutico, lo que incluye lograr, parcial o

sustancialmente, uno o más de los siguientes resultados: reducir parcial o totalmente la extensión de la enfermedad, trastorno o síndrome; mejorar o mejorar un síntoma o indicador clínico asociado con el trastorno; o retrasar, inhibir o disminuir la posibilidad de progresión de la enfermedad, trastorno o síndrome.

- 5 La dosis de un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, administrada a un sujeto puede ser de 10 µg a 500 mg.

La administración de un compuesto descrito en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un mamífero comprende cualquier método de administración adecuado. La administración de un compuesto descrito en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un mamífero incluye la administración de un compuesto descrito en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por vía tópica, enteral, parenteral, transdérmica, transmucosa, a través de inhalación, por vía intracisternal, epidural, intravaginal, intravenosa, intramuscular, subcutánea, intradérmica o intravítrea al mamífero. La administración de un compuesto descrito en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un mamífero también incluye la administración tópica, enteral, parenteral, transdérmica, transmucosa, por inhalación, intracisternal, epidural, intravaginal, intravenosa, intramuscular, subcutánea, intradérmica o intravítrea a un mamífero. un compuesto que se metaboliza dentro de o sobre una superficie del cuerpo del mamífero a un compuesto descrito en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 Por lo tanto, un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se describe en la presente descripción, puede administrarse sistémicamente, por ejemplo, por vía oral, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable tal como un diluyente inerte o un portador comestible asimilable. Pueden estar encerrados en cápsulas de gelatina de cubierta dura o suave, pueden comprimirse en tabletas o pueden incorporarse directamente con los alimentos de la dieta del paciente. Para la administración terapéutica oral, el compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable como se describe en la presente descripción puede combinarse con uno o más excipientes y usarse en forma de tabletas ingeribles, tabletas bucales, trociscos, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes u obleas, y similares. Tales composiciones y preparaciones deberían contener al menos alrededor de 0,1 % de compuesto activo. El porcentaje de las composiciones y preparaciones puede, por supuesto, variarse y puede convenientemente estar entre aproximadamente 2 a aproximadamente 60 % del peso de una forma de dosificación unitaria dada. La cantidad de compuesto activo en dichas composiciones terapéuticamente útiles puede ser de manera que se obtenga un nivel de dosificación efectiva.

Las tabletas, trociscos, píldoras, cápsulas y similares pueden incluir lo siguiente: aglutinantes tales como goma de tragacanto, acacia, almidón de maíz o gelatina; excipientes tales como fosfato dicálcico; un agente desintegrante tal como almidón de maíz, almidón de patata, ácido alginico y similares; un lubricante tal como estearato de magnesio; o un agente edulcorante tal como sacarosa, fructosa, lactosa o aspartamo o un agente aromatizante.

El compuesto activo también puede administrarse por vía intravenosa o intraperitoneal mediante infusión o inyección. Las soluciones del compuesto activo o sus sales pueden prepararse en agua, opcionalmente mezcladas con un tensioactivo no tóxico.

Las formas de dosificación farmacéutica ilustrativas para inyección o infusión pueden incluir soluciones o dispersiones acuosas estériles o polvos estériles que comprenden el ingrediente activo que se adaptan para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables o infusibles estériles. En todos los casos, la forma farmacéutica definitiva debe ser estéril, fluida y estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento.

Las soluciones inyectables estériles se pueden preparar incorporando el compuesto activo en la cantidad requerida en el solvente apropiado con varios de los otros ingredientes enumerados anteriormente, según se requiera, seguido de esterilización por filtro. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos de preparación preferidos pueden ser el secado al vacío y las técnicas de liofilización, que pueden producir un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente adicional deseado presente en la soluciones estériles filtradas previamente.

Los portadores sólidos ilustrativos pueden incluir sólidos finamente divididos tales como talco, arcilla, celulosa microcristalina, sílice, alúmina y similares. Los portadores líquidos útiles incluyen agua, alcoholes o glicoles o mezclas de agua-alcohol/glicol, en los que los compuestos o sus sales farmacéuticamente aceptables como se describe en la presente descripción pueden disolverse o dispersarse a niveles efectivos, opcionalmente con la ayuda de tensioactivos no tóxicos.

Las dosis útiles de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se describe en la presente descripción pueden determinarse comparando su actividad in vitro y su actividad in vivo en modelos animales. Los métodos para la extrapolación de dosificaciones efectivas en ratones y otros animales a humanos son conocidos en la técnica; por ejemplo, ver la patente de Estados Unidos. Núm. 4,938,949.

La cantidad de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se describe en la presente descripción, requerida para su uso en el tratamiento, puede variar no solo con la sal particular seleccionada sino

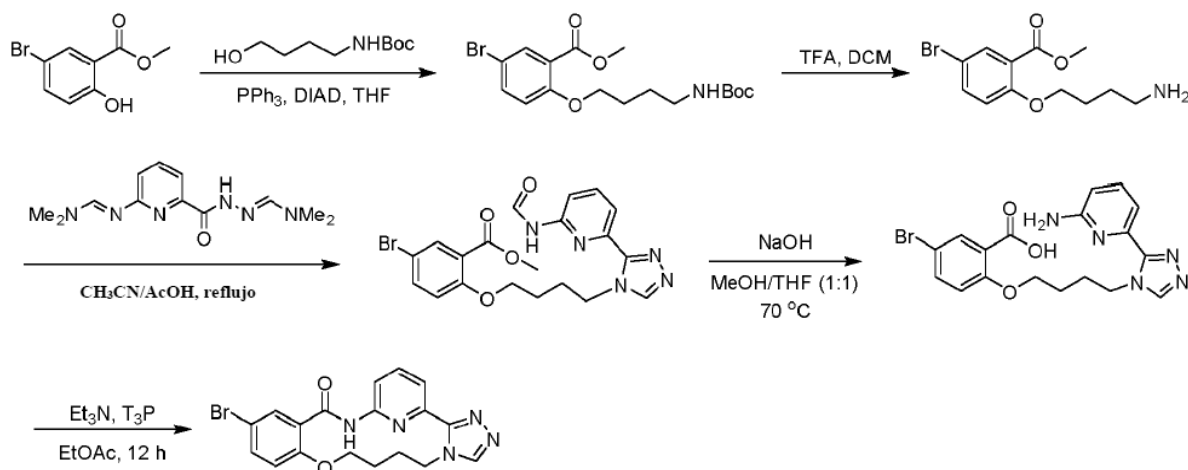
también con la vía de administración, la naturaleza de la afección que se trata y la edad y afección del paciente. paciente y puede ser, en última instancia, a discreción del médico o clínico tratante. En general, sin embargo, una dosis puede estar en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente de 10 mg/kg de peso corporal por día.

El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se describe en la presente descripción se puede administrar convenientemente en forma de dosificación unitaria; por ejemplo, que contiene de 0,01 a 10 mg, o de 0,05 a 1 mg, de ingrediente activo por forma de dosificación unitaria. En algunas modalidades, puede ser adecuada una dosis de 5 mg/kg o menos.

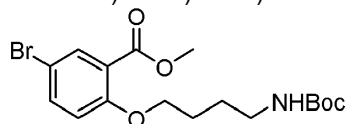
La dosis deseada puede presentarse convenientemente en una sola dosis o en dosis divididas administradas a intervalos apropiados.

El método divulgado puede incluir un kit que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se describe en la presente descripción y material instructivo que puede describir la administración de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se describe en la presente descripción o una composición que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se describe en la presente descripción para una celda o un sujeto. Esto debe interpretarse para incluir otras modalidades de kits que son conocidos para los expertos en la técnica, como un kit que comprende un solvente (como estéril) para disolver o suspender un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se describe en la presente descripción o una composición antes de administrar un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se describe en la presente descripción o una composición a una célula o a un sujeto. En algunas modalidades, el sujeto puede ser un ser humano.

Ejemplo 1: 5⁵-Bromo-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphan-4-ona

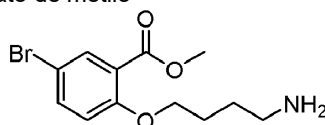


Etapa A. Metilo 5-bromo-2-(4-((*Tercio*-butoxicarbonil)amino)butoxi)benzoato



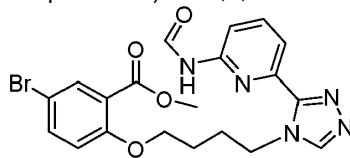
Una solución agitada de 5-bromo-2-hidroxibenzoato de metilo (100 g, 432,8 mmol) y *terc*-(4-hidroxibutil) carbamato de butilo (98,3 g, 519,3 mmol), PPh₃ (124,9 g, 476,1 mmol) en THF (1,5 l) se trató con DIAD (89,2 ml, 454,5 mmol) a 0 °C durante 30 min. La mezcla resultante se agitó a 30 °C durante 12 h. Después de este tiempo, la reacción se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica separada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y evaporó al vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, mediante el uso de un gradiente de elución: éter de petróleo/EtOAc (100/1 a 5/1) para dar el compuesto del título (130 g, 75 %) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,91 (d, *J*=2,5 Hz, 1H), 7,53 (dd, *J*=8,9, 2,6 Hz, 1H), 6,84 (d, *J*=9,0 Hz, 1H), 4,82 (br s, 1H), 4,04 (t, *J*=6,0 Hz, 2H), 3,84 - 3,97 (m, 3H), 3,20 (q, *J*=6,4 Hz, 2H), 1,83 - 1,91 (m, 2H), 1,63 - 1,75 (m, 2H), 1,40 - 1,49 (metro, 9H). EM (ESI): 424,1 [(M + Na) (⁷⁹Br)]⁺.

Etapa B. 2-(4-aminobutoxi)-5-bromobenzoato de metilo



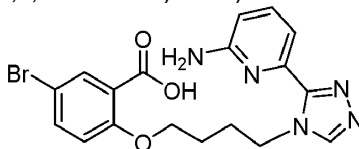
Una solución de metilo 5-bromo-2-(4-((*Tercio*-butoxicarbonil)amino)butoxi)benzoato (130 g, 323,2 mmol) y TFA (368,5 g, 3,2 mol) en DCM (2 l) se agitó a 40 °C durante 5 h. Pasado este tiempo la mezcla se concentró al vacío. El producto se recogió en EtOAc (500 ml) y se lavó con solución sat. ac. de NaHCO₃. Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (90 g, 92 %) como un sólido amarillo. ^{RMN} ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,77 (d, *J*=2,8 Hz, 1H), 7,70 (dd, *J*=8,9, 2,6 Hz, 1H), 7,14 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 4,01 - 4,11 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,10 - 3,71 (m, 2H), 2,77 - 2,92 (m, 2H), 1,61 - 1,85 (m, 4H). EM (ESI): 302,0 [(H + H) (⁷⁹Br)]⁺.

Etapas C. Metilo 5-bromo-2-(4-(3-(6-formamidopiridin-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)butoxi)benzoato



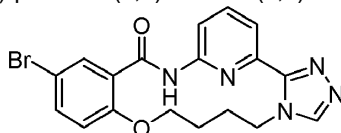
Una solución de 2-(4-aminobutoxi)-5-bromobenzoato de metilo (17 g, 64,8 mmol) y (*E*)-*N'*-(6-(2-((*E*)-(dimetilamino)metileno)hidrazina-1-carbonil)piridin-2-il)-*N,N*-dimetilformimidamida (39,2 g, 129,6 mmol) en CH₃Se agitó CN/AcOH (500 ml, 1/1) a 90 °C durante 24 h. Pasado este tiempo la mezcla se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, mediante el uso de un gradiente de elución: DCM/MeOH (100/1 a 1/1) para dar el compuesto del título (26 g, 85 %) como producto principal como un aceite amarillo que se usó sin más purificación en la siguiente etapa. EM (ESI): 474,1 [(M + H) (⁷⁹Br)]⁺.

Etapas D. 2-(4-(3-(6-Aminopiridin-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)butoxi)-5-ácido bromobenzoico



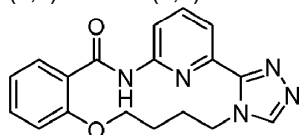
Una solución de metilo 5-bromo-2-(4-(3-(6-formamidopiridin-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)butoxi)benzoato (26 g, 55 mmol) y NaOH (4,39 g, 109,6 mmol) en THF/MeOH (500 ml, 1/1) se agitó a 70 °C durante 10 h. Después de este tiempo, el solvente se evaporó al vacío para dar el compuesto del título (23 g, 97 %) como un aceite amarillo. El producto bruto se llevó a la Etapa E sin más purificación. EM (ESI): 432,1 [(M + H) (⁷⁹Br)]⁺.

Etapas E. 5⁵-Bromo-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodécifan-4-ona



Una solución de 2-(4-(3-(6-aminopiridin-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)butoxi)-5-ácido bromobenzoico (16,5 g, 95,4 mmol) en Et₃N (250 ml) y T₃P (250 ml, ≥50 % en peso en EtOAc) se agitó a 80 °C durante 4 h. Pasado este tiempo se dejó enfriar la mezcla a temperatura ambiente y se trató con MeOH (100 ml). El sólido resultante se filtró y se secó al vacío. Luego, el sólido se trituró con DCM a 30 °C durante 1 h y el sólido resultante se filtró y se secó al vacío para dar el compuesto del título (9 g, 41 %) como un sólido blanco. ^{RMN} ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 11,32 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,01 (d, *J*=7,8 Hz, 2H), 7,86-7,94 (m, 1H), 7,59 (dd, *J*=8,8, 2,5 Hz, 1H), 6,91 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 4,21 - 4,33 (m, 4H), 2,67 (s, 2H), 2,01 - 2,12 (m, 2H). EM (ESI): 416,0 [(H + H) (⁸¹Br)]⁺.

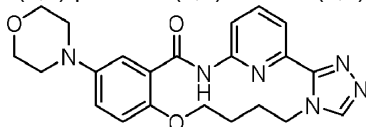
Ejemplo 2: 1⁴*H*-6-Oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodécifan-4-ona



Un vial de reacción cargado con 5⁵-bromo-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol 5(1,2)-bencenociclodécifan-4-ona (25 mg, 0,06 mmol) y Pd(dtbpf)Cl₂ (8 mg, 12 μmol) se purgó con N₂ durante 10 min. Pasado este tiempo, se añadió THF (600 μL) seguido de Et₃N (49 mg, 0,48 mmol) y trietilsilano (28 mg, 0,24 mmol) y la mezcla de reacción agitada resultante se calentó a 100 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar después hasta la temperatura ambiente. Se añadieron DCM (2 ml) y MeOH (0,1 ml), los sólidos se filtraron y el filtrado se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna (4 g de gel de sílice, MeOH en DCM al 0-15 %) para dar el producto bruto (19 mg, 94 %). Purificación adicional por HPLC (mediante el uso de un Sunfire Prep C18 OBD, columna de 5 μm 30 × 50 mm y mediante el uso de agua/CH₃CN (que contiene TFA al 0,1 %) de 90/10 a 50/50 como fase móvil a un régimen de flujo de 50 ml/min) dio el compuesto del título (13 mg, 48 %). ^{RMN} ¹H

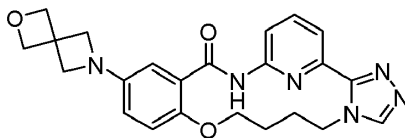
(400 MHz, CDCl₃) δ ppm 11,41 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,21 (dd, *J*=7,8, 1,8 Hz, 1H), 8,05 (dd, *J*=7,9, 0,9 Hz, 1H), 7,92 (d, *J*=0,7 Hz, 1H), 7,85 - 7,90 (m, 1H), 7,42-7,51 (m, 1H), 7,11 (t, *J*=7,6 Hz, 1H), 6,97 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 4,20 - 4,34 (m, 4H), 2,60 - 2,74 (m, 2H), 1,98 - 2,08 (m, 2H). EM (ESI): 336,1 [M + H]⁺.

5 Ejemplo 3: 5⁵-Morfolino-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphan-4-ona



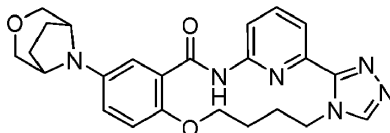
A una solución de 5⁵-bromo-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphan-4-ona (130 mg, 0,31 mmol), morfolina (82 μL, 0,94 mmol), terc-butóxido de sodio (75 mg, 0,78 mmol) y XPhos (30 mg, 0,06 mmol) en una mezcla de THF (4 ml) y DMF (0,4 ml) se añadió Pd₂(dba)₃ (29 mg, 0,03 mmol) bajo una corriente de N₂ y la mezcla de reacción resultante se calentó a reflujo durante 3 h. Pasado este tiempo se dejó enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se añadió EtOAc (1 ml). Los precipitados se separaron por filtración y el filtrado se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna (4 g de gel de sílice, 5-40 % de MeOH en DCM) para dar el compuesto del título (46 mg, 35 %) como un aceite amarillo. ^{RMN} ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 11,49 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,95 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,89 - 7,93 (m, 1H), 7,78 - 7,84 (m, 1H), 7,74 (d, *J*=3,0 Hz, 1H), 6,99 (dd, *J*=8,9, 3,1 Hz, 1H), 6,90 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 4,14 - 4,22 (m, 4H), 3,77 - 3,83 (m, 4H), 3,05 - 3,13 (m, 4H), 2,56 (br dd, *J*=2,8, 1,5 Hz, 2H), 1,93 - 2,02 (m, 2H). EM (ESI): 421,2 [M + H]⁺.

Ejemplo 4: 5⁵-(2-Oxa-6-azaspiro[3.3]heptano-6-ilo)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphan-4-ona



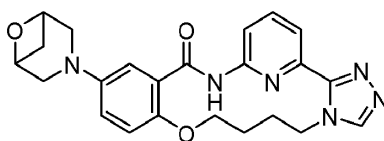
Se cargó un vial de reacción con 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptano (108 mg, 1,1 mmol, adquirido de J&W Pharmlab, LLC, Núm. de CAS 174-78-7), 5⁵-bromo-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphan-4-ona (150 mg, 0,36 mmol) y *tert*-butóxido de sodio (104 mg, 1,1 mmol) se purgó con N₂ durante 10 min. Luego se añadió THF (1 ml) y la mezcla agitada resultante se calentó a reflujo. Simultáneamente, se añadió THF (0,50 ml) a N₂ vial purgado que contiene Pd₂administrador de base de datos₃ (33 mg, 0,03 mmol) y XPhos (34 mg, 0,07 mmol). El contenido se agitó a reflujo durante 15 min antes de enfriarse a temperatura ambiente. La solución resultante se transfirió al primer vial de reacción. La solución de color rojo oscuro resultante se agitó a reflujo durante 8 h. Pasado este tiempo la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna (4 g de gel de sílice, MeOH en DCM 1-15 %) para dar el compuesto del título (33 mg, 21 %) como un sólido amarillo pálido. ^{RMN} ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 11,60 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,05 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 8,00 (d, *J*=7,4 Hz, 1H), 7,87 - 7,96 (m, 1H), 7,36 (d, *J*=3,0 Hz, 1H), 6,95 (dd, *J*=8,8 Hz, 1H), 6,62 (dd, *J*=8,8, 3,3 Hz, 1H), 4,85 (s, 4H), 4,25 - 4,32 (m, 2H), 4,22 (t, *J*=4,9 Hz, 2H), 4,05 (s, 4H), 2,66 (br s, 2H), 1,99 - 2,12 (m, 2H). EM (ESI): 433,2 [M + H]⁺.

Ejemplo 5: 5⁵-(3-Oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-ilo)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphan-4-ona



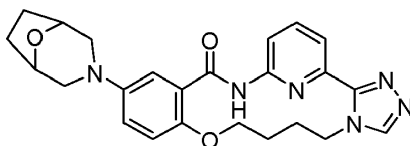
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo al procedimiento general descrito en el Ejemplo 4 y mediante el uso de 5⁵-bromo-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphan-4-ona (25 mg, 0,06 mmol) y 3-oxa-8-clorhidrato de azabicyclo[3.2.1]octano (27 mg, 0,18 mmol, adquirido de Advanced ChemBlocks Inc., Núm. de CAS 904316-92-3) para dar el producto deseado (8 mg, 30 %) como una película amarilla. ^{RMN} ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 11,54 (s, 1H) 8,23 (s, 1H) 7,97 (d, *J*=8,0 Hz, 1H) 7,93 (d, *J*=6,8 Hz, 1H) 7,85 (d, *J*=8,0 Hz, 1H) 7,66 (s, 1H) 6,93 (s, 2H) 4,14 - 4,29 (m, 4H) 3,97 - 4,07 (m, 2H) 3,89 (d, *J*=10,8 Hz, 2H) 3,50 (d, *J*=10,5 Hz, 2H) 2,52 - 2,68 (m, 2H) 1,91 - 2,07 (m, 4H) 1,73 - 1,90 (m, 2H). EM (ESI): 447,2 [M + H]⁺.

Ejemplo 6: 5⁵-(6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptano-3-il)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphan-4-ona



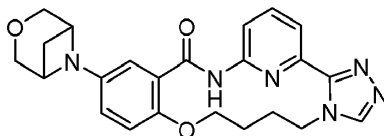
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Ejemplo 4 y mediante el uso de 5⁵-bromo-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphan-4-ona (25 mg, 0,06 mmol) y 6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptano (20 mg, 0,18 mmol, adquirido de Combi-Blocks, CAS#112461-31-1) para dar el producto deseado (3 mg, 12 %) como una película amarilla. ^{RMN} ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 11,66 (s, 1H), 9,08 (br s, 1H), 8,07 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,94 - 7,99 (m, 1H), 7,90 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,60 (d, J=3,0 Hz, 1H), 6,98 (d, J=9,0 Hz, 1H), 6,88 (dd, J=8,8, 3,0 Hz, 1H), 4,72 (d, J=6,5 Hz, 2H), 4,34 - 4,42 (m, 2H), 4,15 - 4,21 (m, 2H), 3,16 - 3,31 (m, 2H), 2,59 - 2,74 (m, 2H), 1,97 - 2,14 (m, 4H), 1,74 (br s, 2H). EM (ESI): 433,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 7: 5⁵-(8-Oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano-3-ilo)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphan-4-ona



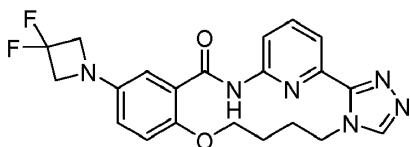
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Ejemplo 4 y mediante el uso de 5⁵-bromo-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphan-4-ona (25 mg, 0,06 mmol) y 8-oxa-clorhidrato de 3-azabicyclo[3.2.1]octano (27 mg, 0,18 mmol, adquirido de Arca Pharma, Inc. CAS#54745-74-3) para dar el producto deseado (3 mg, 11 %) como una película amarilla. ^{RMN} ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 11,54 (s, 1H), 8,35 (m, 1H), 8,00 (dd, J=8,2, 0,9 Hz, 1H), 7,94 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,86 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,64 - 7,68 (m, 1H), 6,89 - 6,93 (m, 2H), 4,40 - 4,46 (m, 2H), 4,23 (br d, J=5,8 Hz, 2H), 4,17 (br t, J= 5,4 Hz, 2H), 3,28 (br d, J=10,8 Hz, 2H), 2,96 (dd, J=11,4, 2,1 Hz, 2H), 2,62 (br s, 2H), 2,00 (br s, 2H), 1,91 (br s, 4H). EM (ESI): 447,2 [M + H]⁺.

Ejemplo 8: 5⁵-(3-Oxa-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-il)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphan-4-ona



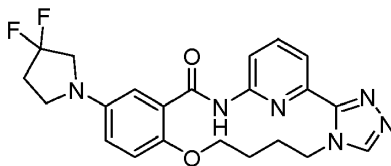
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Ejemplo 4 y mediante el uso de 5⁵-bromo-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphan-4-ona (25 mg, 0,06 mmol) y 3-oxa-6-azabicyclo[3.1.1]heptano (18 mg, 0,18 mmol, adquirido de J&W Pharmlab, LLC., Núm. de CAS 286390-20-3) para dar el producto deseado (6 mg, 23 %) como una película amarilla. ^{RMN} ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 11,56 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,97 (dd, J=8,0, 0,8 Hz, 1H), 7,93 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,81 - 7,87 (m, 1H), 7,35 (d, J=3,0 Hz, 1H), 6,92 (d, J=8,8 Hz, 1H), 6,61 (dd, J=8,5, 3,0 Hz, 1H), 4,30 (d, J= 11,0 Hz, 2H), 4,22 (br d, J=5,8 Hz, 4H), 4,15 - 4,20 (m, 2H), 3,65 (d, J=10,5 Hz, 2H), 2,70 - 2,80 (m, 2H), 2,59 (br s, 2H), 1,98 - 2,05 (m, 2H). EM (ESI): 433,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 9: 5⁵-(3,3-difluoroazetidina-1-il)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphan-4-ona



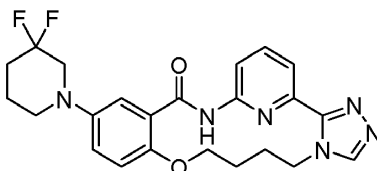
Se cargó un vial de reacción con clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina (23 mg, 0,18 mmol, adquirido de Sigma-Aldrich, CAS#288315-03-7), 5⁵-bromo-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphan-4-ona (25 mg, 0,06 mmol), terc-butóxido de sodio (35 mg, 0,36 mmol), XPhos (6 mg, 0,012 mmol) y Pd₂administrador de base de datos₃ (5 mg, 0,006 milimoles). Bajo una atmósfera de N₂ se añadió THF (0,5 ml) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 h, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (4 g de gel de sílice, MeOH en DCM 0-15 % 10 min) para dar el compuesto del título (6 mg, 23 %) como un sólido amarillo. ^{RMN} ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 11,52 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,97 (dd, J=8,0, 0,8 Hz, 1H), 7,92 - 7,95 (m, 1H), 7,85 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,33 (d, J=3,0 Hz, 1H), 6,92 (d, J=8,8 Hz, 1H), 6,58 (dd, J=8,8, 3,0 Hz, 1H), 4,18 (s, 8H) 2,59 (br s, 2H), 1,94-2,06 (m, 2H). EM (ESI): 427,2 [M + H]⁺.

Ejemplo 10: 5⁵-(3,3-Difluoropirrolidin-1-il)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecafán-4-ona



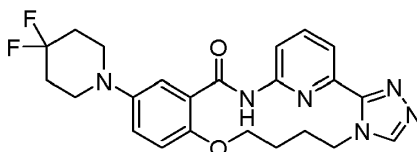
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Ejemplo 9 y mediante el uso de 5⁵-bromo-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecafán-4-ona (25 mg, 0,06 mmol) y 3,3-clorhidrato de difluoropirrolidina (26 mg, 0,18 mmol, adquirido de Combi-Blocks Inc., CAS#163457-23-6) para dar el producto deseado (7 mg, 26 %) como una película amarilla. ^{RMN} ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 11,56 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,98 (dd, J=8,0, 0,8 Hz, 1H), 7,92 (dd, J=7,8, 0,8 Hz, 1H), 7,80 - 7,87 (m, 1H), 7,38 (d, J=3,3 Hz, 1H), 6,92 (d, J=8,8 Hz, 1H), 6,62 (dd, J=9,0, 3,3 Hz, 1H), 4,18 - 4,28 (m, 2H), 4,15 (t, J=5,0 Hz, 2H), 3,63 (t, J=13,3 Hz, 2H), 3,48 (t, J=7,0 Hz, 2H), 2,52 - 2,68 (m, 2H), 2,44 (tt, J=13,9, 7,15 Hz, 2H), 1,91 - 2,05 (m, 2H). EM (ESI): 441,2 [M + H]⁺.

Ejemplo 11: 5⁵-(3,3-Difluoropiperidina-1-il)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecafán-4-ona



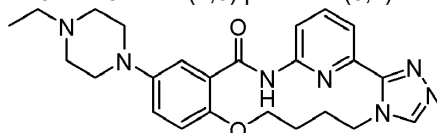
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Ejemplo 9 y mediante el uso de 5⁵-bromo-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecafán-4-ona (25 mg, 0,06 mmol) y 3,3-clorhidrato de difluoropiperidina (29 mg, 0,18 mmol, adquirido de Sigma-Aldrich, CAS#496807-97-7) para dar el producto deseado (7 mg, 25 %) como una película amarilla. ^{RMN} ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 11,49 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,97 (dd, J=8,0, 0,8 Hz, 1H), 7,91 - 7,95 (m, 1H), 7,81 - 7,87 (m, 1H), 7,77 (d, J=3,3 Hz, 1H), 7,03 (dd, J=9,0, 3,3 Hz, 1H), 6,91 (d, J=8,8 Hz, 1H), 4,12 - 4,28 (m, 4H), 3,30 (t, J= 11,3 Hz, 2H), 3,11 - 3,17 (m, 2H), 2,53 - 2,68 (m, 2H), 1,90 - 2,04 (m, 4H), 1,82 - 1,90 (m, 2H). EM (ESI): 455,2 [M + H]⁺.

Ejemplo 12: 5⁵-(4,4-Difluoropiperidina-1-il)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecafán-4-ona



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Ejemplo 9 y mediante el uso de 5⁵-bromo-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecafán-4-ona (25 mg, 0,06 mmol) y 4,4-clorhidrato de difluoropiperidina (29 mg, 0,18 mmol, adquirido de Matriz científica, CAS#144230-52-4) para dar el producto deseado (9 mg, 33 %) como una película amarilla. ^{RMN} ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 11,49 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,97 (dd, J=8,0, 0,8 Hz, 1H), 7,94 (dd, J=7,8, 0,8 Hz, 1H), 7,85 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,81 (d, J=3,0 Hz, 1H), 7,08 (dd, J=8,8, 3,3 Hz, 1H), 6,92 (d, J=9,0 Hz, 1H), 4,16 - 4,25 (m, 4H), 3,25-3,32 (m, 4H), 2,60 (br s, 2H), 1,95 - 2,14 (m, 6H). EM (ESI): 455,2 [M + H]⁺.

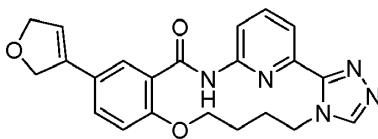
Ejemplo 13: 5⁵-(4-etilpiperazina-1-il)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecafán-4-ona



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Ejemplo 4 y mediante el uso de 5⁵-bromo-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecafán-4-ona (25 mg, 0,06 mmol) y 1-etilpiperazina (21 mg, 0,18 mmol, adquirido de TCI, Núm. CAS 5308-25-8) para dar el compuesto del título (3 mg, 11 %) como un residuo amarillo. ^{RMN} ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 11,53 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,98 (dd, J=8,0, 0,8 Hz, 1H), 7,93 (d, J=6,8 Hz, 1H), 7,82 - 7,87 (m, 1H), 7,78 (d, J=3,3 Hz, 1H), 7,02 (dd, J=9,0, 3,3 Hz, 1H), 6,91 (d, J=9,0 Hz, 1H), 4,15 - 4,26 (m, 4H), 3,14 - 3,21 (m, 4H), 2,58 (br s, 6H), 2,40 - 2,47 (m, 2H), 1,94 - 2,04 (m,

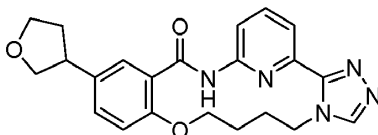
2H), 1,08 (t, $J=7,3$ Hz, 3H). EM (ESI): 448,2 $[M + H]^+$.

Ejemplo 14: 5⁵-(2,5-Dihidrofurano-3-il)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphan-4-ona



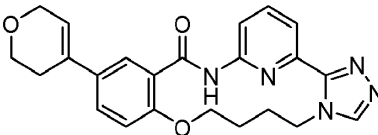
Se cargó un vial de reacción con 2-(2,5-dihidrofurano-3-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (28 mg, 0,14 mmol, adquirido de Combi-Blocks, Inc., CAS#212127-80-5), 5⁵-bromo-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphan-4-ona (50 mg, 0,12 mmol), Pd(dtbpf)Cl₂ (9 mg, 0,013 mmol) y fosfato de potasio (53 mg, 0,25 mmol). El vial se purgó con N₂ durante 10 min, se añadió DMSO (0,8 ml) y la mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 6 h. Después de este tiempo, se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente, después de lo cual se filtró y se sometió a una purificación por HPLC (mediante el uso de una columna Sunfire Prep C18 OBD, 5 µm 30×50 mm y mediante el uso de agua/CH₃CN (que contiene 0,1 % de TFA) de 90/10 a 10/90 como fase móvil a un régimen de flujo de 50 ml/min) para dar el compuesto del título (19 mg, 39 %) como una película beige. ^{RMN} ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,09 (s, 1H), 7,99 (s, 2H), 7,91 (d, $J=2,5$ Hz, 1H), 7,87 (dd, $J=4,8$, 3,5 Hz, 1H), 7,42 (dd, $J=8,8$, 2,5 Hz, 1H), 7,05 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 6,94 (t, $J=1,9$ Hz, 1H), 4,48 (t, $J=9,5$ Hz, 2H), 4,35 - 4,43 (m, 2H), 4,28 (br t, $J=5,0$ Hz, 2H), 2,93 (td, $J=9,6$, 1,9 Hz, 2H), 2,53 - 2,66 (m, 2H), 2,05 (s, 2H). EM (ESI): 404,2 $[M + H]^+$.

Ejemplo 15: *rac*-5⁵-(tetrahidrofurano-3-il)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphan-4-ona



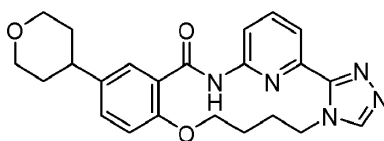
A una vial de reacción purgado cargado con 5⁵-(2,5-dihidrofurano-3-il)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphan-4-ona (14 mg, 0,034 mmol) en EtOH (5 ml) se añadió Pd al 10 % (37 mg, 0,035 mmol, 10 % en C). Se instaló un globo relleno con hidrógeno y la solución resultante se purgó durante 10 min y se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante toda la noche. Después de este tiempo, el Pd/C se filtró a través de un tapón de Celite, la torta se lavó con MeOH, los volátiles se eliminaron al vacío y el producto crudo resultante se sometió a HPLC (mediante el uso de una columna Sunfire Prep C18 OBD, 5 µm 30×50 mm y mediante el uso de agua/CH₃CN (que contiene TFA al 0,1 %) de 90/10 a 10/90 como fase móvil a un régimen de flujo de 50 ml/min) para dar el compuesto del título (3 mg, 17 %) como un sólido blanquecino. ^{RMN} ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 11,42 (s, 1H), 8,49 (br s, 1H), 8,09 (d, $J=2,5$ Hz, 1H), 8,04 (dd, $J=7,9$, 0,9 Hz, 1H), 7,91 - 7,96 (m, 1H), 7,85 - 7,91 (m, 1H), 7,36 (dd, $J=8,5$, 2,5 Hz, 1H), 6,94 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 4,21 - 4,32 (m, 4H), 4,09 (dd, $J=8,4$, 7,7 Hz, 1H), 4,03 (td, $J=8,5$, 4,6 Hz, 1H), 3,82 - 3,92 (m, 1H), 3,65 (dd, $J=8,4$, 7,4 Hz, 1H), 3,39 (quin, $J=7,8$ Hz, 1H), 2,60 (s, 2H), 2,33 (dtd, $J=12,4$, 7,7, 4,5 Hz, 1H), 1,98 - 2,07 (m, 2H), 1,92 - 1,98 (m, 1H). EM (ESI): 406,1 $[M + H]^+$.

Ejemplo 16: 5⁵-(3,6-Dihidro-2H-pirano-4-ilo)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphan-4-ona



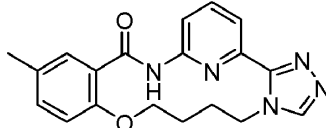
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Ejemplo 14 y mediante el uso de 5⁵-bromo-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphan-4-ona (47 mg, 0,11 mmol) y 2-(3,6-dihidro-2H-pirano-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (29 mg, 0,14 mmol, adquirido de J&W Pharmalab, LLC., Núm. de CAS 287944-16-5) para dar el producto deseado (9 mg, 22 %) como un sólido blanco. ^{RMN} ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,97 (s, 1H), 8,18 (d, $J=2,5$ Hz, 1H), 8,05 (d, $J=4,3$ Hz, 2H), 7,88 - 7,94 (m, 1H), 7,66 (dd, $J=8,7$, 2,4 Hz, 1H), 7,20 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,34 - 4,44 (m, 4H), 4,31 (q, $J=2,6$ Hz, 2H), 3,94 (t, $J=5,5$ Hz, 2H), 2,66 (s, 2H), 2,53 (br d, $J=1,8$ Hz, 2H), 2,09 (br s, 2H). EM (ESI): 418,1 $[M + H]^+$.

Ejemplo 17: 5⁵-(Tetrahidro-2H-pirano-4-ilo)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphan-4-ona



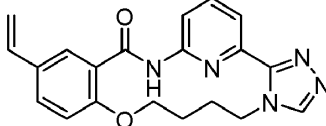
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Ejemplo 15 y mediante el uso de 5⁵-(3,6-dihidro-2H-pirano-4-ilo)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenocyclodecaphan-4-ona (5 mg, 0,01 mmol) para dar el deseado producto (4,8 mg, 95 %) como un sólido beige. ^{RMN} ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,63 (s, 1H), 7,98 - 8,04 (m, 3H), 7,87 (dd, J= 5,5, 3,0 Hz, 1H), 7,47 (dd, J=8,5, 2,3 Hz, 1H) 7,17 (d, J=8,5 Hz, 1H), 4,29-4,37 (m, 4H), 4,01 - 4,08 (m, 2H), 3,53 - 3,61 (m, 2H), 2,79 - 2,89 (m, 1H), 2,64 (br d, J=10,0 Hz, 2H), 2,00 - 2,10 (m, 2H), 1,73 - 1,82 (m, 4H). EM (ESI): 420,2 [M + H]⁺.

Ejemplo 18: 5⁵-Metil-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenocyclodecaphan-4-ona



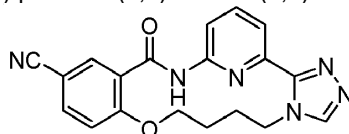
Se cargó un vial de reacción con trimetilboroxina (91 mg, 0,72 mmol), 5⁵-bromo-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenocyclodecaphan-4-ona (30 mg, 0,072 mmol), carbonato de cesio (71 mg, 0,22 mmol) y Pd (PPh₃)₄ (8 mg, 0,007 mmol) y se purgó con N₂. Se añadió THF (1,00 ml) y la mezcla amarilla resultante agitada se calentó a reflujo durante toda la noche. Después de este tiempo, la reacción se enfrió a TA, los volátiles se eliminaron a presión reducida y se añadió DCM (2 ml). Los sólidos resultantes se filtraron y el filtrado se purificó por cromatografía en columna (4 g de gel de sílice, MeOH en DCM 0-15 %) para dar el compuesto del título (3 mg, 12 %) como un sólido blanquecino. ^{RMN} ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 11,42 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,01 (d, J=2,5 Hz, 1H), 7,99 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,94 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,24 (dd, J=8,4, 2,4 Hz, 1H), 6,86 (d, J=8,3 Hz, 1H), 4,12 - 4,27 (m, 4H), 2,52 - 2,72 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,92 - 2,09 (m, 2H). EM (ESI): 350,2 [M + H]⁺.

Ejemplo 19: 5⁵-Vinilo-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenocyclodecaphan-4-ona



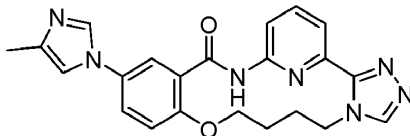
Se cargó un vial de reacción con 5⁵-bromo-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenocyclodecaphan-4-ona (500 mg, 1,2 mmol) y Pd(dtbpf)Cl₂ (110 mg, 0,17 mmol), viniltrifluoroborato de potasio (243 mg, 1,8 mmol) y fosfato de potasio (282 mg, 1,3 mmol). El vial de reacción se purgó con N₂ durante 15 min, se añadió THF (8 ml) y la mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 2 h. Pasado este tiempo la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se evaporó al vacío. Purificación por HPLC del producto crudo resultante (mediante el uso de una columna Sunfire Prep C18 OBD, 5 µm 30x50 mm y mediante el uso de agua/CH₃CN (que contiene TFA al 0,1 %) de 90/10 a 10/90 como fase móvil a un régimen de flujo de 50 ml/min) dio el compuesto del título (320 mg, 73 %) como un sólido beige. ^{RMN} ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,84 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,96 - 8,04 (m, 2H), 7,88 (dd, J=5,6, 2,4 Hz, 1H), 7,59 (br d, J=8,8 Hz, 1H), 7,14 (d, J=8,5 Hz, 1H), 6,70 (dd, J=17,7, 11,2 Hz, 1H), 5,74 (d, J=17,8 Hz, 1H), 5,22 (d, J=10,8 Hz, 1H), 4,27 - 4,42 (m, 4H), 2,53 - 2,68 (m, 2H), 2,05 (br s, 2H). EM (ESI): 362,2 [M + H]⁺.

Ejemplo 20: 4-Oxo-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenocyclodecaphano-5⁵-carbonitrilo



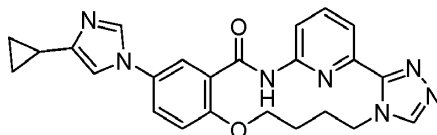
Una mezcla de 5⁵-bromo-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenocyclodecaphan-4-ona (200 mg, 0,48 mmol), K₄Fe(CN)₆ (76 mg, 0,2 mmol), Pd (PPh₃)₄ (56 mg, 0,048 mmol) y DBU (10 mg, 0,072 mmol) en *t*-BuOH/H₂O (1:1, 5 ml) se agitó a 90 °C durante 17 h. Pasado este tiempo se eliminó el solvente al vacío para dar el producto crudo que se purificó por HPLC (mediante el uso de una columna Phenomenex Synergi C18, 4µm 150x30mm y mediante el uso de CH₃CN/agua (que contiene HCl al 0,05 %), del 31 % al 46 % como fase móvil a un régimen de flujo de 25 ml/min) para dar el compuesto del título (30 mg, 17 %) como un sólido blanco. ^{RMN} ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,92 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,23 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,02 - 8,07 (m, 2H), 7,85 - 7,87 (m, 2H), 7,43 (d, J=8,8 Hz, 1H), 4,35 - 4,37 (m, 2H), 4,23 - 4,27 (m, 2H), 2,45 - 2,50 (m, 2H), 1,86 - 1,91 (m, 2H). EM (ESI): 361,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 21: 5⁵-(4-Metil-1*H*-imidazol-1-il)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphan-4-ona



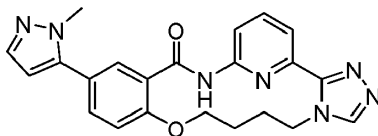
Se cargó un vial de reacción con 5⁵-bromo-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphan-4-ona (300 mg, 0,72 mmol), terc-butoxido de sodio (209 mg, 2,2 mmol) y 4-metil-1*H*-imidazol (178 mg, 2,2 mmol). El vial de reacción se purgó con N₂, se añadió terc-butanol (3 ml) y la mezcla se calentó a 85 °C. Simultáneamente, un vial que contiene una solución de dtbpf (70 mg, 0,14 mmol) y Pd₂administrador de base de datos₃ (66 mg, 0,072 mmol) en tolueno (1,5 ml) se calentó a reflujo durante 15 minutos, se enfrió a temperatura ambiente y luego se añadió al primer vial. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 4 h. Pasado este tiempo la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió MeOH (2 ml) y la mezcla de reacción se filtró. El producto resultante se lavó con MeOH (2 × 4 ml) y los extractos orgánicos combinados se evaporaron al vacío y se purificaron mediante HPLC (mediante el uso de una columna XTerra Prep RP18 OBD, 10 µm 50x250 mm y mediante el uso de agua (que contenía 0,1 % de TFA)/CH₃CN de 90/10 a 10/90 como fase móvil a un régimen de flujo de 50 ml/min) para dar el compuesto del título (48 mg, 16 %) como un sólido blanco. ^{RMN} ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,34 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,31 (d, *J*=3,0 Hz, 1H), 7,96 - 8,05 (m, 2H), 7,85 (s, 2H), 7,79 (d, *J*=1,5 Hz, 1H), 7,44 (d, *J*=9,0 Hz, 1H), 4,43 (t, *J*=4,9 Hz, 2H), 4,31 - 4,39 (m, 2H), 2,62 (br d, *J*=6,3 Hz, 2H), 2,46 (d, *J*=1,0 Hz, 3H), 2,09 (br s, 2H). EM (ESI): 416,2 [M + H]⁺.

Ejemplo 22: 5⁵-(4-Ciclopropilo-1*H*-imidazol-1-il)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphan-4-ona



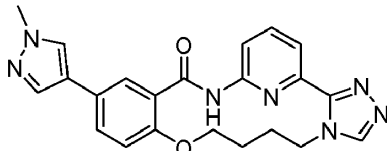
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Ejemplo 21 y mediante el uso de 5⁵-bromo-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphan-4-ona (25 mg, 0,06 mmol) y 4-ciclopropilo-1*H*-imidazol (20 mg, 0,18 mmol, adquirido de Combi-Blocks Inc., CAS#89830-98-8) para dar el producto deseado (3 mg, 11 %) como un sólido blanco. ^{RMN} ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,32 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,35 (d, *J*=3,0 Hz, 1H), 8,01 - 8,08 (m, 2H), 7,91 (dd, *J*=7,0, 1,2 Hz, 1H), 7,88 (dd, *J*=8,9, 2,9 Hz, 1H), 7,80 (dd, *J*=1,6, 0,9 Hz, 1H), 7,47 (d, *J*=9,0 Hz, 1H), 4,46 (t, *J*=5,1 Hz, 2H), 4,34 - 4,41 (m, 2H), 2,62 - 2,73 (m, 2H), 2,07 - 2,15 (m, 2H), 2,01 - 2,07 (m, 1H), 1,11 - 1,18 (m, 2H), 0,89 - 0,95 (m, 2H). EM (ESI): 442,2 [M + H]⁺.

Ejemplo 23: 5⁵-(1-Metil-1*H*-pirazol-5-il)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphan-4-ona



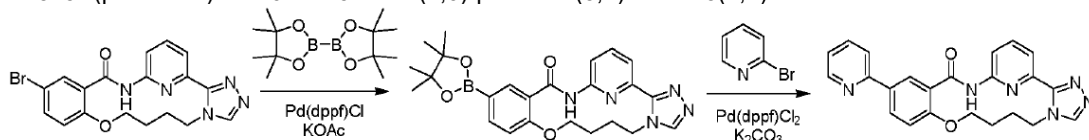
Una solución agitada de 5⁵-bromo-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphan-4-ona (300 mg, 0,72 mmol) y 1-metilo-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)-1*H*-pirazol (151 mg, 0,72 mmol), K₂CO₃ (201 mg, 1,45 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (53 mg, 0,07 mmol) en DMF (15 ml) y H₂O (3 ml) se desgasificó con N₂ y la mezcla se calentó a 100 °C durante 2 h. Después de este tiempo, la reacción se enfrió a TA, se filtró y se purificó por HPLC (mediante el uso de una columna Phenomenex Synergi C18, 4 µm, 150 x 30 mm y mediante el uso de CH₃CN/agua (que contiene HCl al 0,05 %), del 30 % al 50 % como fase móvil a un régimen de flujo de 25 ml/min) para dar el compuesto del título (38 mg, 13 %) como un sólido marrón. ^{RMN} ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,20 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,01 - 8,08 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,90 - 7,92 (m, 2H), 7,86 - 7,88 (m, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,37 - 7,40 (m, 1H), 6,42 (s, 1H), 4,52 - 4,55 (m, 2H), 4,30 - 4,37 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,45 - 2,47 (m, 2H), 1,94 - 1,96 (m, 2H). EM (ESI): 416,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 24: 5⁵-(1-Metil-1*H*-pirazol-4-il)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphan-4-ona

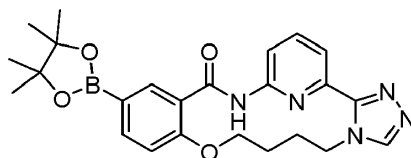


Una solución agitada de 5⁵-bromo-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodécafan-4-ona (300 mg, 0,72 mmol), 1-metilo-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)-1*H*-pirazol (151 mg, 0,72 mmol), K₂CO₃ (201 mg, 1,45 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (53 mg, 0,07 mmol) en DMF (15 ml) y H₂O (3 ml) se desgaseó con N₂ y la mezcla se calentó a 100 °C durante 2 h. Pasado este tiempo se filtró la reacción y se purificó el residuo por HPLC (mediante el uso de una columna Phenomenex Synergi C18, 4 μm 150x30mm y mediante el uso de agua (que contiene 0,05 % HCl)/CH₃CN del 22 al 42 % como fase móvil a un régimen de flujo de 25 ml/min) para dar el compuesto del título (40 mg, 13 %) como un sólido blanco. ^{RMN} ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,27 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,06 - 8,09 (m, 2H), 7,89 - 7,91 (m, 1H), 7,84 - 7,85 (m, 2H), 7,74 - 7,77 (m, 1H), 7,26 - 7,28 (m, 1H), 4,29 - 4,32 (m, 4H), 3,82 (s, 3H), 2,46-2,48 (m, 2H), 1,93-1,94 (m, 2H). EM (ESI): 416,2 [M + H]⁺.

Ejemplo 25: 5⁵-(piridin-2-il)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodécafan-4-ona

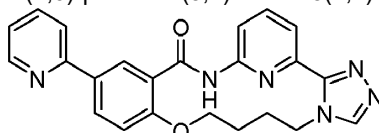


EtapA A: 5⁵-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodécafan-4-ona



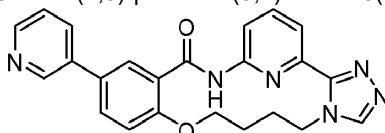
Se añadió una solución agitada de 5⁵-bromo-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodécafan-4-ona (500 mg, 1,21 mmol) y 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (460 mg, 1,81 mmol) en DMSO (15 ml) KOAc (178 mg, 1,81 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (88,5 mg, 0,12 milimoles). La mezcla se agitó a 90 °C bajo una atmósfera de N₂ atmósfera durante 2 h. Pasado este tiempo la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua (50 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml) y los extractos orgánicos combinados se evaporaron al vacío para dar el compuesto del título (556 mg, 100 %) como un aceite marrón.

EtapA B: 5⁵-(piridin-2-il)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodécafan-4-ona



Una solución de 5⁵-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodécafan-4-ona (556 mg, 1,21 mmol), 2-bromopiridina (164 mg, 1,45 mmol), K₂CO₃ (333 mg, 2,41 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (88 mg, 0,12 mmol) en dioxano/H₂O (40 ml, 10/1) se agitó a 90 °C bajo una atmósfera de N₂ ambiente durante 4 h. Pasado este tiempo la mezcla se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/EtOAc (mediante el uso de un gradiente de elución de: 50/1 a 0/1) para dar el compuesto del título (143 mg, 29 %) como un sólido amarillo. ^{RMN} ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 11,46 (s, 1H), 8,83 (d, *J*=2,8 Hz, 1H), 8,68 (td, *J*=0,8, 3,2 Hz, 1H), 8,33 (dd, *J*=2,4, 6,4 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,08 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 8,03 (dd, *J*=0,8, 6,8 Hz, 1H), 7,88 - 7,98 (m, 1H), 7,80-7,86 (m, 1H), 7,75 - 7,80 (m, 1H), 7,22 - 7,25 (m, 1H), 7,15 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 4,34 - 4,43 (m, 2H), 4,26 - 4,34 (m, 2H), 2,73 (br s, 2H), 2,11 (br s, 2H). EM (ESI): 413,2 [M + H]⁺.

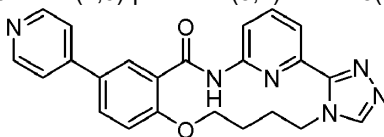
Ejemplo 26: 5⁵-(piridina-3-il)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodécafan-4-ona



A una solución agitada de 5⁵-bromo-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodécafan-4-ona (200 mg, 0,48 mmol), ácido piridin-3-ilborónico (119 mg, 0,97 mmol) y K₂CO₃ (132 mg, 0,97 mmol) en DMF (3 ml) y H₂O (0,3 ml) bajo una N₂ atmósfera se añadió Pd(dppf)Cl₂ (35 mg, 0,048 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 3 h. Pasado este tiempo la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se purificó por HPLC (mediante el uso de una columna Phenomenex Synergi C18, 4 μm, 150 x 30 mm y mediante el uso de agua (que contiene HCl al 0,05 %)/CH₃CN del 14 al 29 % como fase móvil a un régimen de flujo de 25 ml/min) como un sólido marrón. ^{RMN} ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 11,46 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,62 (d, *J*=5,0 Hz, 1H), 8,54 (d, *J*=2,5 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,06 (dd, *J*=7,5, 11,0 Hz, 2H), 7,91-7,97 (m, 2H), 7,77 (dd, *J*=2,5, 8,5 Hz, 1H), 7,40 (dd, *J*=5,0,

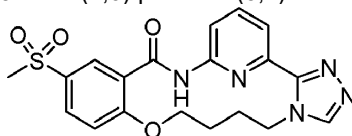
8,0 Hz, 1H), 7,17 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 4,39 (t, $J=4,8$ Hz, 2H), 4,28 - 4,35 (m, 2H), 2,68 - 2,79 (m, 2H), 2,08 - 2,17 (m, 2H). EM (ESI): 413,2 [M + H]⁺.

Ejemplo 27: 5⁵-(piridina-4-il)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphan-4-ona



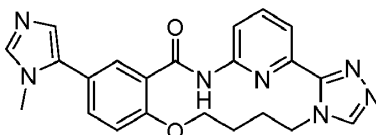
A una solución agitada de 5⁵-bromo-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphan-4-ona (200 mg, 0,48 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (119 mg, 0,58 mmol) y K₂CO₃ (132 mg, 0,97 mmol) en DMF (3 ml) y H₂O (0,3 ml) bajo una N₂ atmósfera se añadió Pd(dppf)Cl₂ (35 mg, 0,048 mmol) y la mezcla se calentó a 100 °C durante 3 h. Pasado este tiempo la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se purificó por HPLC (mediante el uso de una columna Phenomenex Synergi C18, 4 µm, 150 x 30 mm y mediante el uso de agua (que contiene HCl al 0,05 %)/CH₃CN del 11 al 31 % como fase móvil a un régimen de flujo de 25 ml/min) para dar el compuesto del título (73 mg, 37 %) como un sólido marrón. ^{RMN} ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 11,43 (s, 1H), 8,69 (br s, 2H), 8,62 (d, $J=2,5$ Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,07 (t, $J=8,3$ Hz, 2H), 7,91 - 7,98 (m, 1H), 7,83 (dd, $J=2,5, 8,5$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J=6,0$ Hz, 2H), 7,17 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 4,40 (t, $J=5,0$ Hz, 2H), 4,27 - 4,35 (m, 2H), 2,68 - 2,81 (m, 2H), 2,07-2,16 (m, 2H). EM (ESI): 413,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 28: 5⁵-(Metilsulfonilo)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphan-4-ona



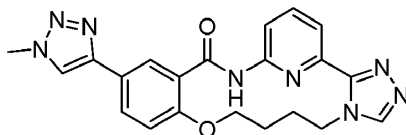
Una suspensión de 5⁵-bromo-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphan-4-ona (50 mg, 0,12 mmol), metanosulfonato de sodio (15 mg, 0,15 mmol), yoduro de cobre (2 mg, 0,01 mmol) y *L*-la sal sódica de prolina (3 mg, 0,02 mol) en NMP (1 ml) se desgasificó purgando con N₂ durante 15 min. La mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 8 h. Pasado este tiempo la mezcla de reacción se filtró y purificó por HPLC (mediante el uso de una columna Sunfire Prep C18 OBD, 5µm 30x50mm y mediante el uso de agua/CH₃CN (que contiene 0,1 % de TFA) de 90/10 a 30/70 como fase móvil a un régimen de flujo de 50 ml/min) para dar el compuesto del título (14 mg, 22 %). ^{RMN} ¹H (400 MHz, CD₃CN) δ ppm 11,26 (br s, 1H), 8,64 (d, $J=2,8$ Hz, 1H), 8,44-8,50 (m, 1H), 8,07 - 8,14 (m, 1H), 7,99 - 8,06 (m, 2H), 7,93 - 7,99 (m, 1H), 7,36 - 7,43 (m, 1H), 4,43 - 4,48 (m, 2H), 4,25 - 4,35 (m, 2H), 3,12 (s, 3H), 2,58 - 2,71 (m, 2H), 2,02 - 2,12 (m, 2H). EM (ESI): 414,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 29: 5⁵-(1-Metil-1*H*-imidazol-5-il)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphan-4-ona



Una solución de 5⁵-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphano-4-ona (300 mg, 0,65 mmol; Ejemplo 25, Etapa A), 5-bromo-1-metil-1*H*-imidazol (126 mg, 0,78 mmol), K₂CO₃ (180 mg, 1,30 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (48 mg, 0,065 mmol) en dioxano/H₂O (15 ml, 10/1) se agitó a 90 °C bajo una atmósfera de N₂ durante 4 h. Pasado este tiempo la mezcla se concentró al vacío, se añadió MeOH (4 ml) y la mezcla se purificó por HPLC (mediante el uso de una columna Phenomenex Synergi C18, 4µm 150x30mm y mediante el uso de CH₃CN/agua (que contiene HCl al 0,05 %), del 24 % al 39 % como fase móvil a un régimen de flujo de 25 ml/min) para dar el compuesto del título (27 mg, 10 %) como un sólido amarillo. ^{RMN} ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,19 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,07 - 8,16 (m, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,90 (dd, $J=3,2, 2,8$ Hz, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,49 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 4,42 (t, $J=4,8$ Hz, 2H), 4,26 - 4,34 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,53 (m, 2H), 1,99 (m, 2H). EM (ESI): 438,2 [M + Na]⁺.

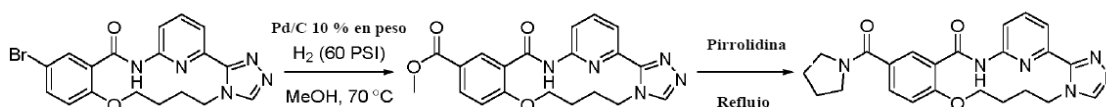
Ejemplo 30: 5⁵-(1-Metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphan-4-ona



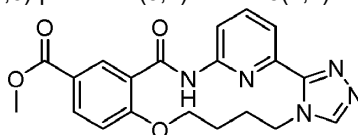
Una mezcla de 5⁵-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-

bencenociclododecáfano-4-ona (200 mg, 0,43 mmol; Ejemplo 25, Etapa A), 4-bromo-1-metil-1*H*-1,2,3-triazol (84 mg, 0,52 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (63 mg, 0,09 mmol) y K₂CO₃ (178 mg, 1,29 mmol) en DMF/H₂O (6 ml, 5/1) se agitó a 90 °C durante 2 h bajo una atmósfera de N₂ atmósfera. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se enfrió a ta, se filtró y se concentró al vacío para dar el producto bruto. La purificación por cromatografía en columna sobre sílice (éter de petróleo/EtOAc, 1/1 y luego DCM/MeOH, 10/1) dio el producto bruto deseado. Purificación adicional por HPLC (mediante el uso de una columna Phenomenex Synergi C18, 4 µm 150 × 30 mm y mediante el uso de CH₃CN/agua (que contiene HCl al 0,05 %), del 27 % al 47 % como fase móvil a un régimen de flujo de 25 ml/min) dio el compuesto del título (15 mg, 7 %) como un sólido blanco. ^{RMN} ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,27 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,42 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 8,07 (t, *J*=8,0 Hz, 1H), 8,00 - 8,02 (m, 1H), 7,91 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,85 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 7,37 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 4,34 - 4,37 (m, 2H), 4,25 - 4,29 (m, 2H), 4,06 (s, 3H), 2,46 - 2,47 (m, 2H), 1,94 - 1,95 (m, 2H). EM (ESI): 439,2 [M + Na]⁺.

Ejemplo 31: 5⁵-(pirrolidina-1-carbonilo)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecáfano-4-ona

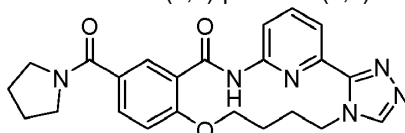


Etapa A: Metil 4-oxo-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecáfano-5⁵-carboxilato



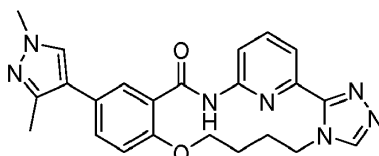
Se cargó un autoclave con una suspensión de 5⁵-bromo-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecáfano-4-ona (250 mg, 0,6 mmol), trietilamina (0,5 ml, 4,0 mmol) y [1,1'-bis(diciclopentilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) (39 mg, 0,06 mmol) en MeOH (8 ml) y DMF (6 ml). El autoclave se selló, se purgó tres veces con monóxido de carbono y la presión se ajustó a 60 PSI a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 70 °C y se mantuvo a esa temperatura durante 30 h. La suspensión marrón se concentró al vacío y se añadió DMSO (3,0 ml), la solución resultante se filtró y se sometió a purificación por HPLC (mediante el uso de una columna XTerra Prep RP18 OBD, 10 µm 50x250 mm y mediante el uso de agua (que contiene 0,1 % de TFA)/CH₃CN de 90/10 a 10/90 como fase móvil a un régimen de flujo de 50 ml/min) para dar el compuesto del título (150 mg, 63 %) como un sólido blanco. ^{RMN} ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 11,11 - 11,29 (m, 1H), 8,84 - 8,95 (m, 1H), 8,30 - 8,49 (m, 1H), 8,09 - 8,21 (m, 1H), 8,03 (br d, *J*=7,8 Hz, 1H), 7,96 (br d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,90 (br d, *J*=7,5 Hz, 1H), 6,93 - 7,08 (m, 1H), 4,17 - 4,43 (m, 4H), 3,87 (s, 3H), 2,06 (br s, 2H), 1,31 (br s, 2H). EM (ESI): 394,1 [M + H]⁺.

Etapa B: 5⁵-(pirrolidina-1-carbonilo)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecáfano-4-ona



Se cargó un vial de reacción con metilo 4-oxo-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecáfano-5⁵-carboxilato (25 mg, 0,06 mmol) y pirrolidina (0,5 ml, 6,0 mmol) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 12 h. Después de este tiempo, los volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo resultante se sometió a una purificación por HPLC (mediante el uso de una columna Sunfire Prep C18 OBD, 5 µm 30x50 mm y mediante el uso de agua/CH₃CN (que contiene TFA al 0,1 %) de 90/10 a 30/70 como fase móvil a un régimen de flujo de 50 ml/min) para dar el compuesto del título (4 mg, 15 %) como un sólido blanco. ^{RMN} ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,69, (s, 1H), 8,30 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 8,20 (d, *J*=2,5 Hz, 1H), 8,01 - 8,07 (m, 1H), 7,94 - 8,00 (m, 1H), 7,59 (dd, *J*=8,8, 2,8 Hz, 1H), 6,98 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 4,76 (t, *J*=7,0 Hz, 1H), 4,72 - 4,80 (m, 1H), 3,55 (br s, 2H), 3,12 - 3,20 (m, 2H), 2,98 (br s, 2H), 1,88 - 2,19 (m, 6H), 1,68 - 1,80 (m, 2H). EM (ESI): 433,1 [M + H]⁺.

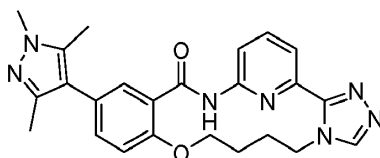
Ejemplo 32: 5⁵-(1,3-Dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecáfano-4-ona



Se cargó un vial de reacción con 1,3-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol (96 mg, 0,43 mmol), 5⁵-bromo-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecáfano-4-ona (150 mg, 0,36 mmol),

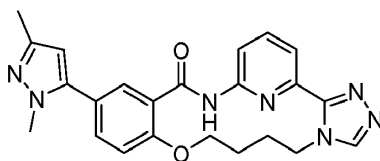
Pd(dppf)Cl₂ (26 mg, 0,04 mmol) y K₃PO₄ (160 mg, 0,75 milimoles). El vial se purgó con N₂ durante 10 min. Se añadió DMSO (2,0 ml) y la mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 2 h. Pasado este tiempo se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente. La filtración dio como resultado el aislamiento del compuesto del título (25 mg, 16 %). El filtrado se sometió a purificación por HPLC (mediante el uso de una columna XTerra Prep RP18 OBD, 10 µm 50x250 mm y mediante el uso de agua (que contiene 0,1% TFA)/CH₃CN de 90/10 a 10/90 como fase móvil a un régimen de flujo de 50 ml/min) para dar otro lote del compuesto del título (14 mg, 9 %) como un sólido blanco. ^{RMN} ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,33 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,04 - 8,11 (m, 1H), 8,03 (d, *J*=2,3 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,92 (dd, *J*=0,8, 8,3 Hz, 1H), 7,87 (dd, *J*=0,8, 7,5 Hz, 1H), 7,64 (dd, *J*=2,5, 8,5 Hz, 1H), 7,33 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 4,36 (br t, *J*=5,0 Hz, 2H), 4,25 - 4,33 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,42 - 2,48 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,98 (br s, 2H). EM (ESI): 430,2 [M + H]⁺.

Ejemplo 33: 5⁵-(1,3,5-Trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphan-4-ona



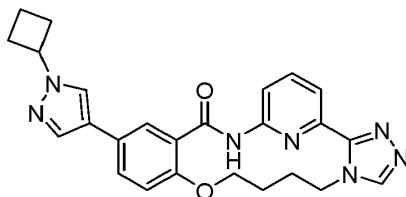
Se cargó un vial de reacción con 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)triazol (45 mg, 0,22 mol), 5⁵-bromo-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphan-4-ona (75 mg, 0,18 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (13 mg, 0,02 mmol) y K₃PO₄ (80 mg, 0,38 milimoles). El vial se purgó con N₂ durante 10 min. Se añadió DMSO (1 ml) y la mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 2 h. Transcurrido este tiempo, se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y se eliminaron los sólidos por filtración. El filtrado se sometió a purificación por HPLC (mediante el uso de una columna XTerra Prep RP18 OBD, 10 µm 50x250 mm y mediante el uso de agua (que contiene 0,1 % TFA)/CH₃CN de 90/10 a 40/60 como fase móvil a un régimen de flujo de 50 ml/min) para dar el compuesto del título (57 mg, 56 %) como un sólido blanco. ^{RMN} ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,15 (s, 1H), 7,99 (td, *J*=2,5, 5,5 Hz, 3H), 7,86 (dd, *J*=3,1, 5,4 Hz, 1H), 7,50 (dd, *J*=2,4, 8,4 Hz, 1H), 7,29 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 4,29 - 4,46 (m, 4H), 3,88 (s, 3H), 2,55 - 2,69 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,05 (br d, *J*=14,1 Hz, 2H). EM (ESI): 444,2 [M + H]⁺.

Ejemplo 34: 5⁵-(1,3-Dimetil-1*H*-pirazol-5-il)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphan-4-ona



Se cargó un vial de reacción con 1,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol (48 mg, 0,22 mmol), 5⁵-bromo-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphan-4-ona (75 mg, 0,18 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (13 mg, 0,02 mmol) y K₃PO₄ (80 mg, 0,38 milimoles). El vial se purgó con N₂ durante 10 min. Se añadió DMSO (1,0 ml) y la mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 2 h. Transcurrido este tiempo, se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y se eliminaron los sólidos por filtración. El filtrado se sometió a purificación por HPLC (mediante el uso de una columna XTerra Prep RP18 OBD, 10 µm 50x250 mm y mediante el uso de agua (que contiene 0,1 % TFA)/CH₃CN de 90/10 a 40/60 como fase móvil a un régimen de flujo de 50 ml/min) para dar el compuesto del título (5 mg, 5 %) como un sólido blanco. ^{RMN} ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,91 (s, 1H), 8,21 (d, *J*=2,5 Hz, 1H), 8,01 - 8,14 (m, 2H), 7,94 (dd, *J*=2,0, 6,5 Hz, 1H), 7,72 (dd, *J*=2,5, 8,5 Hz, 1H), 7,39 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,37 - 4,49 (m, 4H), 3,85 (s, 3H), 2,64 - 2,77 (m, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,13 (br s, 2H). EM (ESI): 430,2 [M + H]⁺.

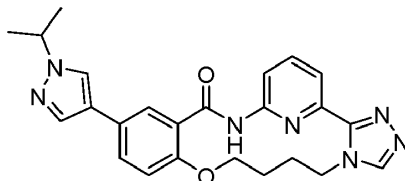
Ejemplo 35: 5⁵-(1-Ciclobutilo-1*H*-pirazol-4-il)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphan-4-ona



Se cargó un vial de reacción con 1-ciclobutil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (49 mg, 0,20 mmol), 5⁵-bromo-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphan-4-ona (75 mg, 0,18 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (13 mg, 0,02 mmol) y K₃PO₄ (80 mg, 0,38 milimoles). El vial se purgó con N₂ durante

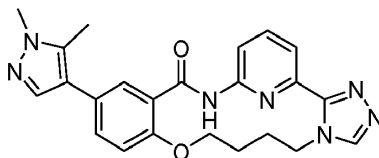
10 min. Se añadió DMSO (1 ml) y la mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 2 h. Transcurrido este tiempo, se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y se eliminaron los sólidos por filtración. El filtrado se sometió a purificación por HPLC (mediante el uso de una columna XTerra Prep RP18 OBD, 10 µm 50x250 mm y mediante el uso de agua (que contiene 0,1 % TFA)/CH₃CN de 90/10 a 40/60 como fase móvil a un régimen de flujo de 50 ml/min) para dar el compuesto del título (57 mg, 56 %) como un sólido blanco. ^{RMN} ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,30 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,34 (d, *J*=0,8 Hz, 1H), 8,16 (d, *J*=2,5 Hz, 1H), 8,05 - 8,12 (m, 1H), 7,90 - 7,94 (m, 2H), 7,87 (dd, *J*=0,8, 7,8 Hz, 1H), 7,81 (dd, *J*=2,5, 8,5 Hz, 1H), 7,31 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 4,84 (quin, *J*=8,5 Hz, 1H), 4,35 (br t, *J*=5,0 Hz, 2H), 4,25 - 4,32 (m, 2H), 2,35 - 2,56 (m, 6H), 1,97 (br d, *J*=6,0 Hz, 2H), 1,75 - 1,86 (m, 2H). EM (ESI): 456,2 [M + H]⁺.

Ejemplo 36: 5⁵-(1-Isopropilo-1*H*-pirazol-4-il)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphan-4-ona



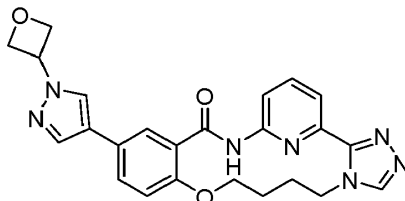
Se cargó un vial de reacción con 1-isopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)-1*H*-pirazol (34 mg, 0,14 mmol), 5⁵-bromo-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphan-4-ona (50 mg, 0,12 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (9 mg, 0,01 mmol) y K₃PO₄ (53 mg, 0,25 milimoles). El vial se purgó con N₂ durante 10 min. Se añadió NMP (1,0 ml) y la mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 2 h. Transcurrido este tiempo, se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y se eliminaron los sólidos por filtración. El filtrado se sometió a purificación por HPLC (mediante el uso de una columna XTerra Prep RP18 OBD, 10 µm 50x250 mm y mediante el uso de agua (que contiene 0,1 % TFA)/CH₃CN de 90/10 a 40/60 como fase móvil a un régimen de flujo de 50 ml/min) para dar el compuesto del título (16 mg, 23 %) como un sólido blanco. ^{RMN} ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,91 (s, 1H), 8,17 (d, *J*=2,5 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,78 - 7,84 (m, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,62 (dd, *J*=2,3, 8,5 Hz, 1H), 7,08 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 4,48 - 4,61 (m, 1H), 4,22 - 4,36 (m, 4H), 2,53 (br s, 2H), 1,96 - 2,09 (m, 2H), 1,53 (d, *J*=6,5 Hz, 6H). EM (ESI): 444,2 [M + H]⁺.

Ejemplo 37: 5⁵-(1,5-Dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphan-4-ona



Se cargó un vial de reacción con 1,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (32 mg, 0,14 mmol), 5⁵-bromo-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphan-4-ona (50 mg, 0,12 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (9 mg, 0,01 mmol) y K₃PO₄ (53 mg, 0,25 milimoles). El vial se purgó con N₂ durante 10 min. Se añadió NMP (1,0 ml) y la mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 2 h. Transcurrido este tiempo, se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y se eliminaron los sólidos por filtración. El filtrado se sometió a purificación por HPLC (mediante el uso de una columna XTerra Prep RP18 OBD, 10 µm 50x250 mm y mediante el uso de agua (que contiene 0,1 % TFA)/CH₃CN de 90/10 a 40/60 como fase móvil a un régimen de flujo de 50 ml/min) para dar el compuesto del título (12 mg, 18 %) como un sólido blanco. ^{RMN} ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,20 (br s, 1H), 8,07 (br s, 3H), 7,91 (br s, 1H), 7,53-7,68 (m, 2H), 7,10 - 7,33 (m, 1H), 4,30 - 4,51 (m, 4H), 3,74 - 3,95 (m, 3H), 2,67 (br s, 2H), 2,35 - 2,47 (m, 3H), 2,09 (br s, 2H). EM (ESI): 430,1 [M + H]⁺.

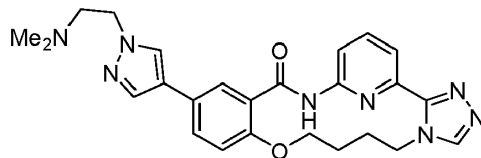
Ejemplo 38: 5⁵-(1-(oxetano-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphan-4-ona



Se cargó un vial de reacción con 1-(oxetan-3-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (54 mg, 0,22 mmol), 5⁵-bromo-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphan-4-ona (75 mg, 0,18 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (13 mg, 0,02 mmol) y K₃PO₄ (80 mg, 0,38 milimoles). El vial se purgó con N₂ durante 10 min. Se añadió NMP (1 ml) y la mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 2 h. Transcurrido este tiempo, se

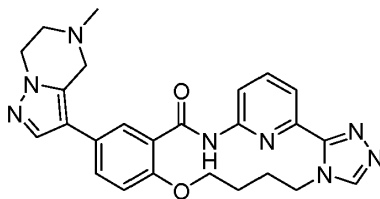
dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y se eliminaron los sólidos por filtración. El filtrado se sometió a purificación por HPLC (mediante el uso de una columna XTerra Prep RP18 OBD, 10 μ m 50x250 mm y mediante el uso de agua (que contiene 0,1 % TFA)/CH₃CN de 90/10 a 40/60 como fase móvil a un régimen de flujo de 50 ml/min) para dar el compuesto del título (3 mg, 4 %) como un sólido blanco. ^{RMN} ¹H (400 MHz, CD₃CN) δ ppm 11,51 (s, 1H), 8,31 - 8,36 (m, 2H), 8,08 (d, J =0,8 Hz, 1H), 7,97 - 8,02 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,89 - 7,94 (m, 1H), 7,75 (dd, J =2,5, 8,5 Hz, 1H), 7,22 (d, J =8,5 Hz, 1H), 5,49 - 5,59 (m, 1H), 5,02 (s, 2H), 5,01 (s, 2H), 4,36 (t, J =5,0 Hz, 2H), 4,24 - 4,31 (m, 2H), 2,61 (br s, 2H), 2,06 (br s, 2H). EM (ESI): 458,2 [M + H]⁺.

Ejemplo 39: 5⁵-(1-(2-(Dimetilamino)etil)-1H-pirazol-4-il)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphan-4-ona



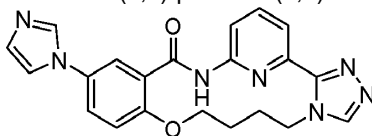
Una mezcla de 5⁵-bromo-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphan-4-ona (700 mg, 1,69 mmol), *N,N*-dimetil-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)etano-1-amina (493 mg, 1,86 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (123 mg, 0,17 mmol) y K₂CO₃ (467 mg, 3,38 mmol) en dioxano/H₂O (20 ml, 10/1) se agitó a 90 °C bajo una atmósfera de N₂ atmósfera durante 3 h. Pasado este tiempo la mezcla se concentró, se añadió MeOH (6 ml) y la mezcla se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice mediante el uso de DCM/MeOH (de 100/1 a 1/1) como eluyente para dar el compuesto del título (600 mg, 66 %) como un sólido blanco. ^{RMN} ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,61 (s, 1H), 8,21 (d, J =2,4 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,94 - 7,98 (m, 2H), 7,85 (d, J =6,0 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,64 (dd, J =2,4, 8,8 Hz, 1H), 7,13 (d, J =8,8 Hz, 1H), 4,26 - 4,38 (m, 6H), 2,95 (t, J =6,8 Hz, 2H), 2,47 - 2,62 (m, 2H), 2,40 (s, 6H), 2,05-2,08 (m, 2H). EM (ESI): 473,0 [M + H]⁺.

Ejemplo 40: 5⁵-(5-Metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirazina-3-il)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphan-4-ona



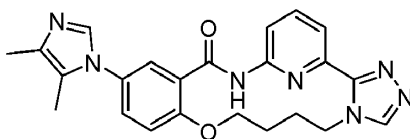
Una mezcla de 5⁵-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphan-4-ona (200 mg, 0,43 mmol), 3-bromo-5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirazina (140 mg, 0,65 mmol), K₂CO₃ (180 mg, 1,3 mmol) y Peppi-IPr (57 mg, 0,09 mmol) en EtOH (10 ml) y H₂O (1 ml) se agitó a 100 °C durante 17 h. Después de este tiempo, los volátiles se eliminaron a presión reducida para dar el producto crudo que se purificó por HPLC (mediante el uso de una columna Phenomenex Synergi C18, 4 μ m 150x30 mm y mediante el uso de CH₃CN/agua (que contiene 0,05 % de HCl), del 16 % al 36 % como fase móvil a un régimen de flujo de 25 ml/min) para dar el compuesto del título (10 mg, 5 %) como un sólido blanco. ^{RMN} ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,26 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,03 - 8,12 (m, 1H), 7,83 - 7,98 (m, 4H), 7,63 (dd, J =2,5, 8,7 Hz, 1H), 7,37 (d, J =8,6 Hz, 1H), 4,66 - 4,90 (m, 2H), 4,40 - 4,56 (m, 2H), 4,33 - 4,39 (m, 2H), 4,24 - 4,32 (m, 2H), 3,69 - 3,99 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,38 - 2,45 (m, 2H), 1,88 - 2,03 (m, 2H). EM (ESI): 471,2 [M + H]⁺.

Ejemplo 41: 5⁵-(1H-Imidazol-1-il)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphan-4-ona



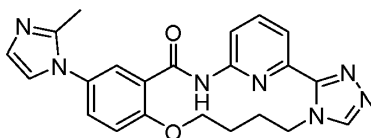
Una mezcla de 5⁵-bromo-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphan-4-ona (146 mg, 0,35 mmol), 1H-imidazol (48 mg, 0,7 mmol), (1*R*,2*R*)-*N*',*N*'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (10 mg, 0,07 mmol), Cs₂CO₃ (239 mg, 0,76 mmol) y CuI (7 mg, 0,035 mmol) en dioxano (2 ml) se agitó a 110 °C bajo una atmósfera de N₂ ambiente durante 17 h. Pasado este tiempo se añadió agua (15 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (2 x 20 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar el producto bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre sílice mediante el uso de un gradiente de elución DCM/MeOH (100/1 a 20/1). Purificación adicional por HPLC (mediante el uso de una columna Phenomenex Synergi C18, 4 μ m 150 x 30 mm y mediante el uso de CH₃CN/agua (que contiene HCl al 0,05 %), del 13 % al 33 % como fase móvil a un régimen de flujo de 25 ml/min) dio el compuesto del título (55 mg, 20 %) como un sólido blanco. ^{RMN} ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,15 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,29 - 8,33 (m, 2H), 8,10 (t, J =8,0 Hz, 1H), 8,01 (dd, J =8,8 Hz, J =2,8 Hz, 1H), 7,89 - 7,92 (m, 3H), 7,55 (d, J =9,2 Hz, 1H), 4,39 - 4,41 (m, 2H), 4,28 - 4,33 (m, 2H), 2,52 - 2,55 (m, 2H), 1,94 - 1,97 (m, 2H). EM (ESI): 402,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 42: 5⁵-(4,5-Dimetil-1*H*-imidazol-1-il)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodecafan-4-ona



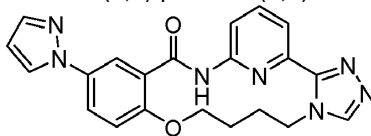
Una mezcla de 5⁵-bromo-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodecafan-4-ona (150 mg, 0,36 mmol), 4,5 -dimetil-1*H*-imidazol (104 mg, 1,04 mmol), quinolina-8-ol (8 mg, 0,05 mmol), CuI (10 mg, 0,05 mmol) y K₂CO₃ (100 mg, 0,72 mmol) en DMSO (3 ml) se agitó a 110 °C durante 24 h. La mezcla se filtró y el filtrado se purificó por HPLC (mediante el uso de una columna Phenomenex Synergi C18, 4 µm 150 x 30 mm y mediante el uso de CH₃CN/agua (que contiene HCl al 0,05 %), del 12 % al 42 % como fase móvil a un régimen de flujo de 25 ml/min) para dar el compuesto del título (15 mg, 10 %) como un sólido blanco. ^{RMN} ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,16 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,03 - 8,19 (m, 2H), 7,78 - 7,95 (m, 3H), 7,53 (d, *J*=9,2 Hz, 1H), 4,38 - 4,46 (m, 2H), 4,24 - 4,32 (m, 2H), 2,63 - 2,68 (m, 1H), 2,53 (s, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,93 - 2,01 (m, 2H). EM (ESI): 430,2 [M + H]⁺.

Ejemplo 43: 5⁵-(2-Metil-1*H*-imidazol-1-il)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodecafan-4-ona



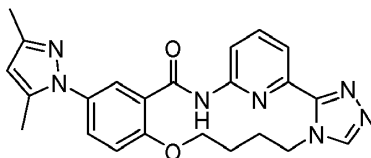
Una solución de 5⁵-bromo-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodecafan-4-ona (200 mg, 0,48 mmol), 2-metilo -1*H*-imidazol (357 mg, 4,35 mmol), dimetilglicina (199 mg, 1,93 mmol), CuI (184 mg, 0,96 mmol) y K₂CO₃ (367 mg, 2,66 mmol) en DMSO (15 ml) se agitó a 110 °C bajo una atmósfera de N₂ ambiente durante 12 h. Pasado este tiempo la mezcla se filtró y purificó por HPLC (mediante el uso de una columna Phenomenex Synergi C18, 4µm 150x30mm y mediante el uso de CH₃CN/agua (que contiene 0,05 % de HCl), del 10 % al 30 % como fase móvil a un régimen de flujo de 25 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (50 mg, 25 %) como un sólido amarillo. ^{RMN} ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,16 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,14 (d, *J*=3,2 Hz, 1H), 8,06 - 8,12 (m, 1H), 7,89 (dd, *J*=2,8, 5,0 Hz, 3H), 7,85 (dd, *J*=2,8, 6,0 Hz, 1H), 7,76 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 7,53 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,29 (d, *J*=9,6 Hz, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,50 - 2,51 (m, 2H), 1,97 (s, 2H). EM (ESI): 438,1 [M+Na]⁺.

Ejemplo 44: 5⁵-(1*H*-Pirazol-1-il)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodecafan-4-ona



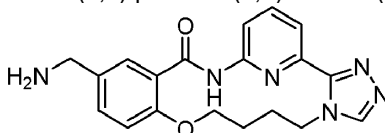
quinolina-5-ol (126 mg, 0,87 mmol) en DMF (10 ml) se agitó a 130 °C bajo una atmósfera de N₂ ambiente durante 17 h. Pasado este tiempo la mezcla se filtró y el filtrado se purificó por HPLC (mediante el uso de una columna Phenomenex Synergi C18, 4µm 150x30mm y mediante el uso de CH₃CN/agua (que contiene 0,05 % de HCl), del 33 % al 53 % como fase móvil a un régimen de flujo de 25 ml/min) para dar en orden de elución: 5⁵-(3-metil-1*H*-pirazol-1-il)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphan-4-ona (80 mg, 24%). ^{RMN} ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,32 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,35 - 8,40 (m, 2H), 8,09 - 8,10 (m, 1H), 7,88 - 7,99 (m, 3H), 7,39 (d, *J*=9,2 Hz, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,30 - 4,36 (m, 4H), 2,49 - 2,50 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,96 - 1,97 (m, 2H). EM (ESI): 438,1 [M + Na]⁺; y 5⁵-(5-metil-1*H*-pirazol-1-il)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphan-4-ona (15 mg, 4 %). ^{RMN} ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,27 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,02 - 8,08 (m, 2H), 7,86 - 7,92 (m, 2H), 7,75 - 7,77 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,42 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,27 - 4,39 (m, 4H), 2,49 - 2,50 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,96 - 1,97 (m, 2H). EM (ESI): 438,1 [M + Na]⁺.

Ejemplo 46: 5⁵-(3,5-Dimetil-1*H*-pirazol-1-il)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphan-4-ona



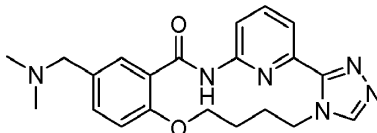
Una mezcla de 5⁵-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphan-4-ona (100 mg, 0,22 mmol), 3,5-dimetil-1*H*-pirazol (42 mg, 0,43 mmol) y Cu(OAc)₂ (39 mg, 0,22 mmol) en piridina (2 ml) se agitó a 60 °C durante 12 h. Pasado este tiempo se eliminó el solvente y se purificó el residuo por HPLC (mediante el uso de una columna Agela ASB, 5µm 150x25mm y mediante el uso de agua (que contiene 0,225 % HCOOH)/CH₃CN, del 29 % al 59 % como fase móvil a un régimen de flujo de 25 ml/min) para dar el compuesto del título (20 mg) como un sólido blanco. ^{RMN} ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,28 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,03 - 8,09 (m, 1H), 8,01 (d, *J*=2,8 Hz, 1H), 7,87 (dd, *J*=8,0, 10,4 Hz, 2H), 7,71 (dd, *J*=2,8, 8,8 Hz, 1H), 7,39 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 6,07 (s, 1H), 4,34 - 4,42 (m, 2H), 4,21 - 4,32 (m, 2H), 2,51 (s, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,97 (s, 2H). EM (ESI): 430,2 [M + H]⁺.

Ejemplo 47: 5⁵-(Aminometil)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphan-4-ona



Una mezcla de 4-oxo-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphano-5⁵-carbonitrilo (150 mg, 0,42 mmol) y Raney Ni (150 mg) en NH₃/MeOH (15 ml) se agitó a 20 °C bajo H₂ (15 Psi) durante 17 h. La mezcla de reacción se filtró y la torta del filtro se lavó con DCM/MeOH (10/1, 5 x 10 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar el crudo que se purificó por HPLC (mediante el uso de una columna Xtimate C18, 5 µm 150 x 25 mm y mediante el uso de agua (que contiene NH 10 mM₄HCO₃)/CH₃CN, del 31 % al 46 % como fase móvil a un régimen de flujo de 25 ml/min) para dar el compuesto del título (45 mg, 30 %) como un sólido blanco. ^{RMN} ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,33 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,05 (t, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,98 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 7,89 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 7,84 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 7,54 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,23 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 4,23 - 4,31 (m, 4H), 3,74 (s, 2H), 2,54 - 2,55 (m, 2H), 1,94 - 1,95 (m, 2H). EM (ESI): 365,0 [M + H]⁺.

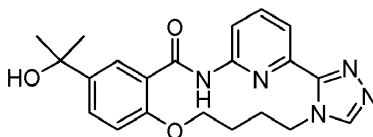
Ejemplo 48: 5⁵-((Dimetilamino)metilo)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphan-4-ona



Una mezcla de 5⁵-(aminometil)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphan-4-ona (100 mg, 0,27 mmol), formaldehído (100 mg, 3,3 mmol) en MeOH (10 ml) se agitó a 60 °C durante 2 h. Los volátiles se eliminaron a presión reducida para dar el material crudo que se purificó por HPLC (mediante el uso de una columna Xtimate C18, 5 µm 150 x 25 mm y mediante el uso de agua (que contiene NH 10 mM₄HCO₃)/CH₃CN, del 25 % al 65 % como fase móvil a un régimen de flujo de 25 ml/min) para dar el compuesto del título (15 mg, 14 %) como un sólido blanco. ^{RMN} (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,67 (s, 1H), 8,27 (d, *J*=2,8 Hz, 1H), 8,03 - 8,08 (m, 2H), 7,94 (d, *J*=6,0 Hz, 1H), 7,74 (dd, *J*= 8,4 y 2,0 Hz, 1H), 7,39 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 4,43 - 4,46 (m, 2H), 4,35 - 4,40 (m, 2H), 3,01 (s, 2H), 2,84 (s, 6H), 2,68 - 2,70 (m, 2H), 2,12 - 2,13 (m, 2H). EM (ESI): 393,1 [M + H]⁺.

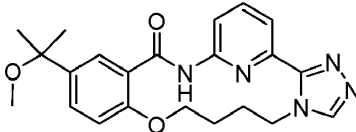
Ejemplo 49: 5⁵-(2-Hidroxipropano-2-il)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphan-4-

ona



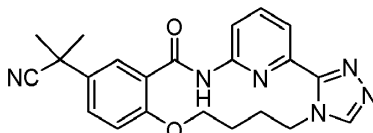
Una mezcla de metilo 4-oxo-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenocyclodecaphano-5⁵-carboxilato (200 mg, 0,51 mmol) en THF (1 ml) se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (1 M en éter dietílico, 5 ml, 5 mmol), luego se agitó a 18 °C durante 12 h. Después de este tiempo, la mezcla se inactivó con sat. ac. NH₄Cl (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron y purificaron mediante TLC preparativa (DCM/MeOH = 20/1) para dar el compuesto del título (130 mg, 65 %) como un sólido blanco. RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 11,49 (s, 1H), 8,33 (d, J=2,8 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,04 (dd, J=8,0, 16,0 Hz, 2H), 7,90 - 7,95 (m, 1H), 7,74 (dd, J =2,8, 8,8 Hz, 1H), 7,02 (d, J=8,4 Hz, 1H), 4,25 - 4,34 (m, 4H), 2,64 - 2,76 (m, 2H), 2,04 - 2,11 (m, 2H), 1,62 (s, 6H). EM (ESI): 394,0 [M + H]⁺.

Ejemplo 50: 5⁵-(2-metoxipropano-2-il)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenocyclodecaphano-4-ona



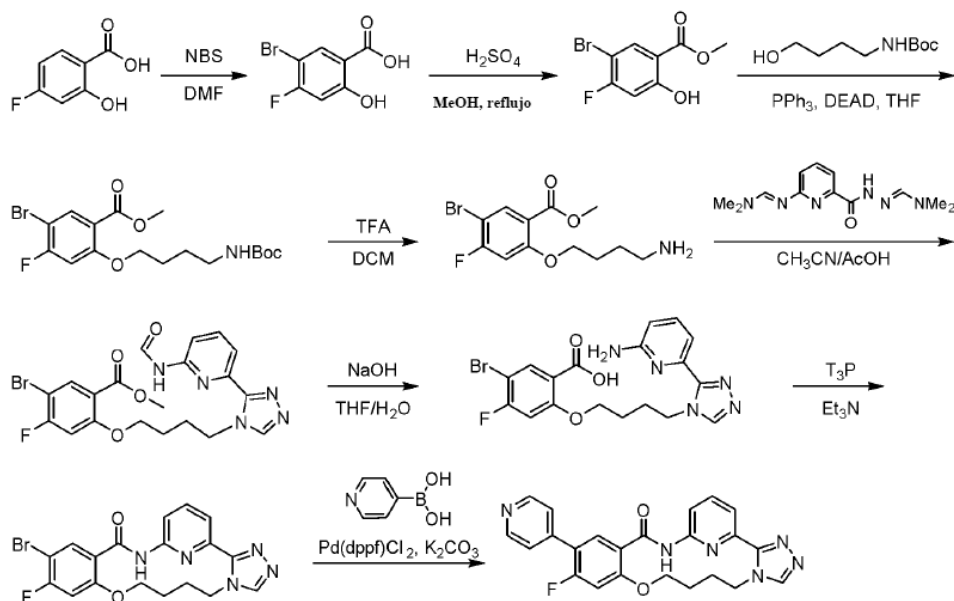
Una mezcla de 5⁵-(2-hidroxipropano-2-il)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenocyclodecaphano-4-ona (200 mg, 0,51 mmol) y TsOH (87 mg, 0,51 mmol) en MeOH (15 ml) se agitó a 18 °C durante 3 h. La mezcla se trató con agua (5 ml) y EtOAc (15 ml) y el pH se ajustó a 7-8 con solución sat. ac. de NaHCO₃. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron y purificaron por HPLC (mediante el uso de una columna Xtimate C18, 5 µm, 150 x 25 mm y mediante el uso de agua (que contiene NH 10 mM₄HCO₃)/CH₃CN, del 31 % al 61 % como fase móvil a un régimen de flujo de 25 ml/min) para dar el compuesto del título (30 mg, 14 %) como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 11,50 (s, 1H), 8,27 (d, J=2,8 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,06 (d, J=7,6 Hz, 1H), 8,02 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,90 - 7,94 (m, 1H), 7,63 (dd, J=2,0, 8,4 Hz, 1H), 7,04 (d, J=8,8 Hz, 1H), 4,27 - 4,34 (m, 4H), 3,07 (s, 3H), 2,62 - 2,77 (m, 2H), 2,05 - 2,13 (m, 2H), 1,56 (s, 6H). EM (ESI): 430,1 [M + Na]⁺.

Ejemplo 51: 2-Metil-2-(4-oxo-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenocyclodecaphano-5⁵-il)propanonitrilo

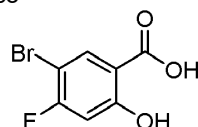


A una solución de TMSCN (228 mg, 2,3 mmol) en DCM (25 ml) se añadió SnCl₄ (299 mg, 1,15 mmol) a 0 °C seguido de 5⁵-(2-hidroxipropano-2-il)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenocyclodecaphano-4-ona (90 mg, 0,23 mmol) en DCM (25 ml). La mezcla se agitó a 31 °C durante 30 minutos. Después de este tiempo, los volátiles se eliminaron a presión reducida y el producto crudo se purificó por pre-HPLC (mediante el uso de una columna Agela ASB, 5 µm 150 x 25 mm y mediante el uso de agua (que contiene 0,225 % HCOOH)/CH₃CN, del 45 % al 55 % como fase móvil a un régimen de flujo de 25 ml/min) para dar el compuesto del título (15 mg, 16 %) como un sólido blanco. RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 11,21 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,03 - 8,09 (m, 2H), 7,83 - 7,89 (m, 2H), 7,70 - 7,72 (m, 1H), 7,33 (d, J=8,8 Hz, 1H), 4,31 - 4,34 (m, 2H), 4,23 - 4,28 (m, 2H), 2,44 (br, 2H), 1,94 (br, 2H), 1,69 (s, 6H). EM (ESI): 403,2 [M + H]⁺.

Ejemplo 52: 5⁴-Flúor-5⁵-(piridina-4-ilo)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4) triazol-5(1,2)-bencenocyclodecaphano-4-ona

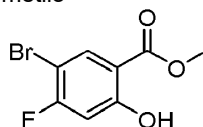


Etapa A. 5-bromo-4-fluoro-2-ácido hidroxibenzoico

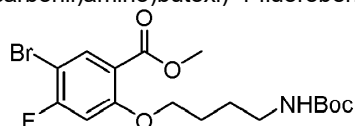


Una mezcla de ácido 4-fluoro-2-hidroxibenzoico (46 g, 0,29 mol) en DMF (500 ml) se trató con NBS (58 g, 0,32 mol). La mezcla de reacción se agitó a 18 °C durante 24 h. Pasado este tiempo la mezcla se trató con EtOAc (100 ml), se lavó con H₂O (3 × 500 ml) y sat. ac. LiCl (4 × 300 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (69 g, 100 %) como un sólido blanco. ^{RMN} ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,01 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,06 (d, *J*=10,0 Hz, 1H).

Etapa B. 5-bromo-4-fluoro-2-hidroxibenzoato de metilo

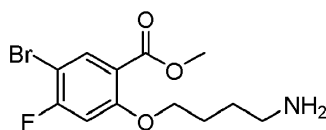


A una mezcla agitada de ácido 5-bromo-4-fluoro-2-hidroxibenzoico (75 g, 0,32 mol) en MeOH (800 ml) se le añadió H₂SO₄ (80 ml). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 17 h. Después de este tiempo, los volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo resultante se disolvió en H₂O (200 ml). El pH se ajustó a 10-11 mediante la adición de NaOH acuoso y la capa acuosa se extrajo con DCM (3 × 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron para dar el compuesto del título (70 g, 88 %) como un sólido blanco. RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,84 (br s, 1H), 8,01 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,06 (d, *J*=10,5 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H).

Etapa C. Metil 5-bromo-2-(4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)butoxi)-4-fluorobenzoato

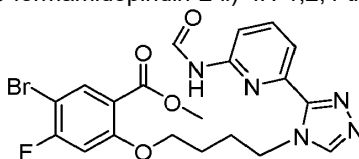
A una mezcla agitada de 5-bromo-4-fluoro-2-hidroxibenzoato de metilo (30 g, 0,12 mol), *tert*-butilo (4-hidroxibutil)carbamato (32 g, 0,17 mol) y PPh₃ (38 g, 0,15 mol) en THF (400 ml) se añadió gota a gota DIAD (30,7 ml, 0,16 mol). La mezcla de reacción se agitó a 18 °C durante 0,5 h. Después de este tiempo, los volátiles se eliminaron a presión reducida para dar un producto crudo. Se añadió éter de petróleo/EtOAc (6/1) hasta que precipitó un sólido. La mezcla se filtró y la capa orgánica se concentró para dar el compuesto del título (30 g, 59 %) como un sólido blanco. El producto se usó sin más purificación en la siguiente etapa.

Etapa D. 2-(4-aminobutoxi)-5-bromo-4-fluorobenzoato de metilo



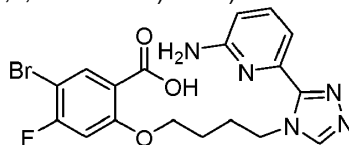
Una mezcla de metilo 5-bromo-2-(4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)butoxi)-4-fluorobenzoato (30 g, 0,071 mol) en TFA/DCM (100 ml, 1/1) se agitó a 18 °C durante 2 h. Después de este tiempo, los volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo resultante se disolvió en H₂O (50 ml). El pH de la capa acuosa se ajustó a 10-11 mediante la adición de NaOH acuoso y se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron para dar el compuesto del título (23 g, 100 %) como un sólido blanco. EM (ESI): 321,9 [(H + H) (⁸¹Br)]⁺.

Etapla E. Metil 5-bromo-4-fluoro-2-(4-(3-(6-formamidopiridin-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)butoxi)benzoato



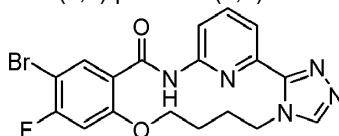
Una mezcla de 2-(4-aminobutoxi)-5-bromo-4-fluorobenzoato de metilo (22 g, 56 mmol) y (*E*)-*n*'-(6-(2-((*mi*)-(dimetilamino)metileno)hidrazina-1-carbonil)piridin-2-il)-*n*,*N*-dimetilformimidamida (11,2 g, 43 mmol) en AcOH (200 ml) y CH₃CN (200 ml) se agitó a 90 °C bajo N₂ durante 17 h. Después de este tiempo, los volátiles se eliminaron a presión reducida para dar el producto crudo que se purificó por cromatografía en columna sobre sílice mediante el uso de EtOAc como eluyente seguido de DCM/MeOH (1/0 a 10/1) para dar el compuesto del título (13 g, 61 %) como un sólido blanco. EM (ESI): 494,0 [(H + H) (⁸¹Br)]⁺.

Etapla F. 2-(4-(3-(6-Aminopiridin-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)butoxi)-5-bromo-4-ácido fluorobenzoico



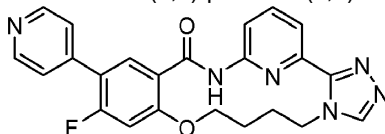
Una mezcla de metil 5-bromo-4-fluoro-2-(4-(3-(6-formamidopiridin-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)butoxi)benzoato (6 g, 12,2 mmol) y NaOH (1,46 g, 36,6 mmol) en THF/H₂O (4/1, 75 ml) se agitó a 70 °C durante 17 h. Después de este tiempo, los volátiles se eliminaron a presión reducida para dar el compuesto del título (5,5 g, 100 %) como un sólido blanco que se usó sin más purificación en la siguiente etapa sin más purificación. EM (ESI): 450,0 [(H + H) (⁷⁹Br)]⁺.

Etapla G. 5⁵-Bromo-5⁴-fluoro-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphan-4-ona



A una mezcla de 2-(4-(3-(6-aminopiridin-2-il)-4*H* se añadió ácido -1,2,4-triazol-4-il)butoxi)-5-bromo-4-fluorobenzoico (9,5 g, 21,1 mmol) T₃P (90 ml, ≥50 % en peso en EtOAc) y Et₃N (90 ml) y la reacción se agitó a 80 °C durante 17 h. Pasado este tiempo se eliminaron los volátiles a presión reducida para dar el producto bruto al que se le añadió H₂O (20 ml). El sólido se recogió por filtración, se purificó por re-cristalización en MeOH para dar el compuesto del título (3,2 g, 35 %) como un sólido blanco. RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,99 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,14 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 8,01 - 8,10 (m, 1H), 7,85 (dd, *J*=3,7, 7,6 Hz, 2H), 7,46 (d, *J*=10,8 Hz, 1H), 4,33 (br t, *J*=4,6 Hz, 2H), 4,18 - 4,28 (m, 2H), 2,38 - 2,41 (m, 2H), 1,87 - 1,97 (m, 2H). EM (ESI): 432,0 [(H + H) (⁷⁹Br)]⁺.

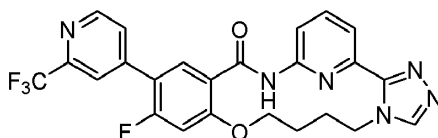
Etapla H. 5⁴-Flúor-5⁵-(piridina-4-ilo)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphan-4-ona



Una mezcla de 5⁵-bromo-5⁴-fluoro-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphan-4-ona (150 mg, 0,35 mmol), ácido piridin-4-ilborónico (51 mg, 0,42 mmol), K₂CO₃ (96 mg, 0,69 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (25 mg, 0,035 mmol) en dioxano/H₂O (5/1, 5 ml) se agitó a 90 °C bajo N₂ durante 2 h. Después de este tiempo, los volátiles se eliminaron a presión reducida para dar el producto crudo que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice mediante el uso de DCM/MeOH (1/0 a 30/1) como eluyente para dar el compuesto del título (60 mg, 40 %).

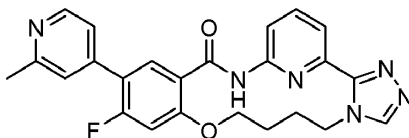
como un sólido marrón. RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,03 (s, 1H), 8,66 - 8,67 (m, 3H), 8,17 (d, *J*=9,2 Hz, 1H), 8,07 (t, *J*=9,0 Hz, 1H), 7,85 - 7,88 (m, 2H), 7,60 - 7,61 (m, 2H), 7,43 (d, *J*=13,2 Hz, 1H), 4,38 - 4,40 (m, 2H), 4,24 - 4,28 (m, 2H), 2,45 - 2,46 (m, 2H), 1,94 - 1,97 (m, 2H). EM (ESI): 431,1 [M + H]⁺.

5 Ejemplo 53: 5⁴-Fluoro-5⁵-(2-(trifluorometil)piridina-4-il)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphan-4-ona



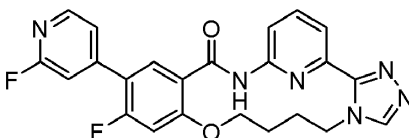
10 A una solución de 5⁵-bromo-5⁴-fluoro-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphan-4-ona (80 mg, 0,185 mmol) en dioxano/H₂O (5/1, 3 ml) bajo una atmósfera N₂ se añadió 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)piridina (56 mg, 0,2 mmol) y K₂CO₃ (51 mg, 0,37 mmol) seguido de Pd(dppf)Cl₂ (6,8 mg, 0,009 milimoles). La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. Pasado este tiempo la mezcla se concentró al vacío para dar el producto crudo, el cual se purificó por cromatografía en columna mediante el uso de DCM/MeOH (100/1 a 100/3) para dar el compuesto del título (75 mg, 65 %) como un sólido amarillo. RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,97 (s, 1H), 8,85 (d, *J*=4,8 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,24 (d, *J*=9,2 Hz, 1H), 8,02 - 8,08 (m, 2H), 7,94 (d, *J*=4,8 Hz, 1H), 7,84 (d, *J*=8,0 Hz, 2H), 7,42 (d, *J*=13,2 Hz, 1H), 4,35 - 4,38 (m, 2H), 4,21 - 4,26 (m, 2H), 2,41 - 2,42 (m, 2H), 1,94 (br, 2H). EM (ESI): 499,1 [M + H]⁺.

25 Ejemplo 54: 5⁴-Fluoro-5⁵-(2-metilpiridina-4-il)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphan-4-ona



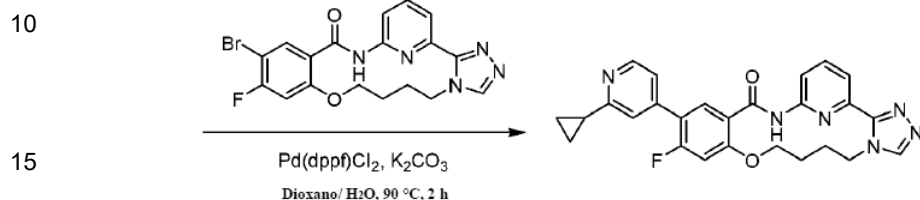
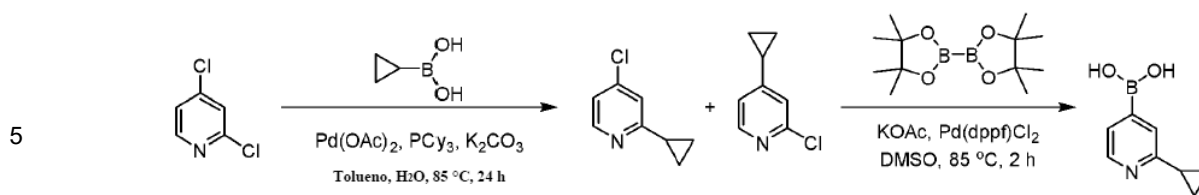
30 Una mezcla de 5⁵-bromo-5⁴-fluoro-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphan-4-ona (80 mg, 0,18 mmol), 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (60 mg, 0,28 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (27 mg, 0,037 mmol) y K₂CO₃ (52 mg, 0,37 mmol) en dioxano (5 ml) y H₂O (0,5 ml) se agitó a 85 °C durante 3 h. Después de este tiempo, los volátiles se eliminaron a presión reducida para dar el producto crudo que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH (1/0 a 30/1) para dar el compuesto del título (65 mg, 63 %) como un sólido marrón. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,06 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,54 (d, *J*=4,9 Hz, 1H), 8,18 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 8,05 - 8,11 (m, 1H), 7,89 (dd, *J*=3,7, 8,1 Hz, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,38 - 7,46 (m, 2H), 4,41 (br t, *J*=4,9 Hz, 2H), 4,23 - 4,32 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,51 - 2,54 (m, 2H), 1,92 - 2,05 (m, 2H). EM (ESI): 445,1 [M + H]⁺.

40 Ejemplo 55: 5⁴-Fluoro-5⁵-(2-fluoropiridina-4-il)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphan-4-ona

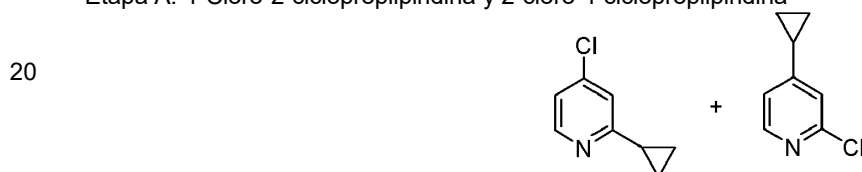


45 Una mezcla de 5⁵-bromo-5⁴-fluoro-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphan-4-ona (80 mg, 0,18 mmol), ácido (2-fluoropiridin-4-il)borónico (26 mg, 0,18 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (13,5 mg, 0,018 mmol), K₂CO₃ (51 mg, 0,37 mmol) en dioxano/H₂O (5/1, 12 ml) se desgasificó burbujeando N₂ a través de la mezcla. La reacción se agitó después a 90 °C durante 2 h. Pasado este tiempo se eliminó el solvente y se purificó el residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH (100/1 a 20/1) para dar el compuesto del título (62 mg, 59 %) como un sólido amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,98 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,32 - 8,34 (d, *J*=5,2 Hz, 1H), 8,19 - 8,22 (d, *J*=9,2 Hz, 1H), 8,04 - 8,08 (m, 1H), 7,85 - 7,87 (m, 2H), 7,58 - 7,59 (m, 1H), 7,42 - 7,45 (m, 2H), 4,37 - 4,40 (m, 2H), 4,23 - 4,27 (m, 2H), 2,44 - 2,47 (m, 2H), 1,93 - 1,95 (m, 2H). EM (ESI): 449,0 [M + H]⁺.

60 Ejemplo 56: 5⁵-(2-ciclopropilpiridina-4-il)-5⁴-fluoro-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphan-4-ona

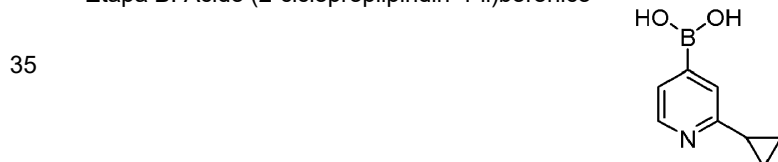


Etapa A. 4-Cloro-2-ciclopropilpiridina y 2-cloro-4-ciclopropilpiridina



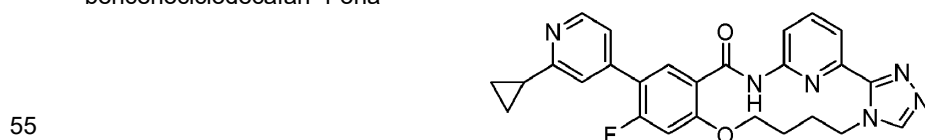
25 Una mezcla de 2,4-dicloropiridina (4 g, 27 mmol), ácido ciclopropilborónico (5,1 g, 59 mmol), Pd(OAc)₂ (606 mg, 2,7 mmol), K₂CO₃ (8,22 g, 59 mmol) y PCy₃ (1,52 g, 5,4 mmol) en tolueno (100 ml) y H₂O (20 ml) se desgasificó con N₂. La reacción se agitó a 85 °C bajo una atmósfera de N₂ ambiente durante 12 h. Pasado este tiempo se eliminaron los volátiles a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice mediante el uso EtOAc/éter de petróleo (1/100 a 1/5) como eluyente para dar 4-cloro-2-ciclopropilpiridina (290 mg, 7 %) y 2-cloro-4-ciclopropilpiridina (400 mg, 9 %) como un sólido blanco. EM (ESI): 153,9 [M + H]⁺.

Etapa B. Ácido (2-ciclopropilpiridin-4-il)borónico



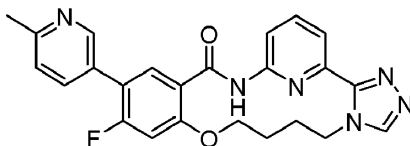
40 Una mezcla de 4-cloro-2-ciclopropilpiridina (100 mg, 0,65 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (198 mg, 0,78 mmol), KOAc (128 mg, 1,31 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (47 mg, 0,065 mmol) en dioxano (4 ml) se desgasificó con N₂ y se agitó a 120 °C durante 12 h. Pasado este tiempo se eliminaron los volátiles a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC (mediante el uso de una columna Phenomenex Synergi C18, 4µm 150x30mm y mediante el uso de CH₃CN/agua (que contiene HCl al 0,05 %), del 0 % al 15 % como fase móvil a un régimen de flujo de 25 ml/min) para dar el compuesto del título (25 mg, 16 %) como un sólido blanco. RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,49 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,93 (d, J=5,6 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 2,32 - 2,36 (m, 1H), 1,44 - 1,47 (m, 2H), 1,22 - 1,25 (m, 2H).

50 Etapa C. 5⁵-(2-ciclopropilpiridina-4-il)-5⁴-fluoro-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecan-4-ona



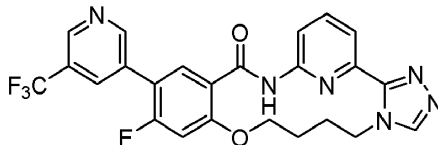
60 Una mezcla de 5⁵-bromo-5⁴-fluoro-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecan-4-ona (20 mg, 0,082 mmol), (2-ácido ciclopropilpiridin-4-il)borónico (16 mg, 0,098 mmol), K₂CO₃ (23 mg, 0,16 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (6 mg, 0,08 mmol) en dioxano/H₂O (5/1, 1 ml) se agitó a 90 °C bajo una atmósfera de N₂ durante 2 h. Después de este tiempo, los volátiles se eliminaron a presión reducida para dar el producto crudo que se purificó por cromatografía en columna sobre sílice mediante el uso de DCM/MeOH (30/1) como eluyente para dar el compuesto del título (10 mg, 46 %) como un sólido blanco. RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,03 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,47 (d, J=5,2 Hz, 1H), 8,16 (d, J=8,8 Hz, 1H), 8,05 - 8,07 (m, 1H), 7,85 - 7,89 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,41 (d, J=12,8 Hz, 1H), 7,31 - 7,32 (m, 1H), 4,38 - 4,40 (m, 2H), 4,26 - 4,28 (m, 2H), 2,54 - 2,55 (m, 2H), 2,19 - 2,20 (m, 1H), 1,97 - 1,98 (m, 2H), 0,95 - 0,97 (m, 4H). EM (ESI): 471,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 57: 5⁴-Fluoro-5⁵-(6-metilpiridina-3-il)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphan-4-ona



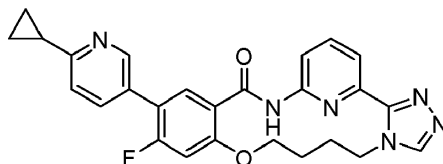
Una mezcla de 5⁵-bromo-5⁴-fluoro-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphan-4-ona (80 mg, 0,18 mmol), (6-ácido metilpiridin-3-il)borónico (38 mg, 0,28 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (40 mg, 0,05 mmol) y K₂CO₃ (51 mg, 0,37 mmol) en dioxano/H₂O (3 ml, 10/1) se agitó a 90 °C durante 4 h. Pasado este tiempo la mezcla se concentró y purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice mediante el uso de éter de petróleo/EtOAc (100/1) seguido de DCM/MeOH (100/1 a 10/1) como eluyentes para dar el compuesto del título (40 mg, 49%) como un sólido blanco. ^{RMN} ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,06 (s, 1H), 8,58 - 8,71 (m, 2H), 8,01 - 8,12 (m, 2H), 7,82 - 7,90 (m, 3H), 7,34 - 7,43 (m, 2H), 4,37 (m, 2H), 4,20 - 4,29 (m, 2H), 2,51 (m, 5H), 1,95 (m, 2H). EM (ESI): 445,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 58: 5⁴-Fluoro-5⁵-(5-(trifluorometil)piridina-3-il)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphan-4-ona



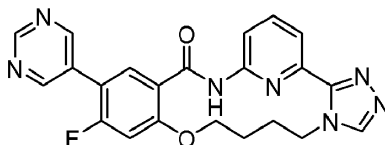
Una mezcla de 5⁵-bromo-5⁴-fluoro-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphan-4-ona (80 mg, 0,19 mmol), 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)-5-(trifluorometil)piridina (61 mg, 0,22 mmol), K₂CO₃ (51,0 mg, 0,37 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (13,5 mg, 0,019 mmol) en dioxano/H₂O (5/1, 4 ml) se agitó a 90 °C bajo N₂ durante 2 h. Después de este tiempo, los volátiles se eliminaron a presión reducida para dar el producto crudo que se purificó por cromatografía en columna sobre sílice mediante el uso de DCM/MeOH (30/1) como eluyente para dar el compuesto del título (64 mg, 69 %) como un sólido marrón. ^{RMN} ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,01 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,20 (d, J=9,2 Hz, 1H), 8,03 - 8,05 (m, 1H), 7,84 - 7,87 (m, 2H), 7,44 (d, J=12,4 Hz, 1H), 4,37 - 4,39 (m, 2H), 4,23 - 4,27 (m, 2H), 2,54 - 2,55 (m, 2H), 1,94 - 1,95 (m, 2H). EM (ESI): 498,9 [M + H]⁺.

Ejemplo 59: 5⁵-(6-Ciclopropilpiridina-3-il)-5⁴-fluoro-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphan-4-ona



Una mezcla de 5⁵-bromo-5⁴-fluoro-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphan-4-ona (80, 0,19 mmol), (6-ciclopropilpiridina -3-il)ácido borónico (45 mg, 0,28 mmol), K₂CO₃ (51 mg, 0,37 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (27 mg, 0,037 mmol) en dioxano/H₂O (4/1, 2 ml) se agitó a 85 °C bajo N₂ durante 2 h. Después de este tiempo, los volátiles se eliminaron a presión reducida para dar el compuesto crudo que se purificó por cromatografía en columna sobre sílice mediante el uso de DCM/MeOH (30/1) como eluyente para dar el compuesto del título (35 mg, 40 %) como un sólido marrón. RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,09 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,06 - 8,11 (m, 2H), 7,84 - 7,91 (m, 3H), 7,39 - 7,44 (m, 2H), 4,39 - 4,40 (m, 2H), 4,27 - 4,28 (m, 2H), 2,54 - 2,55 (m, 2H), 2,17 - 2,18 (m, 1H), 1,98 - 1,99 (m, 2H), 0,99 - 1,01 (m, 4H). EM (ESI): 471,1 [M + H]⁺.

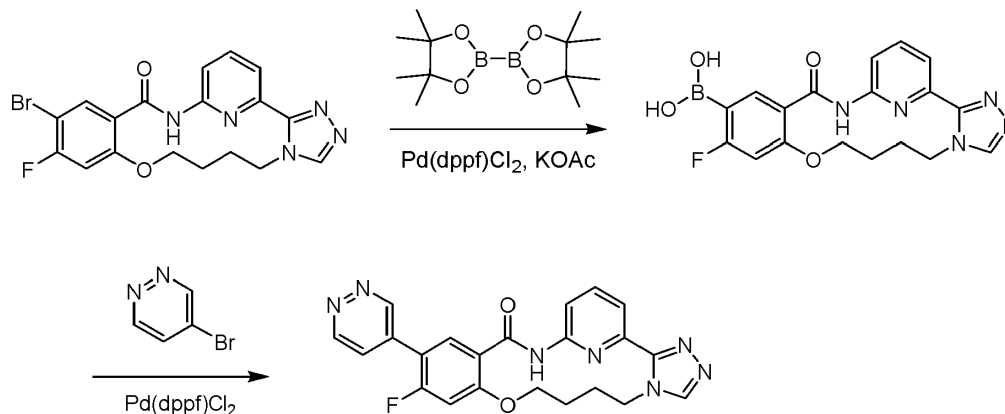
Ejemplo 60: 5⁴-Fluoro-5⁵-(pirimidina-5-il)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphan-4-ona



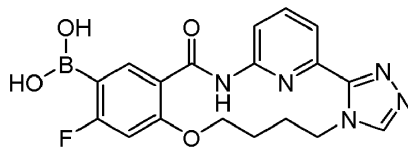
Una mezcla de 5⁵-bromo-5⁴-fluoro-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphan-4-ona (80 mg, 0,19 mmol), ácido pirimidin-5-ilborónico (27 mg, 0,22 mmol), K₂CO₃ (51 mg, 0,37 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (13,9 mg, 0,019 mmol) en DMF/H₂O (5/1, 5 ml) se agitó a 90 °C bajo N₂ durante 1 h. Pasado este tiempo se añadió agua (20 ml) sobre lo cual se formó un sólido. El sólido se filtró y se secó al vacío para dar el producto bruto que se

purificó por cromatografía en columna sobre sílice mediante el uso de DCM/MeOH (30/1) como eluyente para proporcionar el compuesto del título (45 mg, 56 %) como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11,01 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 9,04 (s, 2H), 8,67 (s, 1H), 8,20 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 8,04 - 8,08 (m, 1H), 7,85 - 7,88 (m, 2H), 7,46 (d, $J=12,0$ Hz, 1H), 4,37 - 4,39 (m, 2H), 4,24 - 4,28 (m, 2H), 2,54 - 2,55 (m, 2H), 1,95 - 1,96 (m, 2H). EM (ESI): 432,0 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 61: 5⁴-Fluoro-5⁵-(piridazina-4-il)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecafano-4-ona

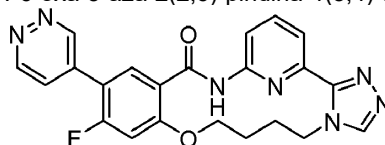


Etapa A. (5⁴-Fluoro-4-oxo-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecafano-5⁵-il)ácido borónico



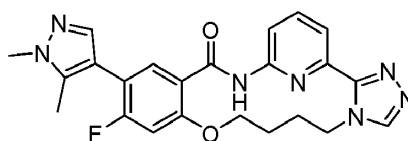
Una mezcla de 5⁵-bromo-5⁴-fluoro-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecafano-4-ona (200 mg, 0,46 mmol), 4,4',4'',5,5',5'',8-tetrametil-2,2'-bis(1,3,2-dioxaborolano) (587 mg, 2,31 mmol) y KOAc (136 mg, 1,39 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (34 mg, 0,05 mmol) en dioxano (5 ml) se agitó a 85 °C bajo N₂ durante 12 h. Pasado este tiempo la mezcla se concentró y se añadió agua (5 ml). La mezcla se extrajo con DCM/MeOH (10/1, 3 x 15 ml) y los extractos orgánicos combinados se concentraron para dar el compuesto del título (222 mg, crudo), que se usó sin más purificación en la siguiente etapa. EM (ESI): 398,0 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Etapa B. 5⁴-Fluoro-5⁵-(piridazina-4-il)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecafano-4-ona



Una mezcla de (5⁴-fluoro-4-oxo-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecafano-5⁵-il)ácido borónico (250 mg, 0,63 mmol), 4-bromopiridazina (166 mg, 1,04 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (74 mg, 0,10 mmol) y K₂CO₃ (144 mg, 1,04 mol) en dioxano (15 ml) y H₂O (2 ml) se agitó a 90 °C durante 3 h. Después de este tiempo, los volátiles se eliminaron a presión reducida para dar el producto crudo que se purificó por HPLC (mediante el uso de una columna Phenomenex Synergi C18, 4 μm 150x30 mm y mediante el uso de CH₃CN/agua (que contiene HCl al 0,05 %), del 25 % al 40 % como fase móvil a un régimen de flujo de 25 ml/min) para dar el compuesto del título (58 mg, 21 %) como un sólido blanco. RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10,97 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 9,37 (d, $J=5,6$ Hz, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,29 (d, $J=9,2$ Hz, 1H), 8,02 - 8,14 (m, 2H), 7,90 (t, $J=8,0$ Hz, 2H), 7,46 - 7,49 (m, 1H), 4,36 - 4,42 (m, 2H), 4,27 - 4,35 (m, 2H), 2,41 - 2,46 (m, 2H), 1,88 - 2,02 (m, 2H). EM (ESI): 432,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

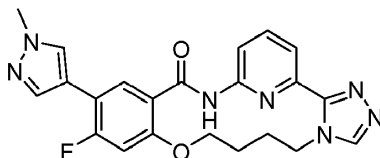
Ejemplo 62: 5⁵-(1,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il)-5⁴-fluoro-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecafano-4-ona



Una solución de 5⁵-bromo-5⁴-fluoro-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecafano-4-ona (150 mg, 0,35 mmol), (ácido 1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)borónico (58 mg, 0,42 mmol), K₂CO₃ (96 mg, 0,69 mmol) y

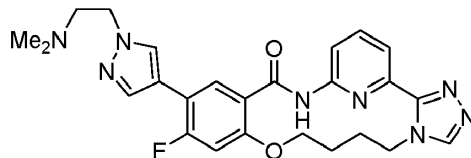
Pd(dppf)Cl₂ (25 mg, 0,035 mmol) en dioxano/H₂O (3 ml, 10/1) se agitó a 90 °C bajo N₂ durante 4 h. Pasado este tiempo la mezcla se filtró y purificó por HPLC (mediante el uso de una columna Phenomenex Synergi C18, 4µm 150x30mm y mediante el uso de CH₃CN/agua (que contiene HCl al 0,05 %), del 32 % al 52 % como fase móvil a un régimen de flujo de 25 ml/min) para dar el compuesto del título (13 mg, 8,64 %) como un sólido blanco. RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,03 - 11,19 (m, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,00 - 8,10 (m, 1H), 7,82 - 7,96 (m, 3H), 7,49 (s, 1H), 7,33 (br d, *J*=11,7 Hz, 1H), 4,31 - 4,41 (m, 2H), 4,19 - 4,30 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,25 - 3,30 (m, 2H), 2,25 (s, 2H), 1,96 (br s, 3H). EM (ESI): 448,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 63: 5⁴-Fluoro-5⁵-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphan-4-ona



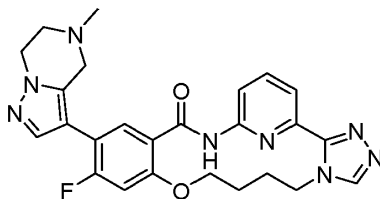
Una solución de 5⁵-bromo-5⁴-fluoro-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphan-4-ona (150 mg, 0,35), 1-metil- 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)-1*H*-pirazol (87 mg, 0,42 mmol), K₂CO₃ (96 mg, 0,70 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (25 mg, 0,035 mmol) en dioxano/H₂O (3 ml, 10/1) se agitó a 90 °C bajo N₂ durante 4 h. Pasado este tiempo la mezcla se filtró y purificó por HPLC (mediante el uso de una columna Phenomenex Synergi C18, 4µm 150x30mm y mediante el uso de CH₃CN/agua (que contiene 0,05 % de HCl), del 31 % al 51 % como fase móvil a un régimen de flujo de 25 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (50 mg, 33 %) como un sólido amarillo. El producto se purificó adicionalmente por HPLC (mediante el uso de una columna Xtimate C18, 5 µm, 150 x 25 mm y mediante el uso de agua (que contiene 10 mM de NH₄HCO₃)/CH₃CN, del 30 % al 60 % como fase móvil a un régimen de flujo de 25 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (5 mg, 12 %) como un sólido blanco. RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,07 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,21 (t, *J*=8,8 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,06 (t, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,84 - 7,88 (m, 3H), 7,31 (d, *J*=13,2 Hz, 1H), 4,32 - 4,34 (m, 2H), 4,23 - 4,27 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,42 - 2,43 (m, 2H), 1,93 - 1,94 (m, 2H). EM (ESI): 434,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 64: 5⁵-(1-(2-(Dimetilamino)etilo)-1*H*-pirazol-4-il)-5⁴-fluoro-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphan-4-ona



A una solución de 5⁵-bromo-5⁴-fluoro-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphan-4-ona (100 mg, 0,23 mmol) en DME/H₂O (10/1, 3 ml) bajo una atmósfera de N₂ se agregó *n,n*-dimetil-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)-1*H*-pirazol-1-il)etano-1-amina (74 mg, 0,28 mmol), K₂CO₃ (64 mg, 0,46 mmol) seguido de Pd(dtpf)Cl₂ (15 mg, 0,02 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 18 h. Pasado este tiempo la reacción se concentró al vacío para dar el crudo, que se purificó por HPLC (mediante el uso de una columna Phenomenex Synergi C18, 4µm 150x30mm y mediante el uso de CH₃CN/agua (que contiene 0,05 % de HCl), del 17 % al 37 % como fase móvil a un régimen de flujo de 25 ml/min) para dar el compuesto del título (26 mg, 23 %) como un sólido blanquecino. RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 9,34 (s, 1H), 8,25 (d, *J*=9,2 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,89 - 8,05 (m, 2H), 7,86 (d, *J*=7,6 Hz, 2H), 6,98 - 6,85 (m, 1H), 4,69 (t, *J*=6,4 Hz, 2H), 4,45 - 4,43 (m, 2H), 4,41 - 4,33 (m, 2H), 3,78 (t, *J*=6,0 Hz, 2H), 3,04 (s, 6H), 2,58 (br, 2H), 2,09 (br, 2H). EM (ESI): 491,1 [M + H]⁺.

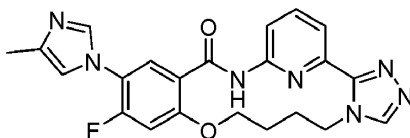
Ejemplo 65: 5⁴-Fluoro-5⁵-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirazina-3-il)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphan-4-ona



Una mezcla de ácido (5⁴-fluoro-4-oxo-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphano-5⁵-il)borónico (200 mg, 0,5 mmol), 3-bromo-5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirazina (90 mg, 0,42 mmol), K₂CO₃ (173 mg, 1,25 mmol) y PEPPSI (56,6 mg, 83,4 µmol) en EtOH/H₂O (10/1, 5 ml) se agitó a 100 °C durante 2 h. Pasado este tiempo la mezcla se concentró y se añadió DMF (5 ml). El producto se purificó por HPLC (mediante el uso de una columna Phenomenex Synergi C18, 4 µm 150x30 mm y mediante el uso de CH₃CN/agua (que contiene 0,05 % de HCl), del 10 % al 30 % como fase móvil a un régimen de flujo de 25 ml/min) para dar el compuesto del

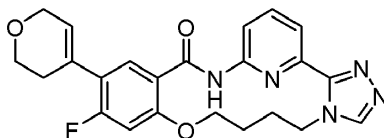
título (50 mg, 24 %) como un sólido amarillo como la sal de HCl. $^1\text{RMN H}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11,96 (s, 1H), 11,10 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,09 - 8,13 (m, 1H), 7,90 - 7,95 (m, 3H), 7,86 (s, 1H), 7,38 - 7,41 (m, 1H), 4,58 - 4,63 (m, 2H), 4,48 - 4,53 (m, 2H), 4,36 - 4,37 (m, 4H), 3,70 - 4,00 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,48 - 2,51 (m, 2H), 1,89 - 1,97 (m, 2H). EM (ESI): 489,2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 66: 5⁴-Fluoro-5⁵-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecapan-4-ona



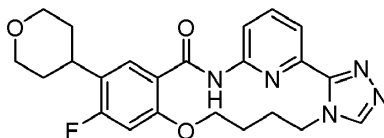
Una mezcla de (5⁴-fluoro-4-oxo-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecapano-5⁵-il)ácido borónico (50 mg, 0,13 mmol), 4-metil-1*H*-imidazol (17 mg, 0,21 mmol) y $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (56 mg, 0,31 mmol) en piridina (1 ml) se agitó a 60 °C durante 12 h. Pasado este tiempo se eliminó el solvente y se purificó el residuo por HPLC (mediante el uso de una columna Phenomenex Synergi C18, 4 μm 150x30mm y mediante el uso de CH_3CN /agua (que contiene HCl al 0,05 %), del 42 % al 57 % como fase móvil a un régimen de flujo de 25 ml/min) para dar el compuesto del título (26 mg, 48 %) como un sólido blanco. $^1\text{RMN H}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10,99 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,29 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 8,04 - 8,13 (m, 1H), 7,82 - 7,92 (m, 3H), 7,65 (d, $J=12,8$ Hz, 1H), 4,36 - 4,45 (m, 2H), 4,29 (s, 2H), 2,30 - 2,44 (m, 5H), 1,96 (s, 2H). EM (ESI): 434,0 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 67: 5⁵-(3,6-Dihidro-2*H*-pirano-4-ilo)-5⁴-fluoro-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecapan-4-ona



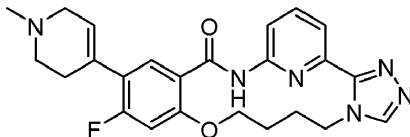
A una mezcla de 5⁵-bromo-5⁴-fluoro-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecapan-4-ona (250 mg, 0,58 mmol), 2-(3,6-dihidro-2*H*-pirano-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (243 mg, 1,16 mmol) y K_3PO_4 (182 mg, 1,16 mmol) en dioxano/ H_2O (7 ml/1,4 ml) bajo N_2 se añadió $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (42 mg, 0,06 milimoles). La mezcla se agitó a 90 °C durante 2 h. Pasado este tiempo la mezcla se concentró y el producto crudo se purificó por HPLC (mediante el uso de una columna Phenomenex Synergi C18, 4 μm 150x30mm y mediante el uso de CH_3CN /agua (que contiene HCl al 0,05 %), del 35 % al 88 % como fase móvil a un régimen de flujo de 25 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (30 mg, 12 %) como un sólido blanco. ^1RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11,07 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,04 (t, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J=9,2$ Hz, 1H), 7,83 - 7,87 (m, 2H), 7,23 (d, $J=12,8$ Hz, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,31 - 4,32 (m, 2H), 4,20 - 4,27 (m, 4H), 3,78 - 3,82 (m, 2H), 2,41 (s, 4H), 1,93 (s, 2H). EM (ESI): 436,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 68: 5⁴-Fluoro-5⁵-(tetrahidro-2*H*-pirano-4-ilo)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecapan-4-ona



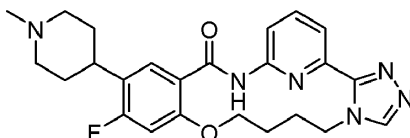
A una solución de 5⁵-(3,6-dihidro-2*H*-pirano-4-ilo)-5⁴-fluoro-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecapan-4-ona (80 mg, 0,18 mmol) en MeOH/THF (100 ml/10 ml) se añadió Pd (80 mg, 10% en C). La mezcla se agitó a 30 °C bajo H_2 de 30 psi durante 2 h. Pasado este tiempo se filtró la mezcla y se lavó la torta del filtro con DCM. El filtrado se concentró al vacío para dar el producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice mediante el uso de DCM/MeOH (1/0 a 95/5) para dar el compuesto del título (57 mg, 72 %) como un sólido blanco. ^1RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11,08 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,03 (t, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,80 - 8,00 (m, 3H), 7,16 (d, $J=12,4$ Hz, 1H), 4,19 - 4,28 (m, 4H), 3,93 (d, $J=10,0$ Hz, 2H), 3,44 (t, $J=10,0$ Hz, 2H), 2,99 - 3,01 (m, 1H), 2,39 - 2,40 (m, 2H), 1,91 (br, 2H), 1,71-1,67 (m, 4H). EM (ESI): 438,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 69: 5⁴-Fluoro-5⁵-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina-4-il)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecapan-4-ona



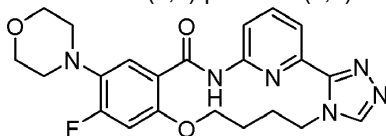
A una solución de 5⁵-bromo-5⁴-fluoro-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecafan-4-ona (90 mg, 0,21 mmol) en EtOH/agua (10/1, 3 ml) bajo una N₂ atmósfera se añadió 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (93 mg, 0,42 mmol) y K₂CO₃ (58 mg, 0,42 mmol) seguido de PEPPSI-IPr (14 mg, 0,02 mmol). La mezcla se agitó a 90 °C durante 1,5 h. Pasado este tiempo se eliminó el solvente a presión reducida y el producto crudo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice mediante el uso de DCM/MeOH (100/1 a 20/1) como eluyente para dar el compuesto del título (37 mg, 40 %) como un sólido blanco. ^{RMN} ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,09 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,06 (t, *J*=7,8 Hz, 1H), 7,93 (d, *J*=9,2 Hz, 1H), 7,87 (dd, *J*=4,4, 7,6 Hz, 2H), 7,22 (d, *J*=13,2 Hz, 1H), 6,01 (br s, 1H), 4,33 (t, *J*=5,0 Hz, 2H), 4,23 - 4,29 (m, 2H), 3,02 (br d, *J*=3,2 Hz, 2H), 2,55 - 2,59 (m, 2H), 2,45 (br s, 4H), 2,28 (s, 3H), 1,90 - 1,99 (m, 2H). EM (ESI): 449,2 [M + H]⁺.

Ejemplo 70: 5⁴-Fluoro-5⁵-(1-metilpiperidina-4-il)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecafan-4-ona



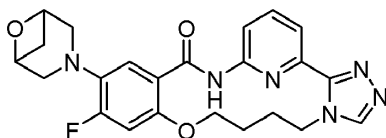
A una solución de 5⁴-fluoro-5⁵-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina-4-il)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecafan-4-ona (117 mg, 0,26 mmol) en MeOH (40 ml) se añadió Pd (150 mg, 10 % en C) a 30 °C. La mezcla se agitó a 30 °C bajo H₂ atmósfera (15 PSI) durante 15 h. Pasado este tiempo se filtró la mezcla y se lavó la torta del filtro con DCM. El filtrado se concentró al vacío para dar el producto crudo, que se purificó por HPLC (mediante el uso de una columna Ximate C18, 5 μm 150x25 mm y mediante el uso de agua (que contiene 10 mM de NH₄HCO₃)/CH₃CN, del 25 % al 55 % como fase móvil a un régimen de flujo de 25 ml/min) para dar el compuesto del título (5 mg, 4 %) como un sólido blanco. ^{RMN} (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,12 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,05 (t, *J*=7,8 Hz, 1H), 7,82 - 7,94 (m, 3H), 7,19 (d, *J*=12,4 Hz, 1H), 4,21 - 4,35 (m, 4H), 2,88 (d, *J*=10,6 Hz, 2H), 2,69 - 2,77 (m, 1H), 2,43 - 2,46 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,89 - 2,03 (m, 4H), 1,65 - 1,76 (m, 4H). EM (ESI): 451,3 [M + H]⁺.

Ejemplo 71: 5⁴-Fluoro-5⁵-morfolino-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecafan-4-ona



Una mezcla del compuesto 5⁵-bromo-5⁴-fluoro-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecafan-4-ona (100 mg, 0,23 mmol), morfolina (0,1 ml, 1,16 mmol), RuPhos (21 mg, 0,05 mmol), *t*-BuONa (44 mg, 0,5 mmol) y Pd₂(dba)₃ (21 mg, 0,023 mmol) en dioxano/THF (1/1, 6 ml) se agitó a 120 °C bajo N₂ durante 3 h. Después de este tiempo, los volátiles se eliminaron a presión reducida para dar el crudo que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice mediante el uso de DCM/MeOH (30/1). Purificación adicional por SFC (mediante el uso de una columna Chiralcel OD-3 de 3 μm, 50 × 4,6 mm y mediante el uso de 40 % de etanol (que contiene 0,05 % de Et₂NH) en CO₂ como fase móvil y con un régimen de flujo de 4 ml/min a una temperatura de columna de 40 °C) dio el compuesto del título (47 mg, 47 %) como un sólido blanco. ^{RMN} ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,20 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,05 (t, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,83 - 7,87 (m, 2H), 7,63 (d, *J*=10,0 Hz, 1H), 7,28 (d, *J*=13,6 Hz, 1H), 4,22 - 4,29 (m, 4H), 3,73 - 3,74 (m, 4H), 2,97 - 2,98 (m, 4H), 2,41 - 2,42 (m, 2H), 1,92 - 1,93 (m, 2H). EM (ESI): 439,2 [M + H]⁺.

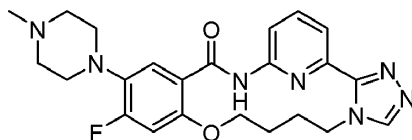
Ejemplo 72: 5⁵-(6-Oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptano-3-il)-5⁴-fluoro-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecafan-4-ona



A una solución de 5⁵-bromo-5⁴-fluoro-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecafan-4-ona (107 mg, 0,25 mmol) en THF/dioxano (1/1, 6 ml) bajo una N₂ atmósfera se añadió 6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptano (100 mg, 0,37 mmol, sal de tosilato) y *t*-BuONa (71 mg, 0,74 mmol) seguido de Pd₂(dba)₃ (23 mg, 0,025 mmol) y X-phos (9 mg, 0,025 mmol). La mezcla se agitó a 115 °C durante 5 h. Después de este tiempo, la mezcla se concentró al vacío para dar el producto crudo que se purificó por pre-HPLC (mediante el uso de una columna Waters Xbridge Prep OBD C18, 5 μm 150x30 mm y mediante el uso de agua (que contiene 0,05 % NH₃·H₂O)/CH₃CN, del 25 % al 55 % como fase móvil a un régimen de flujo de 25 ml/min) para dar el producto deseado. Purificación adicional por SFC (mediante el uso de una columna AD de 3 μm, 250 × 30 mm y mediante el uso de 40 % de etanol (que contiene 0,1 % de NH₃·H₂O) en CO₂ como fase móvil, a un régimen de flujo de 4 ml/min,

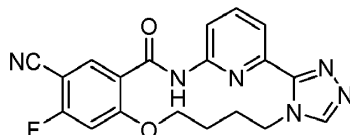
con una temperatura de columna de 40 °C) dio el compuesto del título (10 mg, 9 %) como un sólido blanco. RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,33 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,06 (t, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,84 - 7,91 (m, 2H), 7,61 (d, *J*=10,4 Hz, 1H), 7,61 (d, *J*=11,6 Hz, 1H), 4,64 (d, *J*=6,0 Hz, 2H), 4,30-4,25 (m, 4H), 3,65 (d, *J*=11,2 Hz, 2H), 3,50 (d, *J*=11,2 Hz, 2H), 3,05 - 3,11 (m, 1H), 2,44 - 2,46 (m, 2H), 2,15 (*J*=8,4 Hz, 1H), 1,96 (br, 2H). EM (ESI): 450,9 [M + H]⁺.

Ejemplo 73: 5⁴-Fluoro-5⁵-(4-metilpiperazina-1-il)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecapan-4-ona



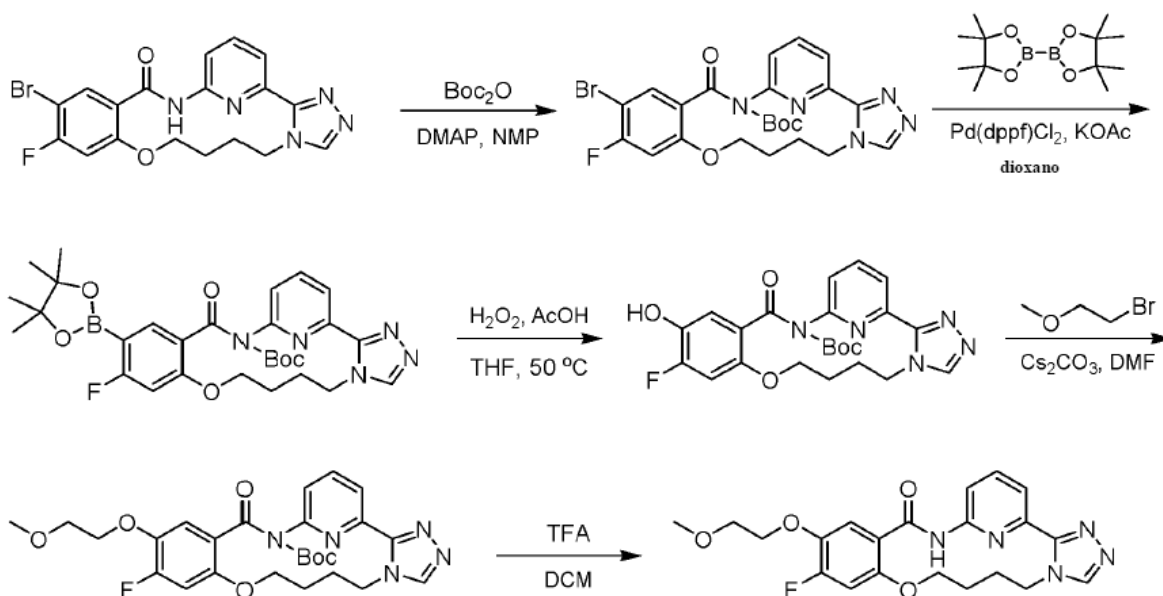
A una solución de 5⁵-bromo-5⁴-fluoro-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecapan-4-ona (90 mg, 0,21 mmol) en DMF (3 ml) bajo una atmósfera de N₂ se añadió 1-metilpiperazina (0,12 ml, 1,05 mmol) y *t*-BuONa (61 mg, 0,63 mmol) seguido de Pd₂(dba)₃ (18 mg, 0,02 mmol) y Xphos (9 mg, 0,02 mmol). La mezcla se agitó a 110 °C por 5 horas. Después de este tiempo, la reacción se concentró al vacío para dar el producto crudo que se purificó por pre-HPLC (mediante el uso de una columna Xtimate C18, 5 μm 150x25 mm y mediante el uso de agua (que contiene 10 mM NH₄HCO₃)/CH₃CN, del 37 % al 67 % como fase móvil a un régimen de flujo de 25 ml/min) para dar el compuesto del título (10 mg, 13 %) como un sólido amarillo. RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,23 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,07 (t, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,88 (t, *J*=7,6 Hz, 2H), 7,66 (d, *J*=9,2 Hz, 1H), 7,30 (d, *J*=13,6 Hz, 1H), 4,28 - 4,34 (m, 4H), 2,80 - 3,03 (m, 4H), 2,51 - 2,54 (m, 2H), 2,30 - 2,36 (m, 4H), 2,09 - 2,23 (m, 3H), 1,93 - 1,99 (m, 2H). EM (ESI): 452,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 74: 5⁴-Fluoro-4-oxo-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecapan-55-carbonitrilo

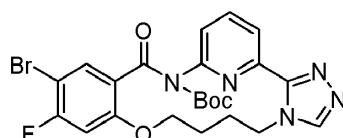


Una mezcla de 5⁵-bromo-5⁴-fluoro-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecapan-4-ona (100 mg, 0,23 mmol), Zn(CN)₂ (27 mg, 0,23 mmol), Zn (9 mg, 0,14 mmol), dppf (25 mg, 0,046 mmol) y Pd₂(dba)₃ (21 mg, 0,023 mmol) en DMA (5 ml) se agitó a 120 °C bajo N₂ durante 17 h. Pasado este tiempo se filtró la mezcla de reacción y se purificó el filtrado por HPLC (mediante el uso de una columna Phenomenex Synergi C18, 4 μm 150x30mm y mediante el uso de CH₃CN/agua (que contiene HCl al 0,05 %), del 35 % al 55 % como fase móvil a un régimen de flujo de 25 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (30 mg, 34 %) como un sólido blanco. RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,76 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,32 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 8,08 (t, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,84 - 7,87 (m, 2H), 7,54 (d, *J*=11,6 Hz, 1H), 4,35 - 4,36 (m, 2H), 4,23 - 4,27 (m, 2H), 2,42 - 2,43 (m, 2H), 1,87 - 1,91 (m, 2H). EM (ESI): 379,0 [M + H]⁺.

Ejemplo 75: 5⁴-Fluoro-5⁵-(2-metoxietoxi)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecapan-4-ona

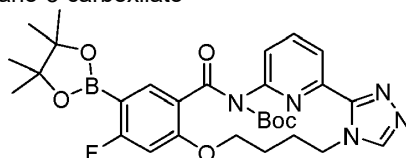


Etapa A. *terc*-butilo 5⁵-bromo-5⁴-fluoro-4-oxo-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodecafano-3-carboxilato



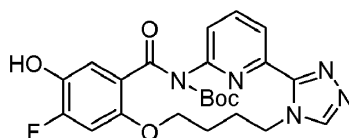
A una solución de 5⁵-bromo-5⁴-fluoro-4-oxo-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodecafano-4-ona (390 mg, 0,9 mmol) en NMP (10 ml) se añadió Boc₂O (981 mg, 4,5 mmol) y DMAP (221 mg, 1,8 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 4 h. Pasado este tiempo se añadió DCM/MeOH (10/1, 50 ml) y se lavó la mezcla con NH₄Cl (ac., 50 ml). La capa orgánica separada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para dar el producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice mediante el uso de DCM/MeOH (100/1 a 100/3) como eluyente para dar el compuesto del título (1 g) como un aceite amarillo. El compuesto se usó sin más purificación en la siguiente etapa. EM (ESI): 532,1 [(H + H) (⁷⁹Br)]⁺.

Etapa B. *terc*-butilo 5⁴-fluoro-4-oxo-5⁵-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodecafano-3-carboxilato



A una solución de *terc*-butilo 5⁵-bromo-5⁴-fluoro-4-oxo-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodecafano-3-carboxilato (950 mg, 1,78 mmol) en dioxano (10 ml) bajo una N₂ atmósfera se añadió 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (454 mg, 1,78 mmol) y KOAc (349 mg, 3,56 mmol) seguido de Pd(dppf)Cl₂ (131 mg, 0,18 milimoles). La mezcla se agitó a 95 °C durante 18 h. Pasado este tiempo la mezcla se concentró para dar el producto crudo, el cual se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice mediante el uso de DCM/MeOH (100/1 a 100/3) como eluyente para dar el compuesto del título (280 mg, 27 %) como una goma marrón. EM (ESI): 580,2 [M + H]⁺.

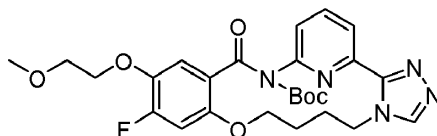
Etapa C. *terc*-butilo 5⁴-fluoro-5⁵-hidroxi-4-oxo-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodecafano-3-carboxilato



A una solución de *terc*-butilo 5⁴-fluoro-4-oxo-5⁵-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodecafano-3-carboxilato (270 mg, 0,47 mmol) en THF (50 ml) se añadió

AcOH (1,4 ml) y H₂O₂ (2,8 ml). La mezcla se agitó a 50 °C durante 2 h. Después de este tiempo, la reacción se detuvo con sat. ac. Se añadieron NH₄Cl (100 ml) y H₂O (500 ml). La mezcla se concentró para dar el compuesto del título (260 mg, crudo) como un sólido amarillo. EM (ESI): 470,2 [M + H]⁺.

- 5 Etapa D. *Terc*-Butilo 5⁴-fluoro-5⁵-(2-metoxietoxi)-4-oxo-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphano-3-carboxilato



10

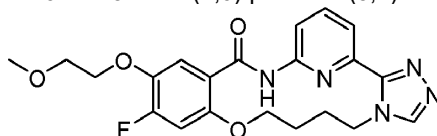
15

20

A una solución de *tert*-butilo 5⁴-fluoro-5⁵-hidroxi-4-oxo-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphano-3-carboxilato (100 mg, 0,13 mmol) en DMF (8 ml) se añadió Cs₂CO₃ (85 mg, 0,26 mmol) y 1-bromo-2-metoxietano (27 mg, 0,19 mmol). La mezcla se agitó a 16 °C durante 36 h. Pasado este tiempo la mezcla se filtró y el filtrado se purificó por pre-HPLC (mediante el uso de una columna Waters XSELECT C18, 5µm 150x30mm y mediante el uso de agua (conteniendo 0,1% TFA)/CH₃CN, del 25 % al 55 % como fase móvil a un régimen de flujo de 25 ml/min) para dar el compuesto del título (10 mg) como un sólido amarillo. EM (ESI): 528,1 [M + H]⁺. Una porción del compuesto desprotegido: También se aisló 5⁴-fluoro-5⁵-(2-metoxietoxi)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphano-4-ona (15 mg) (ver etapa E para datos analíticos).

Etapa E. 5⁴-Fluoro-5⁵-(2-metoxietoxi)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphano-4-ona

25



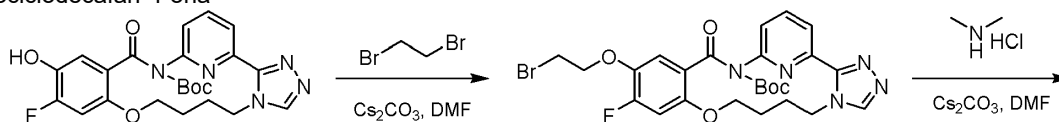
30

35

A una solución de *tert*-butilo 5⁴-fluoro-5⁵-(2-metoxietoxi)-4-oxo-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphano-3-carboxilato (10 mg, 0,023 mmol) en DCM (8 ml) se añadió TFA (2 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. Pasado este tiempo se añadió agua (100 ml) y la mezcla se concentró al vacío. El producto crudo se purificó por HPLC (mediante el uso de una columna Waters Xbridge Prep OBD C18, 5 µm 150x30 mm y mediante el uso de agua (que contiene 0,05 % NH₃·H₂O)/CH₃CN, del 26 % al 56 % como fase móvil a un régimen de flujo de 25 ml/min) para dar el compuesto del título (13 mg, 17 % en dos etapas) como un sólido blanco. RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,23 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,04 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,84 (t, J=8,0 Hz, 2H), 7,69 (d, J=9,6 Hz, 1H), 7,34 (d, J=12,8 Hz, 1H), 4,17 - 4,28 (m, 6H), 3,64 - 3,67 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,40 - 2,41 (m, 2H), 1,92 (br, 2H). EM (ESI): 428,0 [M + H]⁺.

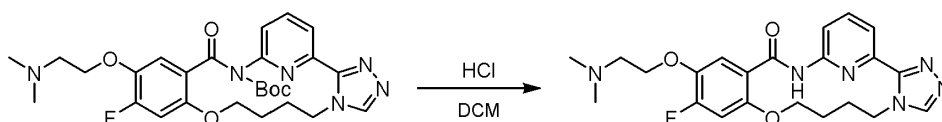
40

Ejemplo 76: 5⁵-(2-(Dimetilamino)etoxi)-5⁴-fluoro-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphano-4-ona



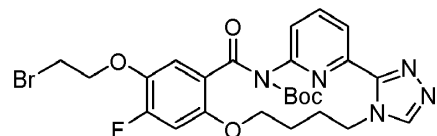
45

50



Etapa A. *tert*-butilo 5⁵-(2-bromoetoxi)-5⁴-fluoro-4-oxo-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphano-3-carboxilato

55



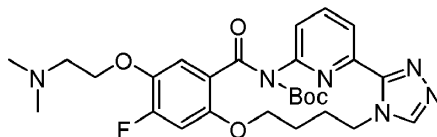
60

A una solución de *tert*-butilo 5⁴-fluoro-5⁵-hidroxi-4-oxo-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphano-3-carboxilato (180 mg, bruto, 0,38 mmol) en DMF (10 ml) se añadió Cs₂CO₃ (1,2 g, 3,8 mmol) y 1,2-dibromoetano (710 mg, 3,8 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 2 h. Pasado este tiempo la reacción se concentró para dar el producto bruto (218 mg), que se usó en la siguiente etapa sin más purificación. EM (ESI): 578,1 [(H + H) (⁸¹Br)]⁺.

65

Etapa B. *terc*-butilo 5⁵-(2-(dimetilamino)etoxi)-5⁴-fluoro-4-oxo-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecáfano-3-carboxilato

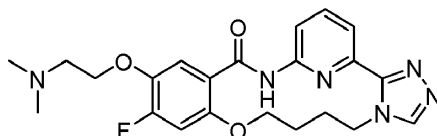
5



10 A una solución de *terc*-butilo 5⁵-(2-bromoetoxi)-5⁴-fluoro-4-oxo-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecáfano-3-carboxilato (218 mg, 0,38 mmol) en DMF (10 ml) se añadió Cs₂CO₃ (1,2 g, 3,8 mmol) y dimetilamina (308 mg, 3,8 mmol, sal HCl). La mezcla se agitó a 28 °C durante 20 h. Pasado este tiempo la reacción se filtró, se concentró y el residuo resultante se purificó por HPLC (mediante el uso de una columna Ximate C18, 5µm 150x25mm y mediante el uso de agua (que contiene 10 mM NH₄HCO₃)/CH₃CN, del 30 % al 60 % como fase móvil a un régimen de flujo de 25 ml/min) para dar el compuesto del título (80 mg) como una goma marrón. El producto se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. EM (ESI): 541,3 [M + H]⁺.

20 Etapa C. 5⁵-(2-(Dimetilamino)etoxi)-5⁴-fluoro-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecáfano-4-ona

20



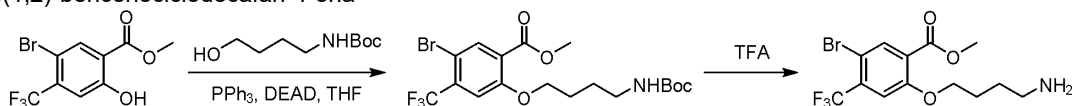
25

25 A una solución de *terc*-butilo 5⁵-(2-(dimetilamino)etoxi)-5⁴-fluoro-4-oxo-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecáfano-3-carboxilato (80 mg, 0,38 mmol) en DCM (8 ml) se añadió HCl/EA (6 ml, 4 M). La mezcla se agitó a 29 °C durante 1 h. Pasado este tiempo se añadió agua (100 ml) y la reacción se concentró al vacío para dar el producto bruto, que se purificó por HPLC (mediante el uso de un YMC-Actus Pro C18, 5µm 150x30mm y mediante el uso de agua (que contiene 0,1 % TFA)/CH₃CN, del 27 al 57 % como fase móvil a un régimen de flujo de 25 ml/min). Purificación adicional por HPLC (mediante el uso de una columna Ximate C18, 5 µm 150x25 mm y mediante el uso de agua (que contiene 10 mM NH₄HCO₃)/CH₃CN, del 37 % al 67 % como fase móvil a un régimen de flujo de 25 ml/min) dio el compuesto del título (10 mg, 8 %) como un sólido blanco. RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,26 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,07 - 8,10 (m, 1H), 7,86 - 7,91 (m, 2H), 7,73 (d, *J*=9,2 Hz, 1H), 7,36 (d, *J*=12,8 Hz, 1H), 4,27 - 4,33 (m, 4H), 4,17 (t, *J*=5,6 Hz, 2H), 3,70 - 3,76 (m, 2H), 2,60 - 2,68 (m, 2H), 2,23 (s, 6H), 1,96 - 1,98 (m, 2H). EM (ESI): 441,2 [M + H]⁺.

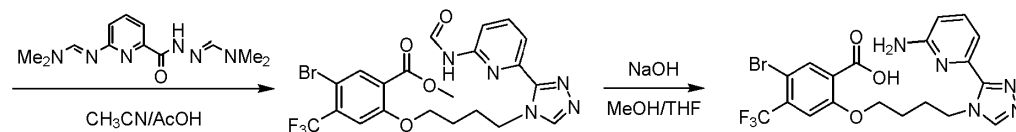
35

Ejemplo 77: 5⁵-(1-(2-(Dimetilamino)etil)-1*H*-pirazol-4-il)-5⁴-(trifluorometil)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecáfano-4-ona

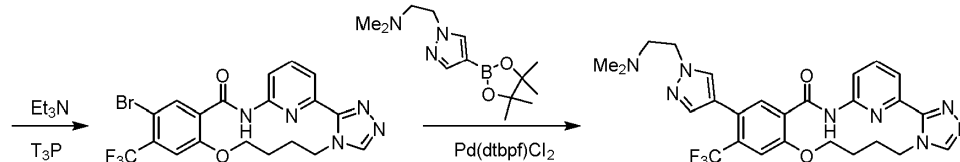
40



45



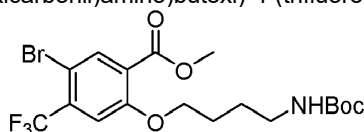
50



55

Etapa A. Metilo 5-bromo-2-(4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)butoxi)-4-(trifluorometil)benzoato

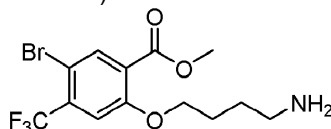
60



65 Una solución de 5-bromo-2-hidroxi-4-(trifluorometil)benzoato de metilo (6,0 g, 20,1 mmol), *terc*-butilo (4-hidroxibutil)carbamato (5,32 g, 28,1 mmol) y PPh₃ (6,32 g, 24,08 mmol) en THF (50 ml) a 0 °C se añadió gota a gota DIAD (5,1 ml, 26,1 mmol) a través de jeringuilla. La reacción se agitó a 30 °C durante 3 h. Después de este tiempo,

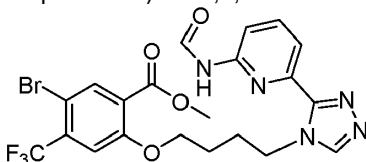
la mezcla se concentró y purificó por HPLC (mediante el uso de una columna Phenomenex Synergi Max-RP, 10 μ m 250x50 mm y mediante el uso de agua (que contiene 10 mM NH_4HCO_3)/ CH_3CN del 20 % al 80 % como fase móvil a un régimen de flujo de 115 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (2,0 g, 21 %) como un sólido blanco. EM (ESI): 470,0 [(H + H) (^{79}Br)] $^+$.

Etapa B. 2-(4-aminobutoxi)-5-bromo-4-(trifluorometil)benzoato de metilo



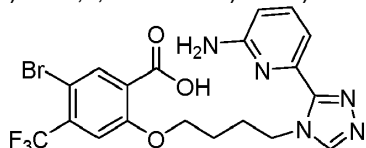
Una solución de 5-bromo-2-(4-((terc-butoxicarbonil)amino)butoxi)-4-(trifluorometil)benzoato de metilo (1,4 g, 2,98 mmol) en TFA (10 ml) se agitó a 18 °C durante 3 horas. Pasado este tiempo la mezcla se concentró y se añadió agua (50 ml) y DCM (50 ml). La mezcla se ajustó a pH 7-8 con solución sat. ac. NaHCO_3 y se extrajo con DCM (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron para dar el compuesto del título (1,1 g, 100 %) como una goma amarilla. EM (ESI): 371,9 [(H + H) (^{81}Br)] $^+$.

Etapa C. metil 5-bromo-2-(4-(3-(6-formamidopiridin-2-il)-4H-1,2,4-triazol-4-il)butoxi)-4-(trifluorometil)benzoato



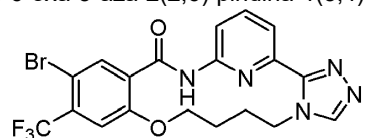
Una solución de 2-(4-aminobutoxi)-5-bromo-4-(trifluorometil)benzoato de metilo (1,02 g, 2,74 mmol) y (*E*)-*n'*-(6-(2-((*mi*)-(dimetilamino)metileno)hidrazina-1-carbonil)piridin-2-il)-*n,n*-dimetilformimidamida (0,6 g, 2,29 mmol) se agitó en $\text{CH}_3\text{CN}/\text{AcOH}$ (1/1, 10 ml) a 80 °C durante 12 h. Pasado este tiempo la mezcla de reacción se concentró y purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice mediante el uso de DCM/MeOH (100/1 a 1/1) como eluyente para dar el compuesto del título (600 mg, 48 %) como un sólido amarillo. EM (ESI): 542,0 [(H + H) (^{79}Br)] $^+$.

Etapa D. ácido 2-(4-(3-(6-Aminopiridin-2-il)-4H-1,2,4-triazol-4-il)butoxi)-5-bromo-4-(trifluorometil)benzoico



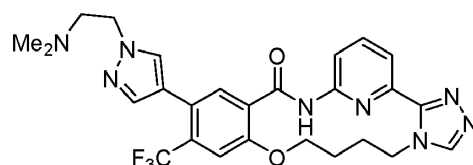
Una solución de metil 5-bromo-2-(4-(3-(6-formamidopiridin-2-il)-4H-1,2,4-triazol-4-il)butoxi)-4-(trifluorometil)benzoato (600 mg, 1,11 mmol) y NaOH (88 mg, 2,21 mmol) en THF/MeOH (1/1, 40 ml) se agitó a 70 °C durante 12 h. Después de este tiempo, los volátiles se eliminaron a presión reducida para dar el compuesto del título (600 mg, crudo) como un sólido amarillo. EM (ESI): 500,0 [(H + H) (^{79}Br)] $^+$.

Etapa E. 5 ^{5} -Bromo-5 ^{4} -(trifluorometilo)-1 ^{4} H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphan-4-ona



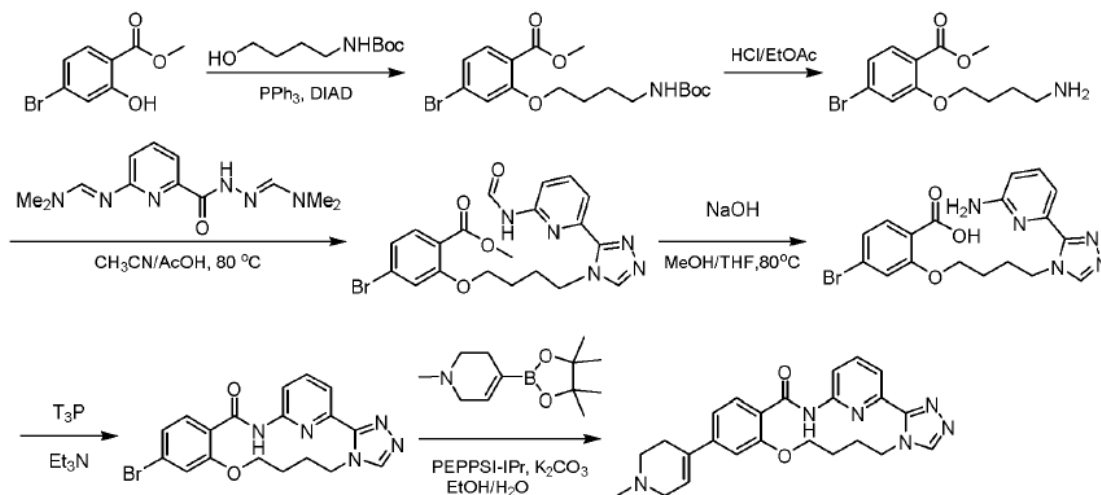
Una solución de 2-(4-(3-(6-aminopiridin-2-il)-4H-1,2,4-triazol-4-il)butoxi)-5-bromo-4-ácido (trifluorometil)benzoico (100 mg, 0,18) en trietilamina/ T_3P (≥ 50 % en peso en EtOAc) (10 ml, 1/1) se agitó a 50 °C durante 4 h. Después de este tiempo, la mezcla se trató con sat. ac. NaCl y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron y purificaron por HPLC (mediante el uso de una columna Phenomenex Synergi C18, 4 μ m 150x30 mm y mediante el uso de agua (que contiene HCl al 0,05 %)/ CH_3CN , del 47 % al 62 % como fase móvil a un régimen de flujo de 25 ml/min). El producto resultante se trató con EtOAc (3 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 min hasta una forma sólida. La filtración posterior dio el compuesto del título (35 mg, 40 %) como un sólido blanco. RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10,99 (s, 1H), 8,76 - 8,85 (m, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,06 - 8,12 (m, 1H), 7,86 (dd, $J=7,2, 13,2$ Hz, 2H), 7,64 (s, 1H), 4,36 - 4,44 (m, 2H), 4,21 - 4,30 (m, 2H), 2,35 - 2,43 (m, 2H), 1,86 - 1,97 (m, 2H). EM (ESI): 484,0 [(H + H) (^{81}Br)] $^+$.

Etapa F. 5 ^{5} -(1-(2-(Dimetilamino)etilo)-1H-pirazol-4-il)-5 ^{4} -(trifluorometilo)-1 ^{4} H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphan-4-ona

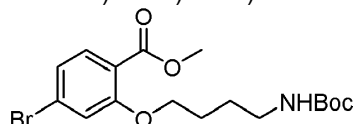


A una solución de 5'-bromo-5'-(trifluorometilo)-14H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodécaphan-4-ona (60 mg, 0,124 mmol) y *n,n*-dimetil-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)etano-1-amina (99 mg, 0,373 mmol) en DME/H₂O (3 ml/0,3 ml) se añadió Cs₂CO₃ (122 mg, 0,37 mmol) y Pd(dtbpf)Cl₂ (8,0 mg, 0,012 mmol) y la mezcla se agitó a 95 °C durante 2 h. Después de este tiempo, la mezcla se concentró para dar el producto crudo, que se purificó por TLC preparativa (MeOH/DCM = 1/15) para dar el compuesto del título (15 mg, 22 %) como un sólido blanco. RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,40 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,07 (t, *J*=8,0 Hz, 2H), 7,96 (t, *J*=8,0 Hz, 2H), 7,69 (d, *J*=12,0 Hz, 2H), 4,37 - 4,48 (m, 4H), 4,30 - 4,36 (m, 2H), 2,89 - 3,08 (m, 2H), 2,69 - 2,83 (m, 2H), 2,39 (s, 6H), 2,09 - 2,19 (m, 2H). EM (ESI): 541,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 78: 5'-(1-Metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina-4-il)-14H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodécaphan-4-ona

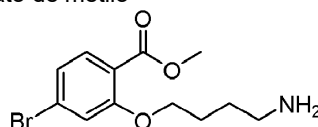


Etapa A. Metil 4-bromo-2-(4-((*Tercio*-butoxicarbonil)amino)butoxi)benzoato



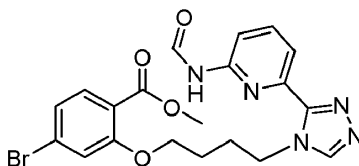
A una solución de 4-bromo-2-hidroxibenzoato de metilo (5 g, 21,6 mmol) en THF (30 ml) se añadió *terc-butilo* (4-hidroxibutil)carbamato (4,91 g, 26 mmol) y PPh₃ (6,81 g, 26 mmol) y la mezcla se agitó a 28 °C durante 10 min. Pasado este tiempo se añadió gota a gota DIAD (5,5 ml, 28,1 mmol) durante 1 min y la mezcla se agitó a 28 °C durante 2 h. Pasado este tiempo, la mezcla se concentró y se añadió éter de petróleo/EtOAc (20 ml, 5/1). La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para dar el producto bruto (5 g), que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice mediante el uso de DCM/MeOH (100/1 a 10/1) como eluyente para dar el compuesto del título (4,5 g, 52 %) como aceite. EM (ESI): 403,8 [(M + H) (⁸¹Br)]⁺.

Etapa B. 2-(4-aminobutoxi)-4-bromobenzoato de metilo



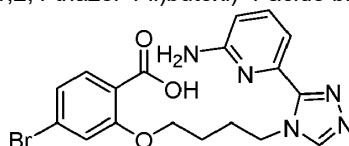
Una solución de metil 4-bromo-2-(4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)butoxi)benzoato (4,5 g, 11,2 mmol) en HCl/EtOAc (50 ml) con agitación a 28 °C durante 5 h. Después de este tiempo, la mezcla se concentró para proporcionar el compuesto del título (6,5 g) que se usó sin más purificación en la siguiente etapa. EM (ESI): 304,0 [(M + H) (⁸¹Br)]⁺.

Etapa C. Metilo 4-bromo-2-(4-(3-(6-formamidopiridin-2-il)-4H-1,2,4-triazol-4-il)butoxi)benzoato



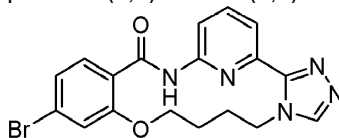
A una solución de 2-(4-aminobutoxi)-4-bromobenzoato de metilo (5,7 g, 18,9 mmol) en CH₃CN/AcOH (20 ml, 1/1) se añadió (*E*)-*n*'-(6-(2-((*E*)-(dimetilamino)metileno)hidrazina-1-carbonil)piridin-2-il)-*n,n*-dimetilformimidamida (3,8 g, 14,5 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 17 h. Después de este tiempo, la mezcla se concentró para dar el producto crudo que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice mediante el uso de éter de petróleo/EtOAc (100/1 a 0/1) como eluyente para dar el compuesto del título (4,5 g) como un sólido blanco. EM (ESI): 474,1 [(M + H) (⁷⁹Br)]⁺.

Etapa D. 2-(4-(3-(6-Aminopiridin-2-il)-4H-1,2,4-triazol-4-il)butoxi)-4-ácido bromobenzoico



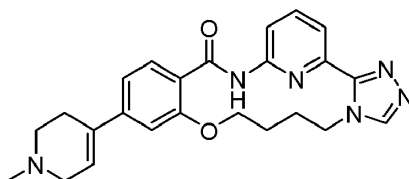
A una solución de metil 4-bromo-2-(4-(3-(6-formamidopiridin-2-il)-4H-1,2,4-triazol-4-il)butoxi)benzoato (4,5 g, 9,5 mmol) en MeOH/THF (40 ml, 1/1), se añadió NaOH (1,14 g, 28,5 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 15 h. Después de este tiempo, la mezcla se concentró para proporcionar el compuesto del título (4,2 g) como un sólido amarillo, que se usó sin más purificación en la siguiente etapa. EM (ESI): 434,0 [(M + H) (⁸¹Br)]⁺.

Etapa E. 5⁴-Bromo-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecafán-4-ona



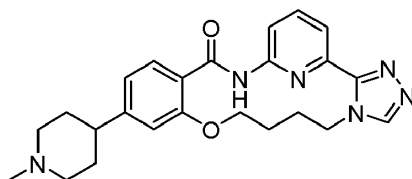
Una solución de 2-(4-(3-(6-aminopiridin-2-il)-4H-1,2,4-triazol-4-il)butoxi)-4-ácido bromobenzoico (4,0 g, 9,25 mmol) en trietilamina/T₃P (≥50 % en peso en EtOAc) (80 ml, 1:1) se agitó a 50 °C durante 3 h. Pasado este tiempo se añadió agua (50 ml) y la mezcla se extrajo con DCM/MeOH (10/1, 3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar el producto bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con DCM/MeOH (30/1 a 20/1) como eluyente para dar el compuesto del título (1,02 g, 27 %) como un sólido blanco. ^{RMN} ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,08 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,06 (t, *J*=7,2 Hz, 1H), 7,83 - 7,95 (m, 3H), 7,52 (s, 1H), 7,37 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,17 - 4,30 (m, 2H), 2,37 - 2,46 (m, 2H), 1,88 - 1,99 (m, 2H). EM (ESI): 414,0 [(M + H) (⁷⁹Br)]⁺.

Etapa F. 5⁴-(1-Metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina-4-il)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecafán-4-ona



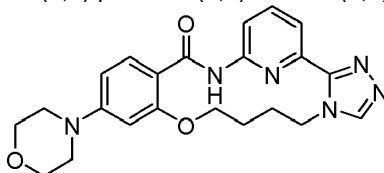
A una solución de 5⁴-bromo-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecafán-4-ona (150 mg, 0,36 mmol) en EtOH/H₂O (95 %, 3 ml) bajo una atmósfera de N₂ se añadió 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (160 mg, 0,7 mmol) y K₂CO₃ (149 mg, 1,08 mmol) seguido de PEPPSI-IPr (24,5 mg, 0,04 mmol). La mezcla se agitó a 95 °C durante 1 h. Después de este tiempo, la mezcla se concentró para dar el producto crudo, que se purificó por pre-HPLC (mediante el uso de una columna Waters Xbridge Prep OBD C18, 5 μm 150x30 mm y mediante el uso de agua (que contiene 0,05 % NH₃·H₂O)/CH₃CN, del 28 % al 58 % como fase móvil a un régimen de flujo de 25 ml/min) para dar el compuesto del título (70 mg, 45 %) como un sólido amarillo. ^{RMN} ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,32 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,86 - 8,06 (m, 2H), 7,82 - 7,85 (m, 2H), 7,22 - 7,25 (m, 2H), 6,38 (s, 1H), 4,37 - 4,38 (m, 2H), 4,22 - 4,27 (m, 2H), 3,17 - 3,18 (m, 2H), 2,70 - 2,71 (m, 2H), 2,55 - 2,56 (m, 4H), 2,37 (s, 3H), 1,95-1,96 (m, 2H). EM (ESI): 431,2 [M + H]⁺.

Ejemplo 79: 5⁴-(1-Metilpiperidina-4-il)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecafán-4-ona



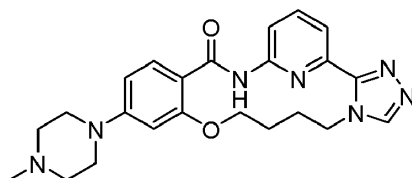
A una solución de 5⁴-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina-4-il)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodécaphan-4-ona (55 mg, 0,13 mmol) en MeOH (30 ml) se añadió Pd (15 mg, 10 % en C). La mezcla se agitó bajo H₂ atmósfera (45 psi) a 30 °C durante 2 h. Pasado este tiempo la mezcla se concentró para dar el producto crudo, el cual se purificó por HPLC (mediante el uso de una columna Xtimate C18, 5µm 150x25mm y mediante el uso de agua (que contiene 10 mM NH₄HCO₃)/CH₃CN, del 30 % al 50 % como fase móvil a un régimen de flujo de 25 ml/min) para dar el compuesto del título (40 mg, 72 %) como un sólido amarillo. ^{RMN} ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,30 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,04 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,83 - 7,95 (m, 3H), 7,14 (s, 1H), 7,05 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,34 (br, 2H), 4,25 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 2,86 (d, *J* = 11,2 Hz, 2H), 2,51 - 2,52 (m, 1H), 2,48 - 2,49 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,93 - 1,98 (m, 4H), 1,68 - 1,74 (m, 4H). EM (ESI): 433,2 [M + H]⁺.

Ejemplo 80: 5⁴-Morfolino-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodécaphan-4-ona



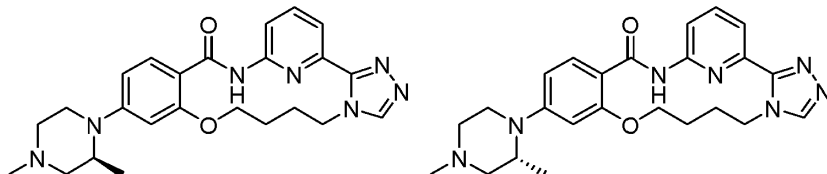
Una mezcla de 5⁴-bromo-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodécaphan-4-ona (100 mg, 0,24 mmol), morfolina (42 µL, 0,48 mmol), RuPhos (22 mg, 0,048 mmol), Pd₂(dba)₃ (22 mg, 0,024 mmol) y NaO^tBu (46 mg, 0,48 mmol) en dioxano (2,5 ml) y THF (2,5 ml) se agitó a 100 °C bajo N₂ durante 2 h. Pasado este tiempo la mezcla se concentró y se añadió DMSO (5 ml). La mezcla se purificó por HPLC (mediante el uso de una columna Xtimate C18, 5 µm 150x25 mm y mediante el uso de agua (que contiene 10 mM NH₄HCO₃)/CH₃CN, del 36 % al 56 % como fase móvil a un régimen de flujo de 25 ml/min) para dar el compuesto del título (52 mg, 51 %) como un sólido blanco. ^{RMN} ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,29 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,95 - 8,03 (m, 1H), 7,84 - 7,89 (m, 2H), 7,80 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,66 - 6,73 (m, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,32 (s, 2H), 4,18 - 4,28 (m, 2H), 3,65 - 3,79 (m, 4H), 3,29 (s, 4H), 2,50 (s, 2H), 1,94 (s, 2H). EM (ESI): 421,2 [M + H]⁺.

Ejemplo 81: 5⁴-(4-metilpiperazina-1-il)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodécaphan-4-ona



A una solución de 5⁴-bromo-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodécaphan-4-ona (80 mg, 0,19 mmol) en dioxano/THF (3 ml, 1:1) bajo una atmósfera N₂ se añadió 1-metilpiperazina (39 mg, 0,38 mmol) y NaO^tBu (37 mg, 0,38 mmol) seguido de Pd₂(dba)₃ (17,7 mg, 0,02 mmol) y Ruphos (18 mg, 0,02 mmol). La mezcla se agitó a 110 °C durante 2 h. Pasado este tiempo la reacción se concentró y purificó por HPLC (mediante el uso de una columna Waters Xbridge Prep OBD C18, 5µm 150x30mm y mediante el uso de agua (que contiene 0,05 % NH₃·H₂O y NH 10 mM H₄HCO₃)/CH₃CN, del 20 % al 50 % como fase móvil a un régimen de flujo de 25 ml/min) para dar el compuesto del título (33 mg, 39 %) como un sólido blanco. ^{RMN} ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,30 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,00 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,80 - 7,88 (m, 3H), 6,68 - 6,70 (m, 1H), 6,62 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,27 - 4,36 (m, 2H), 4,22 - 4,26 (m, 2H), 3,31 - 3,33 (m, 4H), 2,49 - 2,55 (m, 2H), 2,41 - 2,47 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 1,90 - 1,95 (m, 2H). EM (ESI): 434,2 [M + H]⁺.

Ejemplo 82: (S)-5⁴-(2,4-Dimetilpiperazina-1-il)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodécaphan-4-ona y Ejemplo 83: (R)-5⁴-(2,4-Dimetilpiperazina-1-il)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodécaphan-4-ona

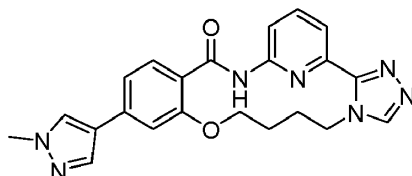


A una solución de 5⁴-bromo-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphan-4-ona (200 mg, 0,48 mmol) en THF/dioxano (6 ml, 1:1) bajo una N₂ atmósfera se añadió NaO^tBu (93 mg, 0,96 mmol) y 1,3-dimetilpiperazina (110 mg, 0,96 mmol) seguido de Pd₂(dba)₃ (44 mg, 0,048 mmol) y Ruphos (45 mg, 0,096 mmol). La mezcla se agitó a 110 °C durante 2 h. Pasado este tiempo se eliminó el solvente a presión reducida y se purificó el residuo por HPLC (mediante el uso de una columna Phenomenex Synergi C18, 4µm 150x30mm y mediante el uso de agua (que contiene 0,05 % HCl)/CH₃CN, del 14 % al 34 % como fase móvil a un régimen de flujo de 25 ml/min) para dar el compuesto del título (55 mg, 24 %) como una mezcla de enantiómeros. La separación quiral (55 mg, 0,123 mmol) se realizó mediante SFC (mediante el uso de una columna DAICEL CHIRALPAK AS-H de 5 µm y 250 x 30 mm y mediante el uso de EtOH al 45 % (que contiene 0,1 % de NH₄OH) en CO₂ como fase móvil a un régimen de flujo de 40 ml/min) para dar en orden de elución:

Pico 1: (22 mg, 40 %, la estereoquímica absoluta se asignó arbitrariamente) ¹RMN H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,30 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,0 (t, *j*=8,0 Hz, 1H), 7,80 - 7,89 (m, 3H), 6,65 (d, *j*=8,8 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,32 - 4,37 (m, 2H), 4,23 - 4,27 (m, 3H), 3,59-3,62 (m, 1H), 3,04 - 3,07 (m, 1H), 2,84 - 2,87 (m, 1H), 2,70 - 2,73 (m, 1H), 2,50 - 2,56 (m, 3H), 2,18 - 2,25 (m, 3H), 1,94 - 2,01 (m, 3H), 1,12 (d, *j*=6,4 Hz, 3H). EM (ESI): 448,3 [M + H]⁺.

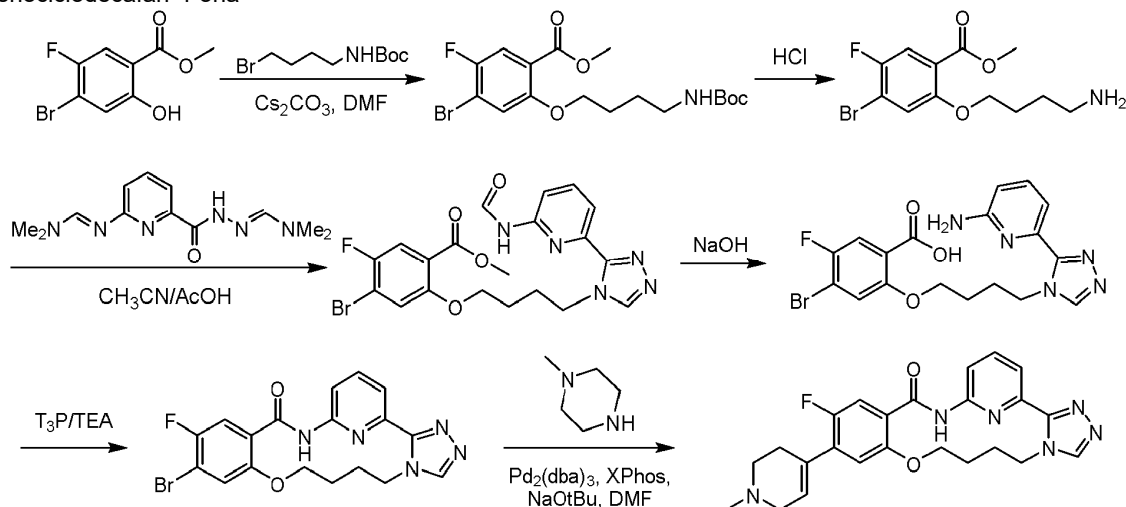
Pico 2: (24 mg, 44 %, la estereoquímica absoluta se asignó arbitrariamente) ¹RMN H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,30 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,0 (t, *j*=8,0 Hz, 1H), 7,80 - 7,89 (m, 3H), 6,65 (d, *j*=8,8 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,32 - 4,37 (m, 2H), 4,23 - 4,27 (m, 3H), 3,59 - 3,62 (m, 1H), 3,04 - 3,07 (m, 1H), 2,84 - 2,87 (m, 1H), 2,70 - 2,73 (m, 1H), 2,50 - 2,56 (m, 3H), 2,18 - 2,25 (m, 3H), 1,94 - 2,01 (m, 3H), 1,12 (d, *j*=6,4 Hz, 3H). EM (ESI): 448,3 [M + H]⁺.

Ejemplo 84: 5⁴-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphan-4-ona

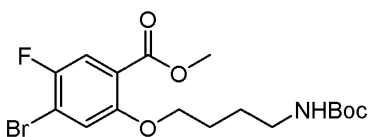


A una solución de 5⁴-bromo-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphan-4-ona (100 mg, 0,24 mmol) en dioxano (5 ml) y H₂O (1 ml) se añadió 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)-1H-pirazol (75 mg, 0,36 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (18 mg, 0,024 mmol) y K₂CO₃ (67 mg, 0,48 milimoles). La mezcla se desgasificó purgando con N₂ y se agitó a 95 °C durante 16 h. Transcurrido este tiempo, la mezcla se concentró para dar el producto bruto, que se purificó por HPLC (mediante el uso de una columna Xtimate C18, 5 µm 150x25 mm y mediante el uso de agua (que contiene 10 mM NH₄HCO₃)/CH₃CN, del 25 % al 55 % como fase móvil a un régimen de flujo de 25 ml/min) para dar el compuesto del título (40 mg, 40 %) como un sólido rojo. ¹RMN H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,35 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,03 - 8,10 (m, 2H), 8,00 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,92 (d, *J*=8,2 Hz, 1H), 7,86 (d, *J*=7,2 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,38 (d, *J*=8,2 Hz, 1H), 4,40 - 4,47 (m, 2H), 4,24 - 4,33 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,53 - 2,54 (m, 2H), 1,96 - 2,05 (m, 2H). EM (ESI): 416,2 [M + H]⁺.

Ejemplo 85: 5⁵-Fluoro-5⁴-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina-4-il)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphan-4-ona

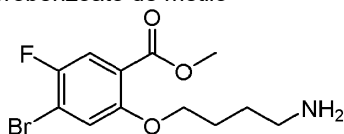


Etapa A. Metil 4-bromo-2-(4-((Tercio-butoxicarbonil)amino)butoxi)-5-fluorobenzoato



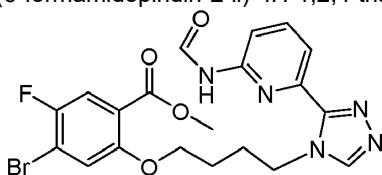
A una solución de 4-bromo-5-fluoro-2-hidroxibenzoato de metilo (360 mg, 1,44 mmol) en DMF (8 ml) se añadió *tert*-(4-bromobutil) carbamato de butilo (438 mg, 1,73 mmol) y Cs_2CO_3 (939 mg, 2,88 mmol) y la reacción se agitó a 25 °C durante 18 h. Pasado este tiempo, la mezcla se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío para dar el producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre sílice mediante el uso de éter de petróleo/EtOAc (10/1 a 5/1) como eluyente para dar el compuesto del título (500 mg, 83 %) como un sólido amarillo. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,59 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 6,85 - 6,81 (m, 1H), 4,01 - 4,04 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,91 - 2,96 (m, 2H), 1,61 - 1,67 (m, 2H), 1,37 - 1,54 (m, 2H), 1,35 (s, 9H).

Etapla B. 2-(4-aminobutoxi)-4-bromo-5-fluorobenzoato de metilo



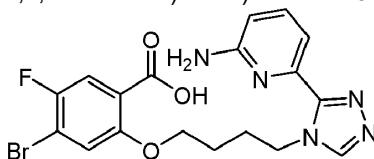
A una solución de metil 4-bromo-2-(4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)butoxi)-5-fluorobenzoato (500 mg, 1,2 mmol) en DCM (5 ml) se añadió HCl/EtOAc (5 ml, 4 M) y la mezcla se agitó a 23 °C durante 1 h. Pasado este tiempo la mezcla se concentró al vacío para dar el compuesto del título (450 mg, 96 %) como un sólido blanco.

Etapla C. Metil 4-bromo-5-fluoro-2-(4-(3-(6-formamidopiridin-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)butoxi)benzoato



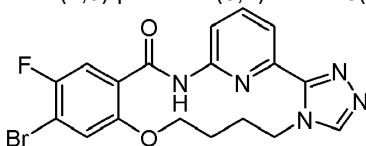
A una solución de 2-(4-aminobutoxi)-4-bromo-5-fluorobenzoato de metilo (450 mg, 1,15 mmol) en AcOH/ CH_3CN (1/1, 10 ml) se añadió (*E*)-*N'*-(6-(2-((*E*)-(dimetilamino)metileno)hidrazina-1-carbonil)piridin-2-il)-*N,N*-dimetilformimidamida (452 mg, 1,72 mmol) y la mezcla se agitó a 28 °C durante 18 h. Después de este tiempo, la mezcla se ajustó a pH 7-8 mediante la adición de solución sat. ac. NaHCO_3 seguido de extracción con DCM/MeOH (10/1, 3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío para dar el producto bruto, que se purificó por TLC preparativa (EtOAc al 100 %) y cromatografía en columna sobre gel de sílice mediante el uso de DCM/MeOH (30/1) como eluyente para dar el compuesto del título (200 mg, 36 %) como un aceite amarillo. EM (ESI): 516,1 [(M + Na) (^{81}Br)]⁺.

Etapla D. 2-(4-(3-(6-Aminopiridin-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)butoxi)-4-bromo-5-ácido fluorobenzoico



A una solución de metil 4-bromo-5-fluoro-2-(4-(3-(6-formamidopiridin-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)butoxi)benzoato (200 mg, 0,4 mmol) en MeOH (8 ml), se añadió NaOH (52 mg, 1,2 mmol) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 3 h. Después de este tiempo, la reacción se concentró al vacío para dar el producto bruto, que se liofilizó para dar el producto mencionado (300 mg, bruto) como un sólido amarillo. EM (ESI): 451,9 [(M + H) (^{81}Br)]⁺.

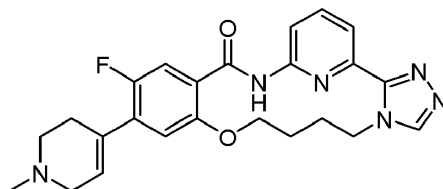
Etapla E. 5⁴-Bromo-5⁵-fluoro-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphan-4-ona



Una solución de 2-(4-(3-(6-aminopiridin-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)butoxi)-4-bromo-5-ácido fluorobenzoico (290 mg, crudo) en trietilamina/ T_3P (≥ 50 % en peso en EtOAc) (1/1, 8 ml) se calentó a 110 °C en un reactor de microondas durante 3 minutos. Pasado este tiempo la mezcla se vertió en agua (15 ml) y se extrajo con DCM/MeOH (10/1, 3 x

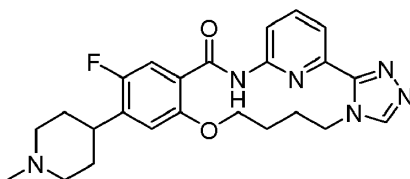
15 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para dar el producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre sílice mediante el uso de DCM/MeOH (1/0 a 30/1) para dar el compuesto del título (110 mg, 55 % en dos etapas) como un sólido amarillo. EM (ESI): 432,1 [(M + H) (⁷⁹Br)]⁺.

Etapa F. 5⁵-Fluoro-5⁴-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina-4-il)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecapan-4-ona



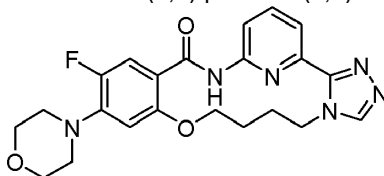
A una solución de 5⁴-bromo-5⁵-fluoro-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecapan-4-ona (150 mg, 0,35 mmol) en EtOH (5 ml) y agua (1 ml) se añadió 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (116 mg, 0,52 mmol), PEPPSI-catalizador IPr (24 mg, 0,035 mmol) y K₂CO₃ (96 mg, 0,65 milimoles). La mezcla se desgasificó purgando con N₂ seguido de agitación a 95°C durante 2 h. Pasado este tiempo, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró para dar el producto bruto, que se disolvió en DCM (25 ml) y MeOH (2,5 ml) y se agitó a 30 °C durante 0,5 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para dar el compuesto del título (120 mg, 77 %) como un sólido blanco. ^{RMN} ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,33 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,02 - 8,09 (m, 1H), 7,83 - 7,90 (m, 2H), 7,68 (d, *J*=11,6 Hz, 1H), 7,19 (d, *J*=6,2 Hz, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,36 (t, *J*=4,6 Hz, 2H), 4,22 - 4,29 (m, 2H), 3,16 (s, 1H), 3,04 (d, *J*=2,8 Hz, 2H), 2,53 - 2,58 (m, 3H), 2,45 (d, *J*=7,4 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,90 - 2,00 (m, 2H). EM (ESI): 449,3 [M + H]⁺.

Ejemplo 86: 5⁵-Fluoro-5⁴-(1-metilpiperidina-4-il)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecapan-4-ona



A la mezcla de 5⁵-fluoro-5⁴-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina-4-il)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecapan-4-ona (95 mg, 0,21 mmol) en MeOH (25 ml) se añadió Pd (20 mg, 0,019 mmol, 10 % en C). La mezcla se agitó a 35 °C en atmósfera de hidrógeno (40 psi) durante 4 h. Después de este tiempo, la mezcla se filtró para eliminar el Pd/C y el filtrado se concentró para dar el compuesto del título (60 mg, 63 %) como un sólido blanco. ^{RMN} ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,30 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,03 - 8,08 (m, 1H), 7,85 - 7,94 (m, 2H), 7,69 (d, *J*=11,0 Hz, 1H), 7,22 (d, *J*=5,8 Hz, 1H), 4,39 (t, *J*=5,0 Hz, 2H), 4,25 - 4,33 (m, 2H), 2,90 (d, *J*=11,8 Hz, 2H), 2,78 - 2,86 (m, 1H), 2,53 - 2,55 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,99 - 2,06 (m, 3H), 1,78 - 1,89 (m, 3H), 1,70 - 1,78 (m, 2H). EM (ESI): 451,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 87: 5⁵-Fluoro-5⁴-morfolino-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecapan-4-ona

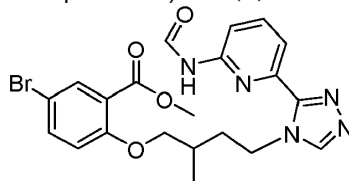


Una solución de 5⁴-bromo-5⁵-fluoro-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecapan-4-ona (80 mg, 0,18 mmol), morfolina (81 μL, 0,92 mmol), RuPhos (17 mg, 0,037 mmol), Pd₂(dba)₃ (17 mg, 0,018 mmol) y NaO^tBu (35 mg, 0,37 mmol) en dioxano (2 ml) y THF (2 ml) se agitó bajo N₂ a 100 °C durante 2 h. Pasado este tiempo la mezcla se concentró y se añadió DMF (5 ml). El producto crudo se purificó por HPLC (mediante el uso de una columna Xtimate C18, 5 μm 150x25 mm y mediante el uso de agua (que contiene 10 mM NH₄HCO₃)/CH₃CN, del 26 % al 46 % como fase móvil a un régimen de flujo de 25 ml/min) para dar el compuesto del título (31 mg, 37 %) como un sólido blanco. ^{RMN} ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,34 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,02 - 8,08 (m, 1H), 7,88 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,85 (d, *J*=6,8 Hz, 1H), 7,67 (d, *J*=14,4 Hz, 1H), 6,78 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 4,37 (t, *J*=4,8 Hz, 2H), 4,22 - 4,31 (m, 2H), 3,70 - 3,81 (m, 4H), 3,16 - 3,27 (m, 4H), 2,52 - 2,53 (s, 2H), 1,92 - 2,04 (s, 2H). EM (ESI): 439,3 [M + H]⁺.

Ejemplo 88: 5⁵-Fluoro-5⁴-((2-metoxietil)amino)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecapan-4-ona

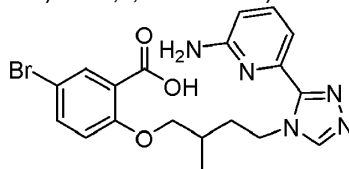
para dar el producto deseado (9,1 g, 94%) como un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,96 (d, $J=2,5$ Hz, 1H), 7,56 (dd, $J=8,9$, 2,6 Hz, 1H), 6,85 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 6,14 - 7,08 (m, 2H), 3,86 - 3,93 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,02 - 3,21 (m, 2H), 2,13 - 2,30 (m, 1H), 1,84 - 1,98 (m, 1H), 1,70 - 1,84 (m, 1H), 1,05 (d, $J=6,8$ Hz, 3H). EM (ESI): 316,1 [(M + H) (^{79}Br)] $^{+}$.

Etapa c *rac*-Metil 5-bromo-2-(4-(3-(6-formamidopiridin-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)-2-metilbutoxi)benzoato



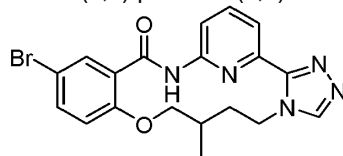
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Ejemplo 1, Etapa C y mediante el uso de *rac*-2-(4-amino-2-metilbutoxi)-5-bromobenzoato de metilo (9,1 g, 28,8 mmol) y *N*,6-bis[(*Z*)-dimetilaminometilenamino]piridina-2-carboxamida (3,8 g, 14,4 mmol) para dar el compuesto del título (4,9 g, 69 %) como producto principal como un aceite amarillo que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa. EM (ESI): 488,0 [(M + H) (^{79}Br)] $^{+}$.

Etapa D. ácido *rac*-2-(4-(3-(6-Aminopiridin-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)-2-metilbutoxi)-5-bromobenzoico



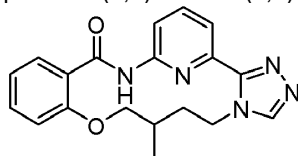
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Ejemplo 1, Etapa D y mediante el uso de *rac*-metil-5-bromo-2-(4-(3-(6-formamidopiridin-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)-2-metilbutoxi)benzoato (4,9 g, 10,0 mmol) para dar el producto deseado como un sólido amarillo. El producto bruto se llevó a la Etapa E sin más purificación. EM (ESI): 446,1 [(M + H) (^{79}Br)] $^{+}$.

Etapa E. *rac*-5⁵-Bromo-8-metil-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodécafan-4-ona



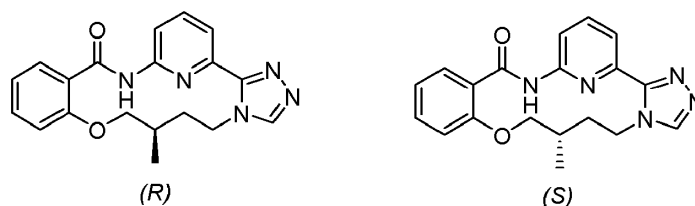
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Ejemplo 1, Etapa E y mediante el uso de ácido *rac*-2-(4-(3-(6-aminopiridin-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)-2-metilbutoxi)-5-bromobenzoico (0,5 g, 1,1 mmol) para dar el producto deseado (220 mg, 36 %) como un sólido beige. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9,20 (s, 1H) 8,21 (d, $J=2,8$ Hz, 1H) 8,01 - 8,13 (m, 2H) 7,95 (d, $J=7,3$ Hz, 1H) 7,72 (dd, $J=8,8$, 2,8 Hz, 1H) 7,23 (d, $J=9,0$ Hz, 1H) 4,52 (s, 2H) 4,34 - 4,41 (m, 1H) 3,96 - 4,06 (m, 1H) 2,10 - 2,24 (m, 1H) 1,70 - 1,86 (m, 2H) 1,30 - 1,38 (m, 1H) 1,27 (d, $J=7,0$ Hz, 3H). EM (ESI): 428,1 [(M + H) (^{79}Br)] $^{+}$.

Etapa F: *rac*-8-Metil-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodécafan-4-ona



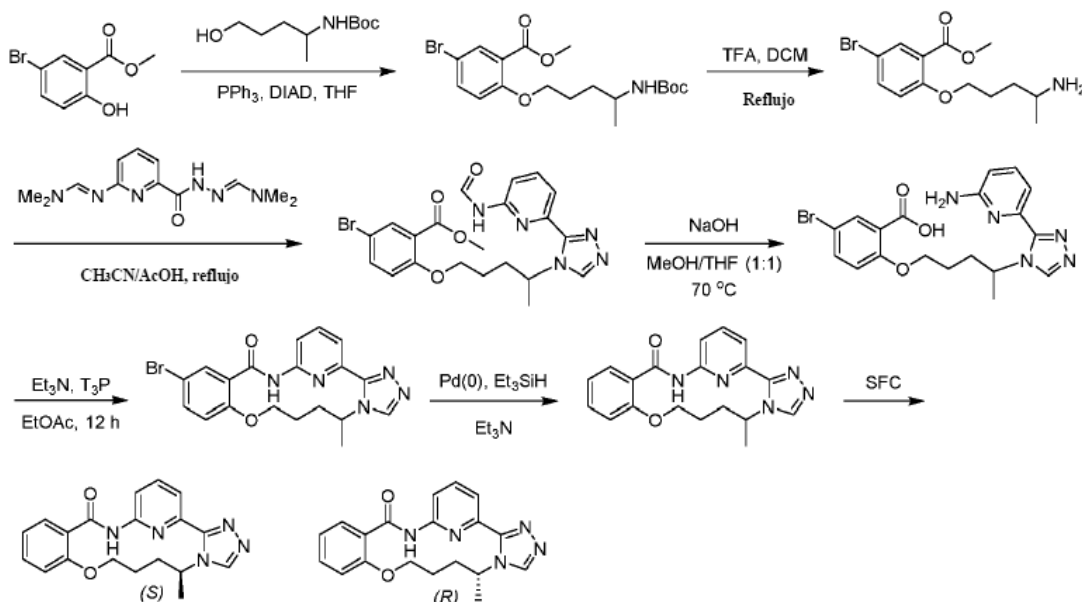
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Ejemplo 2 y mediante el uso de *rac*-5⁵-bromo-8-metil-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodécafan-4-ona (63 mg, 0,15 mmol) para dar el compuesto del título (30 mg, 0,07 mmol, 44 %). EM (ESI): 350,1 [M + H] $^{+}$.

Etapa G: (*R*)-8-Metil-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodécafan-4-ona y (*S*)-8-Metil-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodécafan-4-ona

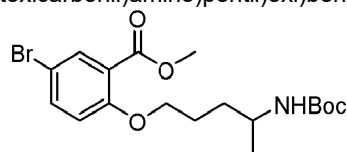


rac-8-Metil-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodécaphan-4-ona (24 mg) se purificó mediante SFC (mediante el uso de un Chiralpak OD-H, columna de 5 μ m y 250 x 30 mm con MeOH al 45 % (que contiene 0,1 % de Et₂NH) en CO₂ como fase móvil a un régimen de flujo de 100 ml/min (ABPR 120bar, MBPR 40 psi)) para dar en orden de elución: (R)-8-metil-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodécaphan-4-ona (8 mg, 33 %, estereoquímica absoluta asignada arbitrariamente) y (S)-8-metil-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodécaphan-4-ona (8 mg, 33 %, estereoquímica absoluta asignada arbitrariamente). ^{RMN} ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 11,41 (s, 1H), 8,25 (br d, *J*=1,8 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,02 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,99 (d, *J*=7,5 Hz, 1H), 7,90 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,47 - 7,55 (m, 1H), 7,16 (t, *J*=7,4 Hz, 1H), 7,02 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 4,40 (dt, *J*=4,0, 12,9 Hz, 1H), 4,30 - 4,15 (m, 2H), 3,92 (t, *J*=9,7 Hz, 1H), 3,41 - 3,55 (m, 1H), 2,11 (br d, *J*=7,0 Hz, 1H), 1,58 - 1,73 (m, 1H), 1,24 (d, *J*=7,0 Hz, 3H). EM (ESI): 350,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 91: (S)-10-Metil-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodécaphan-4-ona y Ejemplo 92: (R)-10-Metil-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodécaphan-4-ona

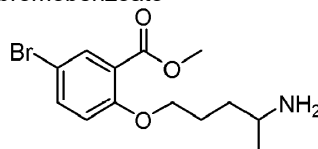


Etapla A. *rac*-Metil 5-bromo-2-((4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)pentil)oxi)benzoato



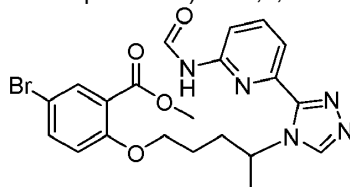
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Ejemplo 1, Etapa A y mediante el uso de 5-bromo-2-hidroxibenzoato de metilo (5,0 g, 21,6 mmol) para dar el producto deseado (5,8 g, 64 %) como un aceite incoloro. ^{RMN} ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,90 (d, *J*=2,5 Hz, 1H), 7,53 (dd, *J*=8,8, 2,5 Hz, 1H), 6,85 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 4,43 - 4,62 (m, 1H), 4,03 (t, *J*=6,0 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,70 (br s, 1H), 1,80 - 1,94 (m, 2H), 1,61 - 1,71 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,25 - 1,33 (m, 1H), 1,17 (d, *J*=6,5 Hz, 3H). EM (ESI): 438,0 [(M + Na) (⁷⁹Br)]⁺.

Etapla B. *rac*-metil 2-((4-aminopentil)oxi)-5-bromobenzoato



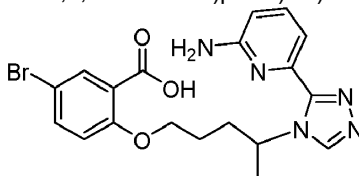
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Ejemplo 1, Etapa B y mediante el uso de *rac*-metil 5-bromo-2-((4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)pentil)oxi)benzoato (5,7 g, 13,7 mmol) para dar el producto deseado (4,5 g) como un aceite incoloro que se usó sin purificación adicional. ^{RMN} ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,94 (d, *J*=2,8 Hz, 1H), 7,55 (dd, *J*=8,9, 2,6 Hz, 1H), 6,83 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 5,81 - 7,05 (m, 2H), 3,99 - 4,08 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,33 - 3,45 (m, 1H), 1,77 - 2,03 (m, 4H), 1,33 (d, *J*=6,5 Hz, 3H). EM (ESI): 316,1 [(M + H) (⁷⁹Br)]⁺.

Etapa C. *rac*-Metil 5-bromo-2-((4-(3-(6-formamidopiridin-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)pentil)oxi)benzoato



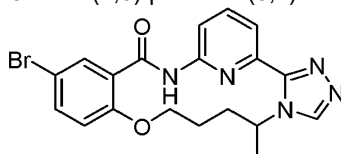
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Ejemplo 1, Etapa C y mediante el uso de *rac*-2-((4-(3-(6-formamidopiridin-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)pentil)oxi)-5-ácido bromobenzoico (4,5 g, 14,3 mmol) y *N*,6-bis[(*E*)-dimetilaminometilenamino]piridina-2-carboxamida (1,5 g, 5,7 mmol) para dar el compuesto del título (1,6 g, 60 %) como producto principal como un aceite amarillo que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa. EM (ESI): 488,0 [(M + H) (⁷⁹Br)]⁺.

Etapa D. *rac*-2-((4-(3-(6-Aminopiridin-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)pentil)oxi)-5-ácido bromobenzoico



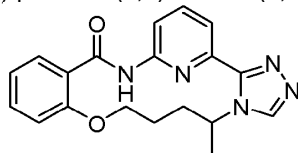
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Ejemplo 1, Etapa D y mediante el uso de *rac*-metil 5-bromo-2-(4-(3-(6-formamidopiridin-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)-2-metilbutoxi)benzoato (1,6 g, 3,41 mmol) para dar el producto deseado como un sólido amarillo.

Etapa E: *rac*-5⁵-Bromo-10-metil-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecapan-4-ona



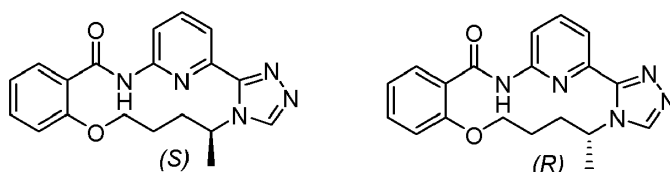
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Ejemplo 1, Etapa E y mediante el uso de *rac*-2-((4-(3-(6-aminopiridin-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)pentil)oxi)-5-ácido bromobenzoico (0,5 g, 1,1 mmol) para dar el producto deseado (178 mg, 39 %) como un sólido beige. ^{RMN} ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,14 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,01 - 8,06 (m, 1H), 7,93 - 7,97 (m, 1H), 7,86 (d, *J*=7,3 Hz, 1H), 7,65 (br d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,12 (d, *J*=9,0 Hz, 1H), 4,71 - 4,82 (m, 1H), 4,42 - 4,52 (m, 1H), 4,13 - 4,24 (m, 1H), 3,23 - 3,31 (m, 1H), 2,17 - 2,33 (m, 1H), 1,82 - 1,95 (m, 2H), 1,68 (d, *J*=6,8 Hz, 3H). EM (ESI): 428,1 [(M + H) (⁷⁹Br)]⁺.

Etapa F: *rac*-10-Metil-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecapan-4-ona



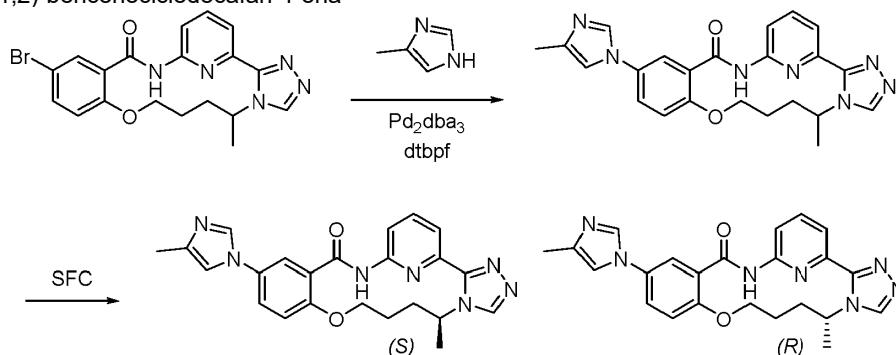
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Ejemplo 2 y mediante el uso de *rac*-5⁵-bromo-10-metil-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecapan-4-ona (61 mg, 0,14 mmol) para dar el título compuesto (20 mg, 40 %) como un sólido blanco. EM (ESI): 350,1 [M + H]⁺.

Etapa G: (*S*)-10-Metil-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecapan-4-ona y (*R*)-10-Metil-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecapan-4-ona



rac-10-Metil-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenocyclodecaphan-4-ona (11 mg) se purificó mediante SFC (mediante el uso de un Chiralpak OD-H, columna de 250 x 300 mm de 5 µm y uso de MeOH al 45 % (que contiene 0,1 % de Et₂NH) en CO₂ como la fase móvil a un régimen de flujo de 100 ml/min (ABPR 120 BAR, MBPR 40 PSI)) para dar en orden de elución (*S*)-10-metil-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenocyclodecaphan-4-ona (4 mg, 36 %, la estereoquímica absoluta fue arbitrariamente asignado) y (*R*)-10-metil-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenocyclodecaphan-4-ona (4 mg, 36 %, la estereoquímica absoluta fue arbitrariamente asignado). ^{RMN} ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 11,44 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,19 (dd, *J*=7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,92 - 7,96 (m, 1H), 7,87 - 7,91 (m, 1H), 7,84 (d, *J*=7,8 Hz, 1H), 7,45 (ddd, *J*=8,3, 7,4, 1,9 Hz, 1H), 7,06 - 7,12 (m, 1H), 6,94 (d, *J*=7,8 Hz, 1H), 4,63 - 4,74 (m, 1H), 4,39 (dt, *J*=9,2, 3,2 Hz, 1H), 4,07 - 4,14 (m, 1H), 3,34 - 3,40 (m, 1H), 2,10 - 2,24 (m, 1H), 1,68 - 1,88 (m, 2H), 1,57 (d, *J*=7,0 Hz, 3H). EM (ESI): 350,1 [M + H]⁺.

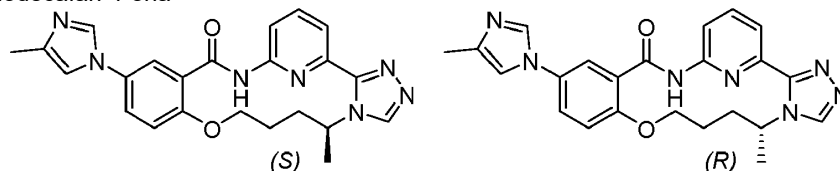
Ejemplo 93: (*R*)-10-Metil-5⁵-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenocyclodecaphan-4-ona y Ejemplo 94: (*S*)-10-Metil-5⁵-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenocyclodecaphan-4-ona



Etapa A *rac*-10-Metil-5⁵-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenocyclodecaphan-4-ona

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Ejemplo 21 y mediante el uso de *rac*-5⁵-bromo-10-metil-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenocyclodecaphan-4-ona (120 mg, 0,28 mmol) para dar el deseado producto (11 mg, 0,03 mmol, 9 %).

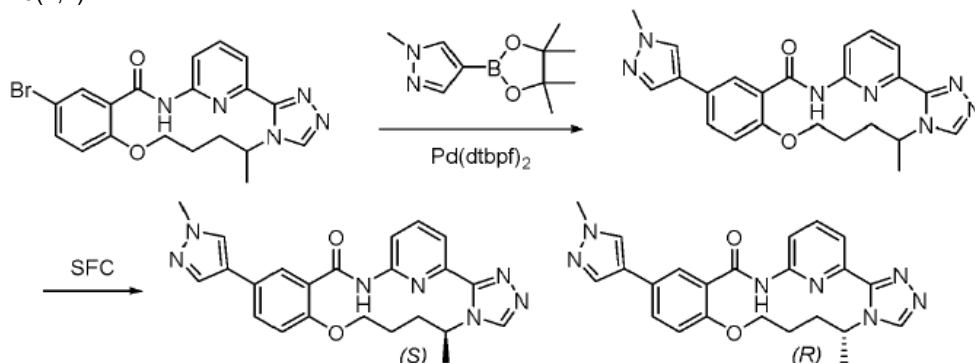
Etapa B. (*S*)-10-Metil-5⁵-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenocyclodecaphan-4-ona y (*R*)-10-Metil-5⁵-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenocyclodecaphan-4-ona



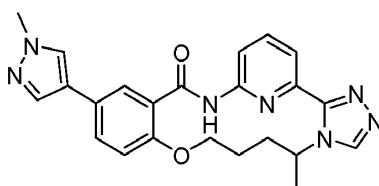
rac-10-Metil-5⁵-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenocyclodecaphan-4-ona (11 mg) se purificó mediante SFC (Chiralpak OD -H, columna de 30 x 250 mm de 5 µm y mediante el uso de MeOH al 45 % (que contiene 0,1 % de Et₂NH) en CO₂ como fase móvil a un régimen de flujo de 100 ml/min (ABPR 120bar, MBPR 40 psi)) para dar en orden de elución: (*S*)-10-metil-5⁵-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenocyclodecaphan-4-ona (5 mg, 45 %, la estereoquímica absoluta fue arbitrariamente asignado) y (*R*)-10-metil-5⁵-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenocyclodecaphan-4-ona (5 mg, 45 %, la estereoquímica absoluta fue arbitrariamente asignado). ^{RMN} ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,80 (s, 1H) 8,12 (d, *J*=2,8 Hz, 1H) 7,97 - 8,04 (m, 2H) 7,90 - 7,94 (m, 1H) 7,83 (dd, *J*=7,5, 0,8 Hz, 1H) 7,69 (dd, *J*=8,8, 3,0 Hz, 1H) 7,28 (d, *J*=9,0 Hz, 1H) 7,25 (s, 1H) 4,68 (dt, *J*=7,0, 3,5 Hz, 1H) 4,46 - 4,53 (m, 1H) 4,19 (t, *J*=9,8 Hz, 1H) 2,72 (q, *J*=7,2 Hz, 1H) 2,68 - 2,76 (m, 1H) 2,26 (d, *J*=0,8 Hz, 2H) 1,76 - 1,94 (m, 3H) 1,63 (d, *J*=6,8 Hz, 3H). EM (ESI): 430,2 [M + H]⁺.

Ejemplo 95: (*R*)-10-Metil-5⁵-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenocyclodecaphan-4-ona y Ejemplo 96: (*S*)-10-Metil-5⁵-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-

1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodécáfan-4-ona

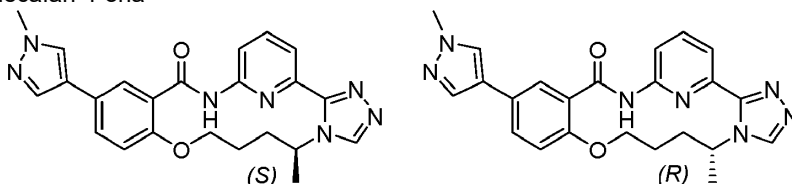


Etapa A. *rac*-10-Metil-5⁵-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodécáfan-4-ona



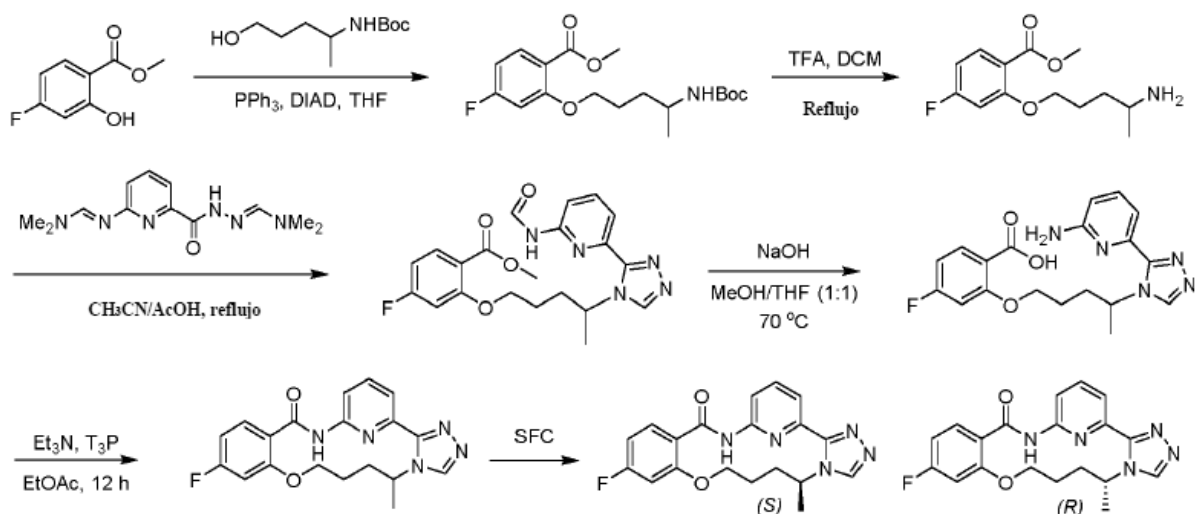
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Ejemplo 24 y mediante el uso de *rac*-5⁵-bromo-10-metil-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodécáfan-4-ona (60 mg, 0,14 mmol) y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol (36 mg, 0,18 mmol) para dar el compuesto del título (15 mg, 20 %).

Etapa B. (*R*)-10-Metil-5⁵-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodécáfan-4-ona y (*S*)-10-Metil-5⁵-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodécáfan-4-ona

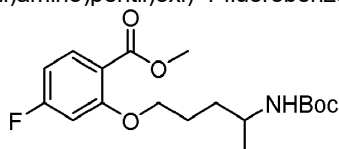


rac-10-Metil-5⁵-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodécáfan-4-ona (15 mg, 0,034 mmol) se purificó mediante SFC (Chiralpak OD-H, 5 μ m 30x250 mm y mediante el uso de MeOH al 45 % (que contiene 0,1 % de Et₂NH) en CO₂ como fase móvil a un régimen de flujo de 100 ml/min (ABPR 120 bar, MBPR 40 psi)) para dar en orden de elución: (*S*)-10-metil-5⁵-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodécáfan-4-ona (5 mg, 33 %, la estereoquímica absoluta fue arbitrariamente asignado) y (*R*)-10-metil-5⁵-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodécáfan-4-ona (5 mg, 33 %, la estereoquímica absoluta fue arbitrariamente asignado). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,82 (s, 1H), 8,23 (d, *J*=2,5 Hz, 1H), 8,02 - 8,07 (m, 1H), 7,97 - 8,00 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,84 (dd, *J*=7,4, 0,9 Hz, 1H), 7,80 (d, *J*=0,8 Hz, 1H), 7,72 (dd, *J*=8,5, 2,5 Hz, 1H), 7,19 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 4,72 (br s, 1H), 4,46 - 4,54 (m, 1H), 4,22 (br t, *J*=10,0 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,26 (br s, 1H), 1,80 - 1,98 (m, 3H), 1,65 (d, *J*=6,8 Hz, 3H). EM (ESI): 430,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 97: (*S*)-5⁴-Fluoro-10-metil-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodécáfan-4-ona y
Ejemplo 98: (*R*)-5⁴-Fluoro-10-metil-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodécáfan-4-ona

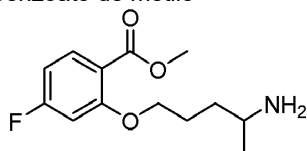


Etapa a *rac*-Metil 2-((4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)pentil)oxi)-4-fluorobenzoato



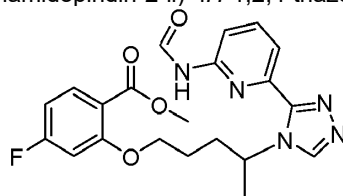
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Ejemplo 1, Etapa A y mediante el uso de 4-fluoro-2-hidroxibenzoato de metilo (5,0 g, 29,4 mmol) y *tert*-butilo *N*-(4-hidroxi-1-metil-butil)carbamato (5,97 g, 29,4 mmol). El producto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice mediante el uso de heptanos/(EtOAc/EtOH, 3/1) de 1/0 a 1/1 para dar el producto deseado (6,8 g, 65 %) como un aceite incoloro. ¹RMN H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,84 (dd, J=6,9, 9,2 Hz, 1H), 6,62 - 6,69 (m, 2H), 4,52 (br s, 1H), 3,95 - 4,11 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,70 (br s, 1H), 1,89 (quin, J=7,1 Hz, 2H), 1,57 - 1,72 (m, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,17 (d, J=6,5 Hz, 3H).

Etapa B. *rac*-2-((4-aminopentil)oxi)-4-fluorobenzoato de metilo



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Ejemplo 1, Etapa B y mediante el uso de *rac*-metil 2-((4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)pentil)oxi)-4-fluorobenzoato (6,8 g, 19,1 mmol) para dar el producto deseado (4,88 g, 100 %) como un aceite incoloro que se usó sin más purificación en la siguiente Etapa. ¹RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,86 - 7,93 (m, 1H), 6,62 - 6,72 (m, 2H), 3,99 - 4,14 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,37 - 3,49 (m, 1H), 1,78 - 2,10 (m, 4H), 1,31 - 1,40 (m, 3H).

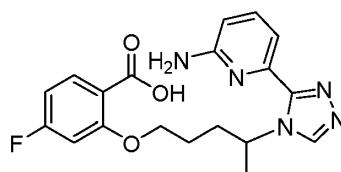
Etapa C. *rac*-Metil 4-fluoro-2-((4-(3-(6-formamidopiridin-2-il)-4H-1,2,4-triazol-4-il)pentil)oxi)benzoato



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Ejemplo 1, Etapa C y mediante el uso de *rac*-2-((4-aminopentil)oxi)-4-fluorobenzoato de metilo (4,8 g, 19 mmol) y *N*,6-bis[(*E*)-dimetilaminometilnamino]piridina-2-carboxamida (2,5 g, 9,5 mmol) para dar el compuesto del título (2,8 g, 69 %) como producto principal como un aceite amarillo que se usó sin purificación adicional en la siguiente Etapa.

Etapa D. *rac*-2-((4-(3-(6-Aminopiridin-2-il)-4H-1,2,4-triazol-4-il)pentil)oxi)-4-ácido fluorobenzoico

5

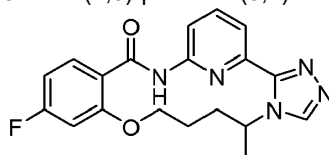


10

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Ejemplo 1, Etapa D y mediante el uso de *rac*-metil 4-fluoro-2-((4-(3-(6-formamidopiridin-2-il)-4H-1,2,4-triazol-4-il)pentil)oxi)benzoato (2,8 g, 6,5 mmol) para dar el producto deseado (2,52 g, crudo) que se usó sin más purificación en la siguiente Etapa.

Etapa E: *rac*-5⁴-Fluoro-10-metil-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodécafan-4-ona

15



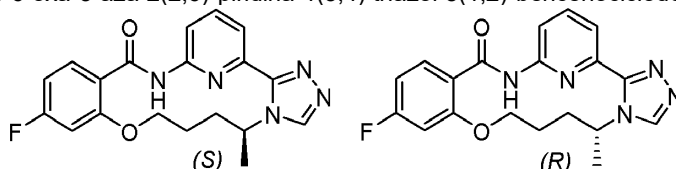
20

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Ejemplo 1, Etapa E y mediante el uso de *rac*-2-((4-(3-(6-aminopiridin-2-il)-4H-1,2,4-triazol-4-il)pentil)oxi)-4-ácido fluorobenzoico (500 mg, 1,3 mmol) para dar el producto deseado (133 mg, 28 %) como un sólido beige. EM (ESI): 368,1 [M + H]⁺.

25

Etapa F: (S)-5⁴-Fluoro-10-metil-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodécafan-4-ona y (R)-5⁴-Fluoro-10-metil-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodécafan-4-ona

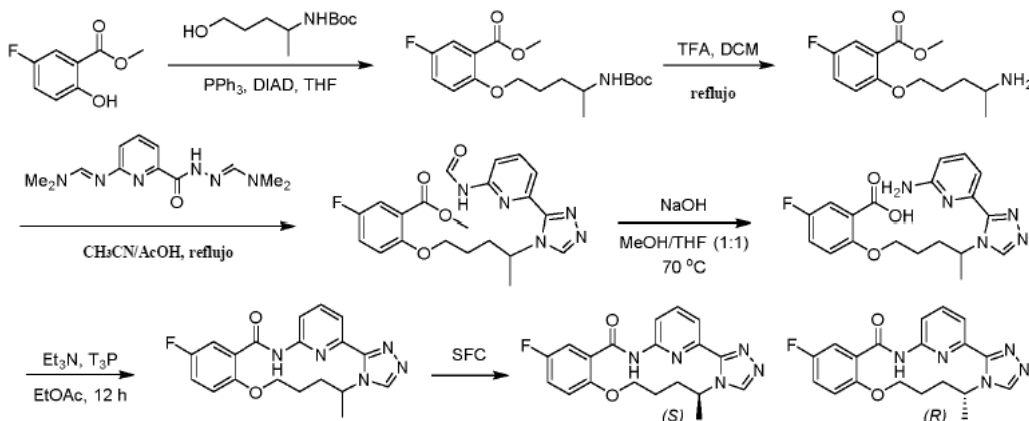
30



rac-5⁴-Fluoro-10-metil-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodécafan-4-ona (85 mg, 0,23 mol) se purificó mediante SFC (Chiralcel AD-H 5 μ m, 30x250 mm y mediante el uso de etanol al 50 % (que contiene 0,1 % de Et₂NH) en CO₂ como fase móvil a un régimen de flujo de 100 ml/min (ABPR 120 bar, MBPR 40 psi)) para dar en orden de elución: (S)-5⁴-fluoro-10-metil-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodécafan-4-ona (30 mg, 35 %, la estereoquímica absoluta fue arbitrariamente asignado) y (R)-5⁴-fluoro-10-metil-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodécafan-4-ona (32 mg, 38 %, la estereoquímica absoluta fue arbitrariamente asignado). ^{RMN} ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,13 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,07 (t, *J*=7,8 Hz, 1H), 8,02 (t, *J*=7,4 Hz, 1H), 7,80 - 7,88 (m, 2H), 7,19 (dd, *J*=2,4, 11,17 Hz, 1H), 7,00 (dt, *J*=2,3, 8,4 Hz, 1H), 4,59 (dt, *J*=2,4, 6,5 Hz, 1H), 4,45 - 4,50 (m, 1H), 4,16 (t, *J*=10,0 Hz, 1H), 2,04-2,18 (m, 2H), 1,65-1,85 (m, 2H), 1,54 (d, *J*=6,78 Hz, 3H). EM (ESI): 368,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 99: (S)-5⁵-Fluoro-10-metil-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodécafano-4-ona y Ejemplo 100: (R)-5⁵-Fluoro-10-metil-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodécafano-4-ona

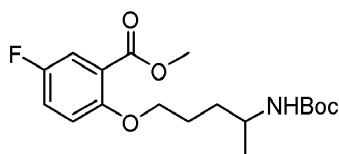
50



60

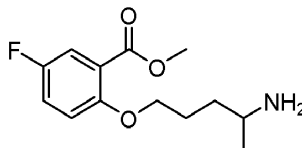
Etapa a *rac*-Metil 2-((4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)pentil)oxi)-5-fluorobenzoato

65



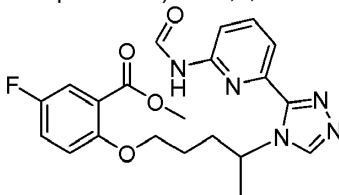
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Ejemplo 1, Etapa A y mediante el uso de 5-fluoro-2-hidroxibenzoato de metilo (5,0 g, 29,4 mmol) y *tert*-butilo *N*-(4-hidroxi-1-metil-butyl)carbamato (5,97 g, 29,4 mmol). El producto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice mediante el uso de heptanos/(EtOAc:EtOH, 3:1) de 1/0 a 1/1 para dar el producto deseado (7,7 g, 74 %).

Etapa B. *rac*-2-((4-aminopentil)oxi)-5-fluorobenzoato de metilo



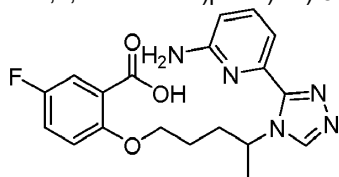
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Ejemplo 1, Etapa B y mediante el uso de *rac*-metil 2-((4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)pentil)oxi)-5-fluorobenzoato (7,7 g, 21,7 mmol) para dar el producto deseado (5,8 g, crudo) que se usó sin más purificación en el siguiente Etapa. EM (ESI): 256,1 [M + H]⁺.

Etapa c *rac*-Metil 5-fluoro-2-((4-(3-(6-formamidopiridin-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)pentil)oxi)benzoato



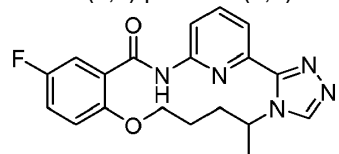
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Ejemplo 1, Etapa C y mediante el uso de *rac*-2-((4-aminopentil)oxi)-5-fluorobenzoato de metilo (5,8 g, 22,9 mmol) y *N*,6-bis[(*E*)-dimetilaminometilenamino]piridina-2-carboxamida (3,0 g, 11,4 mmol) para dar el compuesto del título (1,8 g, 36 %) como producto principal como un aceite amarillo que se usó sin purificación adicional en el siguiente Etapa. EM (ESI): 428,2 [M + H]⁺.

Etapa D. *rac*-2-((4-(3-(6-Aminopiridin-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)pentil)oxi)-5-ácido fluorobenzoico



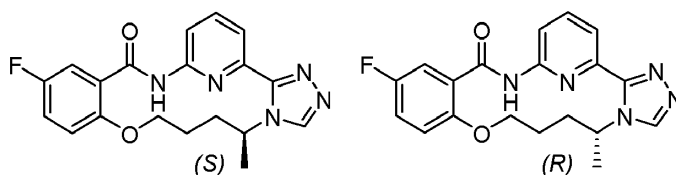
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Ejemplo 1, Etapa D y mediante el uso de *rac*-metil 5-fluoro-2-((4-(3-(6-formamidopiridin-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)pentil)oxi)benzoato (1,95 g, 4,6 mmol) para dar el compuesto del título (2,0 g, crudo) que se usó sin más purificación en la siguiente Etapa. EM (ESI): 386,1 [M + H]⁺.

Etapa E: *rac*-5⁵-Fluoro-10-metil-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodecapan-4-ona



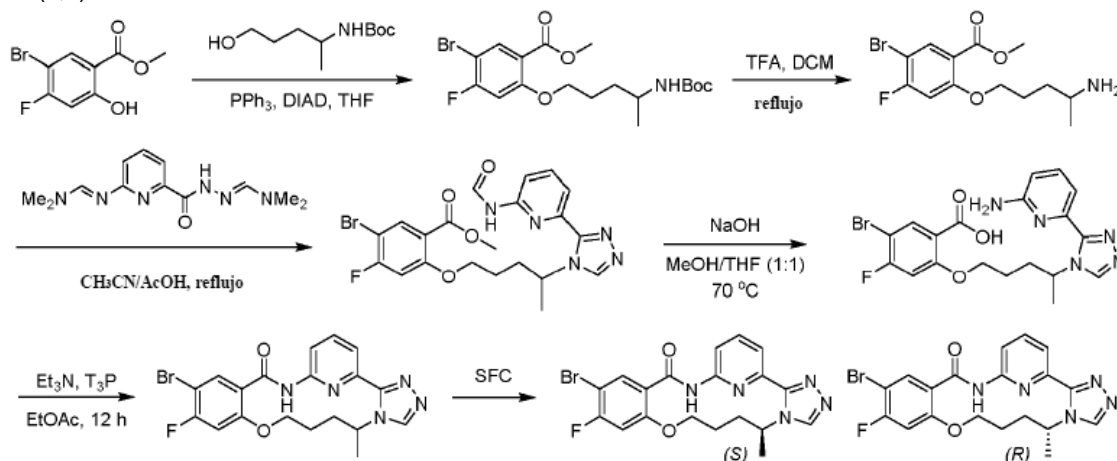
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Ejemplo 1, Etapa E y mediante el uso de *rac*-2-((4-(3-(6-aminopiridin-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)pentil)oxi)-5-ácido fluorobenzoico (2,0 g, 5,2 mmol) para dar el producto deseado (190 mg, 10 %). EM (ESI): 368,1 [M + H]⁺.

Etapa F: (S)-5⁵-Fluoro-10-metil-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodecapan-4-ona y (R)-5⁵-Fluoro-10-metil-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodecapan-4-ona

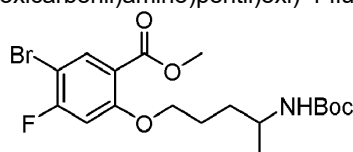


rac-5⁵-Fluoro-10-metil-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodécaphan-4-ona (190 mg, 0,52 mmol) se purificó mediante SFC (mediante el uso de una columna Chiralcel OD-H, 5 µm 30x250 mm y mediante el uso de MeOH al 40 % (que contiene 0,1 % de Et₂NH) en CO₂ como fase móvil a un régimen de flujo de 100 ml/min (ABPR 120 bar, MBPR 40 psi)) para dar en orden de elución (*S*)-5⁵-fluoro-10-metil-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodécaphan-4-ona (39 mg, 20 %, la estereoquímica absoluta fue arbitrariamente asignado) y (*R*)-5⁵-Fluoro-10-metil-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodécaphan-4-ona (37 mg, 19 %, la estereoquímica absoluta fue arbitrariamente asignado). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,36 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,08 (t, *J*=7,94 Hz, 1H), 7,85 (d, *J*=7,94 Hz, 1H), 7,82 (d, *J*=7,94 Hz, 1H), 7,71 (dd, *J*=3,05, 9,16 Hz, 1H), 7,47 (t, *J*=8,14 Hz, 1H), 7,31 (dd, *J*=4,27, 9,16 Hz, 1H), 4,62 (ddd, *J*=3,36, 6,87, 10,53 Hz, 1H), 4,43 - 4,47 (m, 1H), 4,15-4,20 (m, 1H), 2,08 - 2,16 (m, 2H), 1,71 - 1,84 (m, 2H), 1,53 (d, *J*=6,71 Hz, 3H). EM (ESI): 368,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 101: (*S*)-5⁵-Bromo-5⁴-fluoro-10-metil-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodécaphano-4-ona y Ejemplo 102: (*R*)-5⁵-Bromo-5⁴-fluoro-10-metil-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodécaphan-4-ona

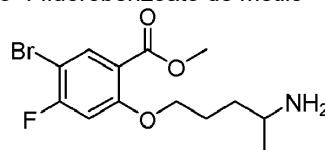


Etapas a *rac*-Metil 5-bromo-2-((4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)pentil)oxi)-4-fluorobenzoato



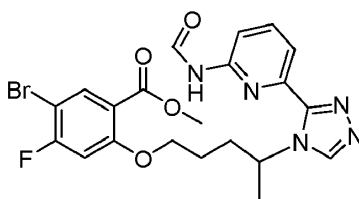
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Ejemplo 1, Etapa A y mediante el uso de 5-bromo-4-fluoro-2-hidroxibenzoato de metilo (30 g, 0,12 mol) para dar el producto deseado (52 g, 100 % crudo) como una goma marrón. EM (ESI): 456,1 [(M + Na) (⁷⁹Br)]⁺.

Etapas B. *rac*-2-((4-aminopentil)oxi)-5-bromo-4-fluorobenzoato de metilo



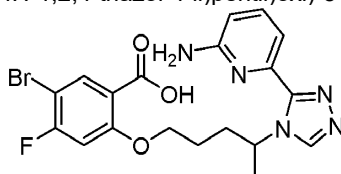
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Ejemplo 1, Etapa B y mediante el uso de *rac*-metil 5-bromo-2-((4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)pentil)oxi)-4-fluorobenzoato (51 g, 0,12 mol) para dar el producto deseado (44 g, 89 %) como un sólido blanco. EM (ESI): 333,9 [(M + H) (⁷⁹Br)]⁺.

Etapas C. *rac*-Metil 5-bromo-4-fluoro-2-((4-(3-(6-formamidopiridin-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)pentil)oxi)benzoato



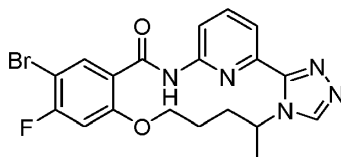
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Ejemplo 1, Etapa C y mediante el uso de *rac*-2-((4-(3-(6-Aminopiridin-2-il)-4H-1,2,4-triazol-4-il)pentil)oxi)-5-bromo-4-fluorobenzoato de metilo (15 g, 45 mmol) y *N*,6-bis[(*mi*)-dimetilaminometilenamino]piridina-2-carboxamida (9,8 g, 37 mmol) para dar el compuesto del título (16 g, crudo) como producto principal como un aceite amarillo que se usó sin purificación adicional en la siguiente Etapa. EM (ESI): 508,0 [(M + H) (⁸¹Br)]⁺.

Etapa D. *rac*-2-((4-(3-(6-Aminopiridin-2-il)-4H-1,2,4-triazol-4-il)pentil)oxi)-5-bromo-4-ácido fluorobenzoico



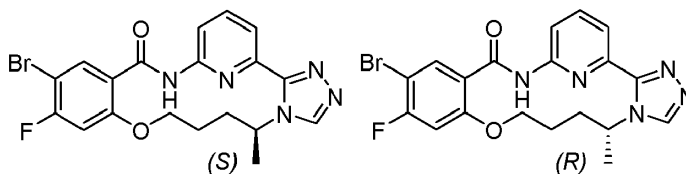
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Ejemplo 1, Etapa D y mediante el uso de *rac*-metil 5-bromo-4-fluoro-2-((4-(3-(6-formamidopiridin-2-il)-4H-1,2,4-triazol-4-il)pentil)oxi)benzoato (9 g, 18 mmol) para dar el producto deseado como un sólido amarillo (9 g, 100 % crudo) que se usó sin purificación adicional en el próximo Etapa. EM (ESI): 466,1 [(M + H) (⁸¹Br)]⁺.

Etapa E: *rac*-5⁵-Bromo-5⁴-fluoro-10-metil-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodécafan-4-ona



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Ejemplo 1, Etapa E y mediante el uso de ácido *rac*-2-((4-(3-(6-aminopiridin-2-il)-4H-1,2,4-triazol-4-il)pentil)oxi)-5-bromo-4-fluorobenzoico (4,2 g, 9 mmol) para dar el producto deseado (1 g, 25 %) como un sólido blanco. EM (ESI): 446,0 [(M + H) (⁷⁹Br)]⁺.

Etapa F: (*S*)-5⁵-Bromo-5⁴-fluoro-10-metil-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodécafan-4-ona y (*R*)-5⁵-Bromo-5⁴-fluoro-10-metil-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodécafan-4-ona



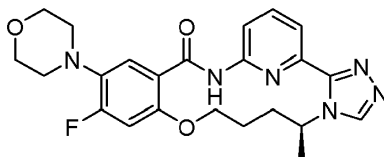
rac-5⁵-Bromo-5⁴-fluoro-10-metil-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodécafan-4-ona (500 mg) se purificó por SFC (mediante el uso de un Chiralpak AD-3, columna de 50 × 4,6 mm de 3 μm y mediante el uso de 40 % de etanol (que contiene 0,05 % de Et₂NH) en CO₂ como fase móvil a un régimen de flujo de 4 ml/min con una temperatura de columna de 40 °C) para dar en orden de elución:

Pico 1 (la estereoquímica absoluta se asignó arbitrariamente), (*S*)-5⁵-Bromo-5⁴-fluoro-10-metil-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodécafan-4-ona (180 mg, 36 %) ¹RMN H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,01 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,04 - 8,11 (m, 2H), 7,78 - 7,82 (m, 2H), 7,41 (d, *j* = 11,2 Hz, 1H), 4,43 - 4,53 (m, 2H), 4,10 - 4,15 (m, 1H), 3,09 - 3,11 (m, 1H), 2,04 - 2,06 (m, 1H), 1,69 - 1,78 (m, 2H), 1,50 (d, *j* = 6,8 Hz, 3H). EM (ESI): 446,0 [(M + H) (⁷⁹Br)]⁺.

Pico 2 (la estereoquímica absoluta se asignó arbitrariamente), (*R*)-5⁵-Bromo-5⁴-fluoro-10-metil-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodécafan-4-ona (180 mg, 36 %). ¹RMN H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,02 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,04 - 8,12 (m, 2H), 7,79 - 7,82 (m, 2H), 7,41 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 4,43 - 4,54 (m, 2H), 4,11 - 4,16 (m, 1H), 3,09 - 3,12 (m, 1H), 2,04 - 2,07 (m, 1H), 1,69 - 1,75 (m, 2H), 1,51 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). EM (ESI): 448,1

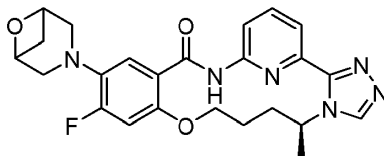
[(M + H) (⁸¹Br)]⁺.

Ejemplo 103: (S)-5⁴-Fluoro-10-metil-5⁵-morfolino-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecapan-4-ona



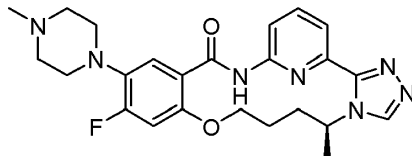
Una mezcla de (S)-5⁵-bromo-5⁴-fluoro-10-metil-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecapan-4-ona (40 mg, 0,089 mmol), morfolina (39 μ L, 0,45 mmol), RuPhos (8 mg, 0,02 mmol), *t*-BuONa (17 mg, 0,18 mmol) y Pd₂(dba)₃ (8 mg, 0,009 mmol) en dioxano/THF (1/1, 2 ml) se agitó a 120 °C bajo N₂ durante 4 h. Transcurrido este tiempo, los volátiles se eliminaron a presión reducida para dar el producto bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice mediante el uso de DCM/MeOH (30/1) como eluyente. Purificación adicional por SFC (mediante el uso de una columna Chiralpak AD-3 de 50 mm $\times$ 4,6 mm $\times$ 3 μ m y etanol al 40 % (con 0,05 % Et₂NH) en CO₂ como fase móvil a un régimen de flujo de 4 ml/min con una temperatura de columna de 40 °C) dio el compuesto del título (40 mg, 33 %) como un sólido blanco. ^{RMN} ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,25 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,03 - 8,07 (m, 1H), 7,78 - 7,84 (m, 2H), 7,61 (d, *J*=10,0 Hz, 1H), 7,23 (d, *J*=13,6 Hz, 1H), 4,60 - 4,61 (m, 1H), 4,40 - 4,41 (m, 1H), 4,09 - 4,14 (m, 1H), 3,72 - 3,75 (m, 4H), 3,07 - 3,09 (m, 1H), 2,96 - 2,97 (m, 4H), 2,08 - 2,09 (m, 1H), 1,70 - 1,79 (m, 2H), 1,52 (d, *J*=6,8 Hz, 3H). EM (ESI): 453,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 104: (10S)-5⁵-(6-Oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptano-3-il)-5⁴-fluoro-10-metil-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecapan-4-ona



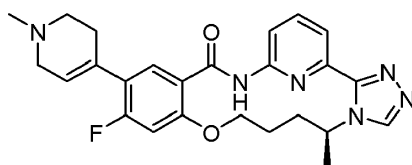
A una solución de (S)-5⁵-bromo-5⁴-fluoro-10-metil-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecapan-4-ona (158 mg, 0,35 mmol) en THF/dioxano (1/1, 5 ml) bajo una atmósfera de N₂ se añadió 6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptano (80 mg, 0,29 mmol, sal de tosilato) y *t*-BuONa (85 mg, 0,88 mmol) seguido de Pd₂(dba)₃ (27 mg, 0,03 mmol) y Ruphos (14 mg, 0,03 mmol). La mezcla se agitó a 110 °C por 10 horas. Pasado este tiempo la mezcla se concentró para dar el producto bruto, que se purificó por HPLC (mediante el uso de una columna Agela ASB, 5 μ m 150 $\times$ 25mm y mediante el uso de agua (que contiene 0,225 % HCOOH)/CH₃CN, del 32 % al 47 % como fase móvil a un régimen de flujo de 25 ml/min). Purificación adicional por HPLC (mediante el uso de una columna Waters Xbridge Prep OBD C18, 5 μ m 150 $\times$ 30 mm y mediante el uso de agua (que contiene 0,05 % NH₃.H₂O)/CH₃CN, del 28 % al 58 % como fase móvil a un régimen de flujo de 25 ml/min) dio el compuesto del título (25 mg, 19 %) como un sólido blanquecino. ^{RMN} ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 11,49 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,91 - 8,01 (m, 3H), 7,84 - 7,85 (m, 1H), 6,77 (d, *J*=14,4 Hz, 1H), 4,79 - 4,80 (m, 1H), 4,66 - 4,69 (m, 2H), 4,33 - 4,35 (m, 1H), 4,13 (t, *J*=9,6 Hz, 1H), 3,69 - 3,77 (m, 4H), 3,40 - 3,46 (m, 1H), 3,21 - 3,23 (m, 1H), 2,28 - 2,31 (m, 2H), 1,81 - 1,91 (m, 2H), 1,64 (d, *J*=6,8 Hz, 3H). EM (ESI): 465,0 [M + H]⁺.

Ejemplo 105: (S)-5⁴-Fluoro-10-metil-5⁵-(4-metilpiperazina-1-il)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecapan-4-ona



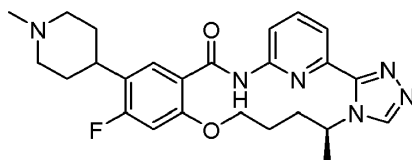
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Ejemplo 4 y mediante el uso de (S)-5⁵-bromo-5⁴-fluoro-10-metil-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecapan-4-ona y 1-metilpiperazina (80 mg, 0,18 mmol) en tolueno (5 ml). Purificación por HPLC (mediante el uso de una columna Phenomenex Synergi C18, 4 μ m 150 $\times$ 30 mm y mediante el uso de agua (que contiene 0,225 % HCOOH)/CH₃CN, del 15 % al 35 % como fase móvil a un régimen de flujo de 25 ml/min) dio el compuesto del título (10 mg, 12 %) como un sólido gris. ^{RMN} ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,80 (s, 1H), 7,90 (t, *J*=7,6 Hz, 1H), 7,80 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,63 - 7,70 (m, 2H), 6,95 (d, *J*=13,6 Hz, 1H), 4,66 (br, 1H), 4,33 (d, *J*=9,2 Hz, 1H), 4,05 (t, *J*=9,6 Hz, 1H), 3,11 - 3,22 (m, 9H), 2,77 (s, 3H), 2,16 (br, 1H), 1,71 - 1,82 (m, 2H), 1,62 (d, *J*=6,8 Hz, 3H). EM (ESI): 466,2 [M + H]⁺.

Ejemplo 106: (S)-5⁴-Fluoro-10-metil-5⁵-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina-4-il)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecapan-4-ona



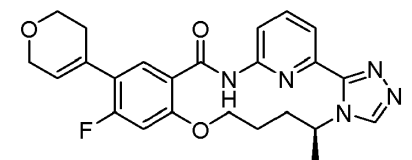
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Ejemplo 69 y mediante el uso de (S)-5-bromo-5-fluoro-10-metil-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenocyclodecaphan-4-ona y 1-metilpiperazina (140 mg, 0,31 mmol) y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (1,14 g, 0,63 mmol) en etanol/H₂O (5,5 ml, 10/1). La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH (100/1 a 10/1) dio el compuesto del título (130 mg, 78 %) como un sólido blanco. ^{RMN} ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 11,29 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,20 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,94 - 8,01 (m, 2H), 7,88 - 7,94 (m, 1H), 6,70 (d, J=12,0 Hz, 1H), 6,03 (br s, 1H), 4,70 - 4,84 (m, 1H), 4,41 (d, J=9,2 Hz, 1H), 4,15 (t, J=10,0 Hz, 1H), 3,36 - 3,47 (m, 1H), 3,18 (d, J=3,2 Hz, 2H), 2,68 - 2,77 (m, 2H), 2,62 (s, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,24 (s, 1H), 1,82 - 1,93 (m, 2H), 1,64 (d, J=6,8 Hz, 3H). EM (ESI): 463,3 [M + H]⁺.

Ejemplo 107: (S)-5-fluoro-10-metil-5⁵-(1-metilpiperidina-4-il)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenocyclodecaphan-4-ona



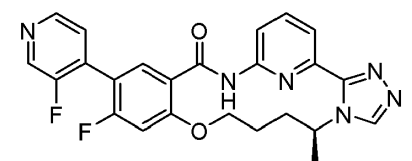
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Ejemplo 70 y mediante el uso de (S)-5-fluoro-10-metil-5⁵-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina-4-il)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenocyclodecaphan-4-ona (80 mg, 0,17 mmol). Purificación por HPLC (mediante el uso de una columna Waters Xbridge Prep OBD C18, 5µm 150x30mm y mediante el uso de agua (que contiene 0,05 % NH₃·H₂O y NH 10 mM₄HCO₃)/CH₃CN, del 30 % al 60 % como fase móvil a un régimen de flujo de 25 ml/min) dio el compuesto del título (20 mg, 25 %) como un sólido blanco. ^{RMN} ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 11,30 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,17 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,94 - 8,01 (m, 2H), 7,86 - 7,94 (m, 1H), 6,70 (d, J=11,2 Hz, 1H), 4,75 (d, J=6,8 Hz, 1H), 4,39 (d, J=9,2 Hz, 1H), 4,14 (t, J=9,2 Hz, 1H), 3,42 (t, J=10,0 Hz, 1H), 3,08 (d, J=10,4 Hz, 2H), 2,81 (t, J=11,2 Hz, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,16 - 2,28 (m, 3H), 1,95 - 2,02 (m, 2H), 1,85 (d, J=11,6 Hz, 4H), 1,64 (d, J=7,2 Hz, 3H). EM (ESI): 465,2 [M + H]⁺.

Ejemplo 108: (S)-5⁵-(3,6-Dihidro-2H-pirano-4-ilo)-5-fluoro-10-metil-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenocyclodecaphan-4-ona



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Ejemplo 67 y mediante el uso de (S)-5-fluoro-10-metil-5⁵-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina-4-il)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenocyclodecaphan-4-ona (150 mg, 0,34 mmol). Purificación por HPLC (mediante el uso de una columna Agela ASB, 5µm 150x25mm y mediante el uso de agua (que contiene 0,225 % HCOOH)/CH₃CN, del 35 % al 64 % como fase móvil a un régimen de flujo de 25 ml/min) dio el compuesto del título (97 mg, 57 %) como un sólido blanco. ^{RMN} ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,11 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,06 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,81 - 7,85 (m, 2H), 7,18 - 7,21 (m, 1H), 6,11 (m, 1H), 4,45 - 4,57 (m, 2H), 4,21 - 4,22 (m, 2H), 4,12 - 4,17 (m, 1H), 3,81 (t, J=5,6 Hz, 2H), 3,13 - 3,14 (m, 1H), 2,40 - 2,45 (m, 2H), 2,06 - 2,12 (m, 1H), 1,74 - 1,80 (m, 2H), 1,56 (d, J = 7,2 Hz, 3H). EM (ESI): 450,1 [M + H]⁺.

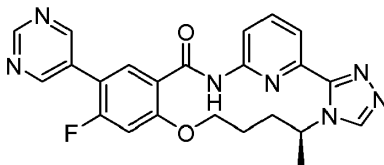
Ejemplo 109: (S)-5-fluoro-5⁵-(3-fluoropiridina-4-il)-10-metil-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenocyclodecaphan-4-ona



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Ejemplo 55 y mediante el uso de (S)-5-bromo-5-fluoro-10-metil-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenocyclodecaphan-4-ona (40 mg, 0,09 mmol) y (3-ácido fluoropiridin-4-il)borónico (30 mg, 0,13 mmol) en dioxano/H₂O (5 ml/1 ml).

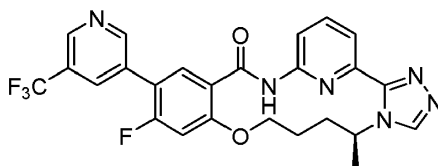
Purificación por HPLC (mediante el uso de una columna Phenomenex Synergi C18, 4 μ m 150×30 mm y mediante el uso de agua (que contiene 0,225 % HCOOH)/CH₃CN, del 40 % al 60 % como fase móvil a un régimen de flujo de 25 ml/min) dio el compuesto del título (24 mg, 59 %) como un sólido gris. ^{RMN} ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,82 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,50 (d, *J*=4,8 Hz, 1H), 8,21 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 8,02 (t, *J*=7,6 Hz, 1H), 7,93 (d, *J*=12,0 Hz, 1H), 7,84 (d, *J*=7,2 Hz, 1H), 7,59 (t, *J*=5,6 Hz, 1H), 7,21 (d, *J*=11,6 Hz, 1H), 4,63 - 4,74 (m, 2H), 4,52 - 4,57 (m, 1H), 4,24 (t, *J*=10,4 Hz, 1H), 2,19 - 2,31 (m, 1H), 1,83 - 1,93 (m, 2H), 1,65 (d, *J*=6,8 Hz, 3H). EM (ESI): 463,3 [M + H]⁺.

Ejemplo 110: (S)-5⁴-Fluoro-10-metil-5⁵-(pirimidina-5-il)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphan-4-ona



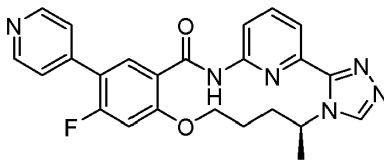
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Ejemplo 60 y mediante el uso de (S)-5⁵-bromo-5⁴-fluoro-10-metil-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphan-4-ona (50 mg, 0,11 mmol) y ácido pirimidin-5-ilborónico (35 mg, 0,17 mmol) en dioxano/H₂O (4 ml/0,8 ml). Purificación por HPLC (mediante el uso de una columna Xtimate C18, 5 μ m 150×25 mm y mediante el uso de agua (que contiene 10 mM NH₄HCO₃)/CH₃CN, del 20 % al 60 % como fase móvil a un régimen de flujo de 25 ml/min) dio el compuesto del título (23 mg, 44 %) como un sólido gris. ^{RMN} ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 11,04 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 9,04 (s, 2H), 8,87 (s, 1H), 8,19 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 8,08 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,84 (q, *J*=8,0 Hz, 2H), 7,42 (d, *J*=12,4 Hz, 1H), 4,49 - 4,63 (m, 2H), 4,21 (t, *J*=10,0 Hz, 1H), 3,13 - 3,22 (m, 1H), 2,08 - 2,19 (m, 1H), 1,73 - 1,88 (m, 2H), 1,54 (d, *J*=7,2 Hz, 3H). EM (ESI): 446,3 [M + H]⁺.

Ejemplo 111: (S)-5⁴-Fluoro-10-metil-5⁵-(5-(trifluorometil)piridina-3-il)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphan-4-ona



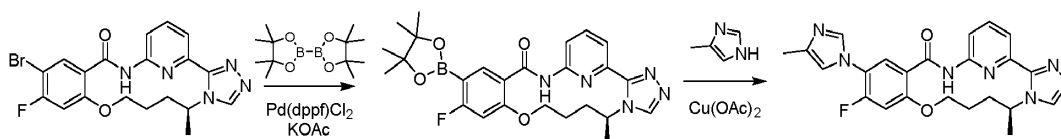
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Ejemplo 58 y mediante el uso de (S)-5⁵-bromo-5⁴-fluoro-10-metil-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphan-4-ona (60 mg, 0,13 mmol) y 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(trifluorometil)piridina (73 mg, 0,27 mmol). La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice mediante el uso de DCM/MeOH (1/0 a 50/1 a 30/1) dio el compuesto del título (60 mg, 58 %) como un sólido pardo. ^{RMN} ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 11,06 (s, 1H), 9,00 - 9,14 (m, 2H), 8,89 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,22 (d, *J*=9,0 Hz, 1H), 8,06 - 8,15 (m, 1H), 7,85 (dd, *J*=8,0, 16,1 Hz, 2H), 7,44 (d, *J*=12,0 Hz, 1H), 4,50 - 4,66 (m, 2H), 4,17 - 4,29 (m, 1H), 3,14 - 3,26 (m, 1H), 2,08 - 2,21 (m, 1H), 1,72 - 1,92 (m, 2H), 1,55 (d, *J*=7,0 Hz, 3H). EM (ESI): 513,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 112: (S)-5⁴-Fluoro-10-metil-5⁵-(piridina-4-ilo)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphan-4-ona

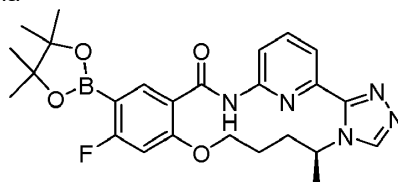


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Ejemplo 52, Etapa H y mediante el uso de (S)-5⁵-bromo-5⁴-fluoro-10-metil-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphan-4-ona (80 mg, 0,18 mmol). La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice mediante el uso de DCM/MeOH (1/0 a 20/1) dio el compuesto del título (75 mg, 42 %) como un sólido blanco. ^{RMN} ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,06 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,66 (d, *J*=6,4 Hz, 2H), 8,14 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 8,03 - 8,10 (m, 1H), 7,79 - 7,85 (m, 2H), 7,60 (d, *J*=4,4 Hz, 2H), 7,36 - 7,40 (m, 1H), 4,47 - 4,62 (m, 2H), 4,16 - 4,21 (m, 1H), 3,10 - 3,21 (m, 1H), 2,03 - 2,17 (m, 1H), 1,68 - 1,86 (m, 2H), 1,52 (d, *J*=7,2 Hz, 3H). EM (ESI): 445,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 113: (S)-5⁴-Fluoro-10-metil-5⁵-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphan-4-ona

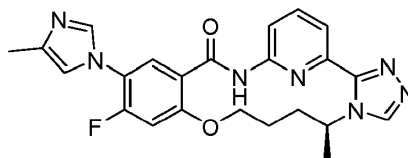


Etapa A. (S)-5⁴-Fluoro-10-metil-5⁵-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodecafan-4-ona



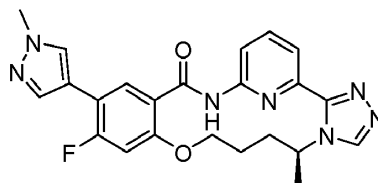
A una solución de (S)-5⁵-bromo-5⁴-fluoro-10-metil-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodecafan-4-ona (50 mg, 0,11 mmol) y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (17 mg, 0,2 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) bajo una atmósfera de N₂ se añadió KOAc (22 mg, 0,22 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (8 mg, 0,01 mmol) y la reacción se calentó a 110 °C durante 20 h. Transcurrido este tiempo, la mezcla se concentró para dar el producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH (del 0 al 6 % de MeOH en DCM) para dar el compuesto del título (50 mg, 90 %) como un aceite rojo. EM (ESI): 494,2 [M + H]⁺.

Etapa B. (S)-5⁴-Fluoro-10-metilo-5⁵-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodecafan-4-ona



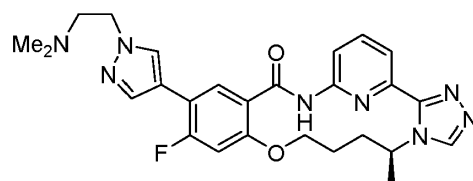
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Ejemplo 66 y mediante el uso de (S)-5⁴-fluoro-10-metil-5⁵-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodecafan-4-ona (50 mg, 0,11 mmol) y 4-metil-1H-imidazol (17 mg, 0,2 mmol) en piridina (5 ml). Purificación por HPLC (mediante el uso de una columna Xtimate C18, 5 µm 150×25 mm y mediante el uso de agua (que contiene 10 mM NH₄HCO₃)/CH₃CN, del 28 % al 58 % como fase móvil a un régimen de flujo de 25 ml/min) para dar el compuesto del título (15 mg, 33 %) como un aceite amarillo. ^{RMN} 1H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 11,29 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,32 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,91 - 8,05 (m, 3H), 7,73 (s, 1H), 6,91 - 7,02 (m, 2H), 4,79 (s, 1H), 4,49 (d, J=9,2 Hz, 1H), 4,19 - 4,29 (m, 1H), 3,45 (d, J=12,0 Hz, 1H), 2,32 (s, 4H), 1,81 - 2,00 (m, 2H), 1,68 (d, J=7,2 Hz, 3H). EM (ESI): 448,0 [M + H]⁺.

Ejemplo 114: (S)-5⁴-Fluoro-10-metil-5⁵-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodecafan-4-ona



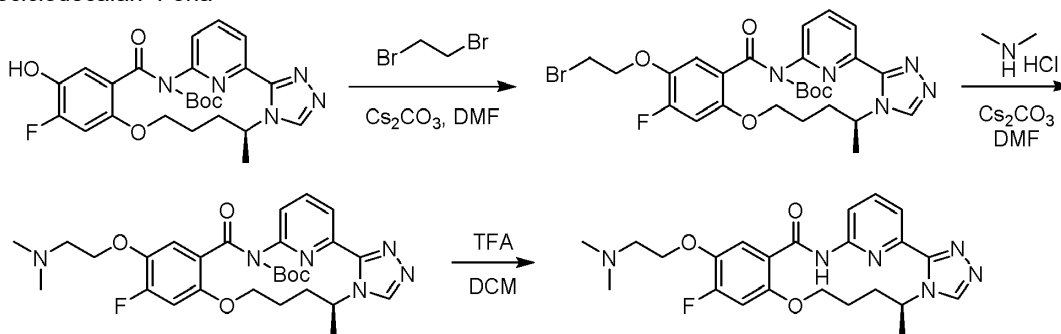
Una mezcla de (S)-5⁵-bromo-5⁴-fluoro-10-metil-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodecafan-4-ona (100 mg, 0,22 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)-1H-pirazol (56 mg, 0,27 mmol), K₂CO₃ (61 mg, 0,44 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (16 mg, 0,022 mmol) en dioxano/H₂O (5/1, 12 ml) se agitó a 90 °C bajo una atmósfera de N₂ durante 2 h. Pasado este tiempo la mezcla se filtró y el filtrado se concentró para dar el producto crudo que se purificó por HPLC (mediante el uso de una columna Phenomenex Synergi C18, 4µm 150×30mm y mediante el uso de agua (que contiene 0,05 % HCl)/CH₃CN, del 30 % al 60 % como fase móvil a un régimen de flujo de 25 ml/min) para dar el compuesto del título (67 mg, 61 %) como un sólido blanco. ^{RMN} 1H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,12 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,08 - 8,19 (m, 3H), 7,81 - 7,90 (m, 3H), 7,25 - 7,28 (m, 1H), 4,61 - 4,67 (m, 1H), 4,41 - 4,47 (m, 1H), 4,12 - 4,17 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,12 - 3,15 (m, 1H), 2,05 - 2,11 (m, 1H), 1,76 - 1,78 (m, 2H), 1,54 (d, J=6,8 Hz, 3H). EM (ESI): 448,2 [M + H]⁺.

Ejemplo 115: (S)-5⁵-(1-(2-(Dimetilamino)etilo)-1H-pirazol-4-il)-5⁴-fluoro-10-metil-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodecafan-4-ona

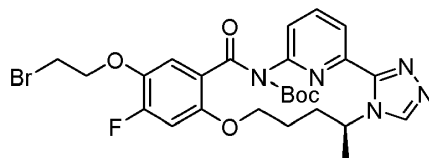


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Ejemplo 64 y mediante el uso de (S)-5⁵-bromo-5⁴-fluoro-10-metil-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecafano-4-ona (65 mg, 0,15 mmol), y N,N-dimetil-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)etano-1-amina (65 mg, 0,25 mmol). El producto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice mediante el uso de DCM/MeOH (del 0 al 5 % de MeOH en DCM) como eluyente para dar el compuesto del título (30 mg, 40 %) como un aceite incoloro. ^{RMN} ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,13 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,18 - 8,25 (m, 2H), 8,04 - 8,11 (m, 1H), 7,84 - 7,89 (m, 2H), 7,81 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,27 (d, J=12,8 Hz, 1H), 4,53 - 4,63 (m, 1H), 4,47 (d, J=9,2 Hz, 1H), 4,24 (t, J=6,4 Hz, 2H), 4,16 (t, J=9,6 Hz, 1H), 3,10 - 3,20 (m, 1H), 2,67 - 2,71 (m, 2H), 2,08 - 2,18 (m, 7H), 1,69 - 1,86 (m, 2H), 1,53 (d, J=6,8 Hz, 3H). EM (ESI): 505,3 [M + H]⁺.

Ejemplo 116: (S)-5⁵-(2-(Dimetilamino)etoxi)-5⁴-fluoro-10-metil-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecafano-4-ona

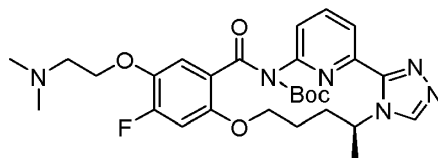


Etap a *terc*-Butilo (S)-5⁵-(2-bromoetoxi)-5⁴-fluoro-10-metil-4-oxo-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecafano-3-carboxilato



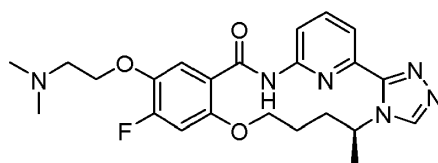
Una mezcla de *terc*-butilo (S)-5⁴-fluoro-5⁵-hidroxi-10-metil-4-oxo-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecafano-3-carboxilato (90 mg, 0,19 mmol), 1,2 -dibromoetano (175 mg, 0,93 mmol) y Cs₂CO₃ (185 mg, 0,6 mmol) en DMF (4 ml) se agitó a 50 °C durante 17 h. La mezcla de reacción se filtró y los volátiles se eliminaron a presión reducida para dar el producto bruto (112 mg, 100 %) que se usó sin más purificación en el siguiente Etapa.

Etap B. *terc*-Butilo (S)-5⁵-(2-(dimetilamino)etoxi)-5⁴-fluoro-10-metil-4-oxo-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecafano-3-carboxilato



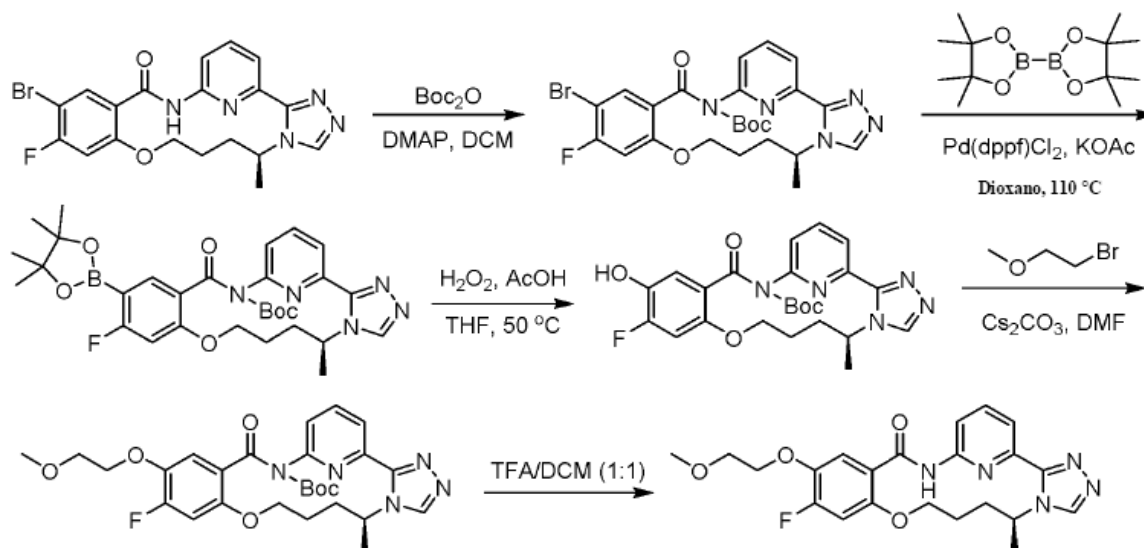
Una mezcla de *terc*-butilo (S)-5⁵-(2-bromoetoxi)-5⁴-fluoro-10-metil-4-oxo-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecafano-3-carboxilato (112 mg, 0,19 mmol), dimetilamina (77 mg, 0,95 mmol, sal HCl) y Cs₂CO₃ (309 mg, 0,95 mmol) en DMF (3 ml) se agitó a 25 °C durante 17 h. Después de este tiempo se añadió H₂O (20 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (3 × 10 ml). La fase orgánica separada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar el producto crudo que se purificó por TLC preparativa mediante el uso de DCM/MeOH (10/1) como eluyente para dar el compuesto del título (40 mg, 38 %) como una goma parda. EM (ESI): 555,1 [M + H]⁺.

Etap C. (S)-5⁵-(2-(Dimetilamino)etoxi)-5⁴-fluoro-10-metil-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecafano-4-ona

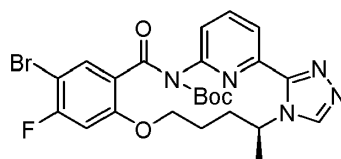


Una mezcla de *tert*-butilo (S)-5⁵-(2-(dimetilamino)etoxi)-5⁴-fluoro-10-metil-4-oxo-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenocyclodecaphano-3-carboxilato (35 mg, 0,063 mmol) en DCM (3 ml) y TFA (3 ml) se agitó a 25 °C durante 1 h. Después de este tiempo, los volátiles se eliminaron a presión reducida para dar el producto crudo que se purificó por HPLC (mediante el uso de una columna Phenomenex Synergi C18, 4 µm 150x30 mm y mediante el uso de agua (que contiene 0,05 % HCl)/CH₃CN, del 15 % al 35 % como fase móvil a un régimen de flujo de 25 ml/min) para dar el compuesto del título como la sal de HCl (6 mg, 21 %) como un sólido blanco. ¹RMN H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,26 (s, 1H), 10,53 - 10,60 (m, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,09 - 8,11 (m, 1H), 7,82 - 7,87 (m, 2H), 7,75 - 7,77 (m, 1H), 7,34 - 7,37 (m, 1H), 4,64 - 4,70 (m, 1H), 4,41 - 4,48 (m, 3H), 4,10 - 4,16 (m, 1H), 3,53 - 3,54 (m, 2H), 3,08 - 3,15 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,06 - 2,12 (m, 1H), 1,74 - 1,81 (m, 2H), 1,54 (d, *j*=6,8 Hz, 3H). EM (ESI): 455,0 [M + H]⁺.

Ejemplo 117: (S)-5⁴-Fluoro-5⁵-(2-metoxietoxi)-10-metil-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenocyclodecaphano-4-ona

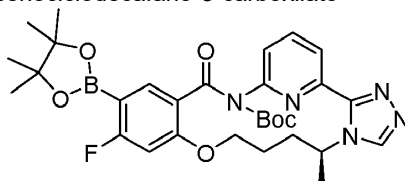


Etapa a *tert*-Butilo (S)-5⁵-bromo-5⁴-fluoro-10-metil-4-oxo-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenocyclodecaphano-3-carboxilato

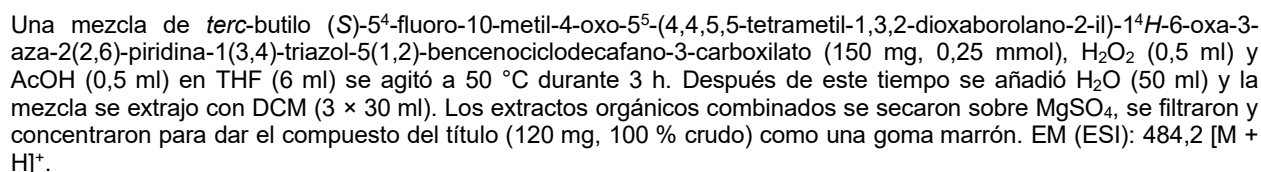


Una mezcla de (S)-5⁵-bromo-5⁴-fluoro-10-metil-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenocyclodecaphano-4-ona (500 mg, 1,12 mmol), DMAP (273,3 mg, 2,24 mmol) y Boc₂O (484 mg, 2,24 mmol) en DCM (20 ml) se agitó a 20 °C durante 1 hora. Después de este tiempo, la reacción se detuvo con sat. ac. NH₄Cl (50 ml) y se extrajo con DCM (2 × 50 ml). La capa orgánica separada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (600 mg, 98 %) como un sólido amarillo que se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

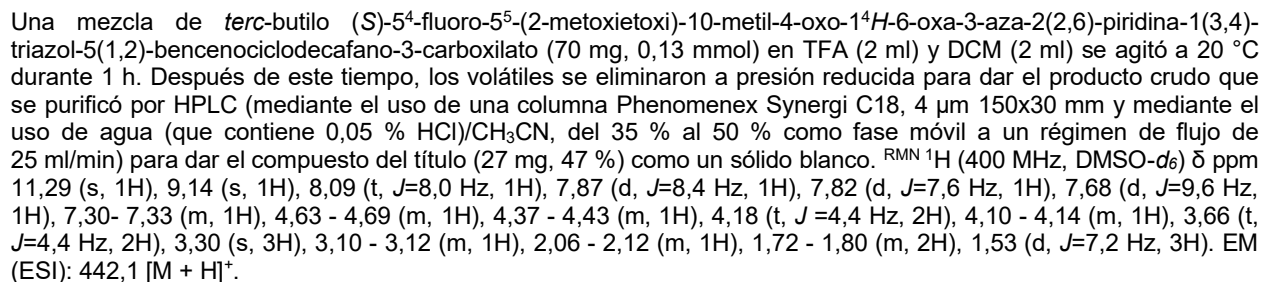
Etapa B. *tert*-Butilo (S)-5⁴-fluoro-10-metil-4-oxo-5⁵-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenocyclodecaphano-3-carboxilato

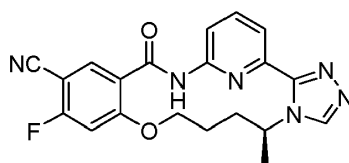


Etapa c *terc*-Butilo (S)-5⁴-fluoro-5⁵-hidroxi-10-metil-4-oxo-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecafano-3-carboxilato



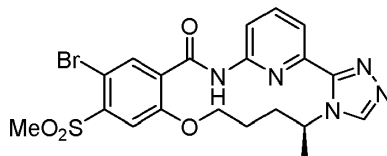
Etapa E. (S)-5⁴-Flúor-5⁵-(2-metoxietoxi)-10-metil-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecapan-4-ona





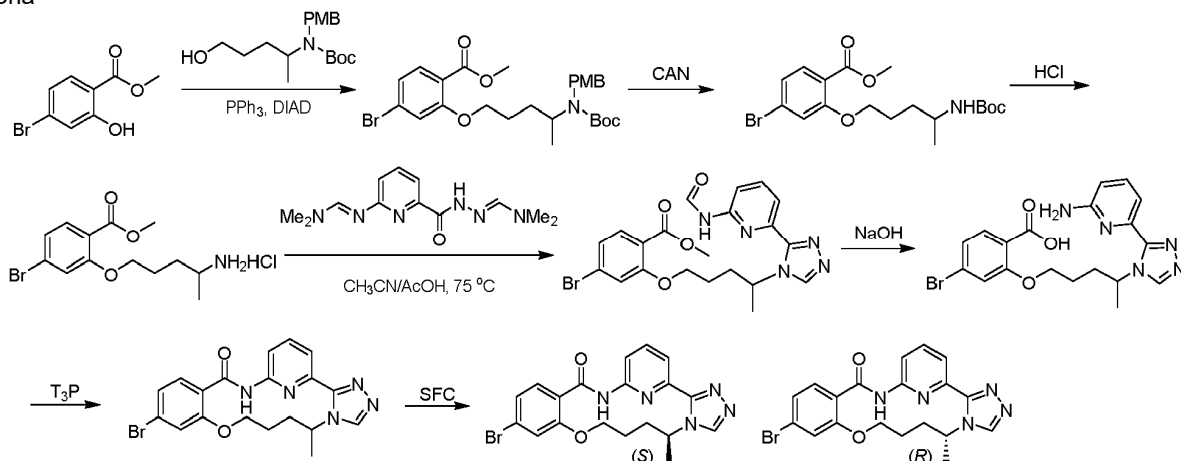
Una solución agitada de (S)-5-bromo-5'-fluoro-10-metil-14H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenocyclodecaphan-4-ona (100 mg, 0,23 mmol), $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (32 mg, 0,27 mmol), Zn (9 mg, 0,14 mmol), dppf (25,0 mg, 0,05 mmol) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (21 mg, 0,023 mmol) en DMA (4,5 ml) se agitó a 120 °C bajo una atmósfera de N_2 durante 17 h. Pasado este tiempo, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se purificó por HPLC (mediante el uso de una columna Xtimate C18, 5 μm 150x25 mm y mediante el uso de agua (que contiene 10 mM de NH_4HCO_3)/ CH_3CN , del 36 % al 76 % como fase móvil a un régimen de flujo de 25 ml/min). Purificación adicional por HPLC (mediante el uso de una columna Phenomenex Synergi C18, 4 μm 150x30 mm y mediante el uso de agua (que contiene HCl al 0,05 %)/ CH_3CN , del 29 % al 49 % como fase móvil a un régimen de flujo de 25 ml/min) dio el compuesto del título (11 mg, 12 %) como un sólido blanco. ^1RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10,77 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,29 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 8,09 (t, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,78 - 7,83 (m, 2H), 7,49 (d, $J=12$ Hz, 1H), 4,47 - 4,49 (m, 2H), 4,13 - 4,18 (m, 1H), 3,13 - 3,18 (m, 1H), 2,05 - 2,06 (m, 1H), 1,68 - 1,79 (m, 2H), 1,50 (d, $J=7,2$ Hz, 3H). EM (ESI): 393,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 119: (S)-5-Bromo-10-metil-5'-(metilsulfonilo)-14H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenocyclodecaphan-4-ona

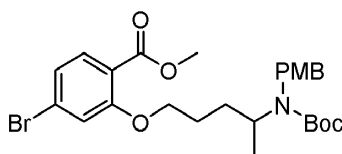


A una solución de (S)-5-bromo-5'-fluoro-10-metil-14H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenocyclodecaphan-4-ona (50 mg, 0,112 mmol) en DMSO (3 ml) bajo una atmósfera de N_2 se añadió metanosulfonato (17 mg, 0,17 mmol, sal de sodio), CuI (13 mg, 0,067 mmol) seguido de L-prolina (15 mg, 0,13 mmol). La mezcla se agitó a 110 °C por 8 horas. Pasado este tiempo se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se trató la mezcla con una porción adicional de metanosulfonato (17 mg, 0,17 mmol, sal sódica), CuI (13 mg, 0,067 mmol) y L-prolina (15 mg, 0,13 mmol) y la mezcla se calentó a 110 °C durante 5 h. Pasado este tiempo la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió una porción adicional de metanosulfonato (17 mg, 0,17 mmol, sal sódica), CuI (13 mg, 0,067 mmol) y L-prolina (15 mg, 0,13 mmol) y la mezcla se calentó a 110 °C durante 2 días. Pasado este tiempo, la mezcla se filtró y el filtrado se purificó por HPLC (mediante el uso de una columna Waters Xbridge Prep OBD C18, 5 μm 150x30mm y mediante el uso de agua (que contiene 0,05 % $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ y 10 mM de NH_4HCO_3)/ CH_3CN , del 30 % al 60 % como fase móvil a un régimen de flujo de 25 ml/min) para dar el compuesto del título (6 mg, 11 %) como un sólido blanco. ^1RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11,01 (s, 1H), 8,78 - 9,03 (m, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,07 - 8,09 (m, 1H), 7,80 (br d, $J=7,0$ Hz, 2H), 7,74 (s, 1H), 4,50 (br s, 2H), 4,22 (br s, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,16 (br s, 1H), 2,07 (br s, 1H), 1,75 (abra, 2H), 1,49 - 1,51 (abra, $J=8$ Hz, 3H). EM (ESI): 508,1 $[(\text{H} + \text{H})^{81}\text{Br}]^+$.

Ejemplo 120: (S)-5'-Bromo-10-metil-14H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenocyclodecaphano-4-ona y Ejemplo 121: (R)-5'-Bromo-10-metil-14H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenocyclodecaphano-4-ona

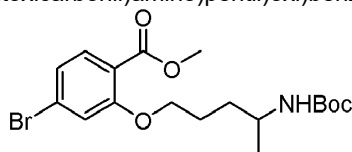


Etapa a rac-Metil 4-bromo-2-((4-((Tercio-butoxicarbonil)(4-metoxibencil)amino)pentil)oxi)benzoato



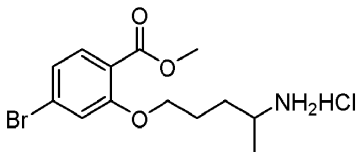
A una solución de 4-bromo-2-hidroxibenzoato de metilo (10 g, 43,3 mmol) en tetrahidrofurano (150 ml) se añadió *rac-terc-butilo* (5-hidroxipentano-2-il)(4-metoxibencil)carbamato (21 g, 64,9 mmol) y PPh_3 (17,0 g, 64,9 mmol) y la mezcla se enfrió a 0 °C y se trató con DIAD (13,6 ml, 69,2 mmol) gota a gota a través de jeringuilla. La mezcla se agitó a 28 °C durante 3 h y transcurrido este tiempo la reacción se concentró y se añadió éter de petróleo/EtOAc (50 ml, 5/1). La mezcla se agitó a 28 °C durante 15 min, se filtró y se concentró para dar el crudo. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice mediante el uso de éter de petróleo/EtOAc (100/1 a 10/1) como eluyente para dar el compuesto del título (17 g, 69 %) como una goma amarilla. EM (ESI): 558,1 [(M + Na) (^{79}Br)]⁺.

Etapla B. *rac*-Metil 4-bromo-2-((4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)pentil)oxi)benzoato



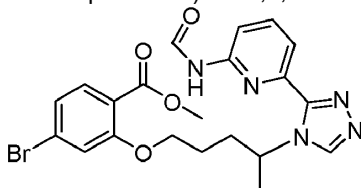
A una solución de *rac*-metil 4-bromo-2-((4-((*terc*-butoxicarbonil)(4-metoxibencil)amino)pentil)oxi)benzoato (16 g, 29,8 mmol) en CH_3CN /agua (150 ml, 1/1) se añadió nitrato de amonio cérico (32,7 g, 59,6 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 28 °C durante 30 min seguido de la adición de agua (500 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 500 ml) y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (1 L), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (12,4 g) como un sólido amarillo. EM (ESI): 416,2 [(M + H) (^{79}Br)]⁺.

Etapla C. *rac*-2-((4-aminopentil)oxi)-4-clorhidrato de bromobenzoato de metilo



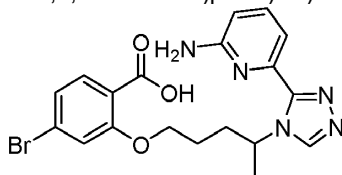
Una solución de *rac*-metil 4-bromo-2-((4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)pentil)oxi)benzoato (11 g, 26,4 mmol) en ácido clorhídrico (100 ml, 4,0 M) se agitó a 28 °C durante 30 min. Pasado este tiempo se filtró la mezcla y se añadió EtOAc (50 ml). La mezcla se agitó a 28 °C durante 15 min y se filtró para dar el compuesto del título (7,5 g, 80 %) como un sólido blanco. EM (ESI): 318,0 [(H + H) (^{81}Br)]⁺.

Etapla D. *rac*-Metil 4-bromo-2-((4-(3-(6-formamidopiridin-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)pentil)oxi)benzoato



Una solución de *rac*-clorhidrato de 2-((4-aminopentil)oxi)-4-bromobenzoato de metilo (3,5 g, 9,9 mmol) y (*E*)-*N'*-(6-(2-((*E*)-(dimetilamino)metileno)hidrazina-1-carbonil)piridin-2-il)-*N,N*-dimetilformimidamida (6,1 g, 17,3 mmol) en CH_3Se agitó CN/AcOH (40 ml, 1/1) a 80 °C durante 24 h. Pasado este tiempo la reacción se concentró y purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice mediante el uso de éter de petróleo/EtOAc (100/1 a 0/1) como eluyente para dar el compuesto del título (3,8 g, 79 %) como un sólido amarillo.

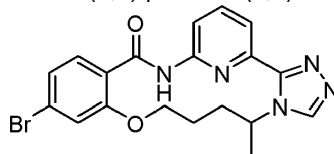
Etapla E. *rac*-2-((4-(3-(6-Aminopiridin-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)pentil)oxi)-4-ácido bromobenzoico



A una solución de *rac*-metil 4-bromo-2-((4-(3-(6-formamidopiridin-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)pentil)oxi)benzoato (3,8 g,

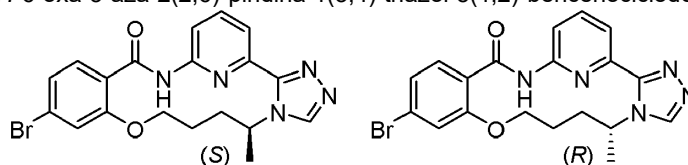
7,8 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) y MeOH (20 ml) se añadió hidróxido de sodio (934 mg, 23,3 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h. Después de este tiempo, la mezcla se concentró para dar el compuesto del título (3,4 g, 95 % de rendimiento) que se usó en la siguiente Etapa sin más purificación. EM (ESI): 447,9 [(M + H) (⁸¹Br)]⁺.

5 Etapa F. *rac*-5⁴-Bromo-10-metil-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecapan-4-ona



Una solución de *rac*-2-((4-(3-(6-aminopiridin-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)pentil)oxi)-4-ácido bromobenzoico (3,2 g, 7,2 mmol), T₃P (68,4 g, 107,5 mmol, ≥50 % en peso en EtOAc) y Et₃N (19,9 ml, 143,4 mmol) en EtOAc (20 ml) se agitó a 50 °C durante 12 h. Pasado este tiempo la mezcla se filtró y la torta del filtro se suspendió en agua (20 ml) durante 30 min. La suspensión se filtró y el sólido se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (1,1 g, 37 % de rendimiento) como un sólido blanco. EM (ESI): 430,1 [(M + H) (⁸¹Br)]⁺.

Etapa G. (S)-5⁴-Bromo-10-metil-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecapan-4-ona y (R)-5⁴-Bromo-10-metil-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecapan-4-ona

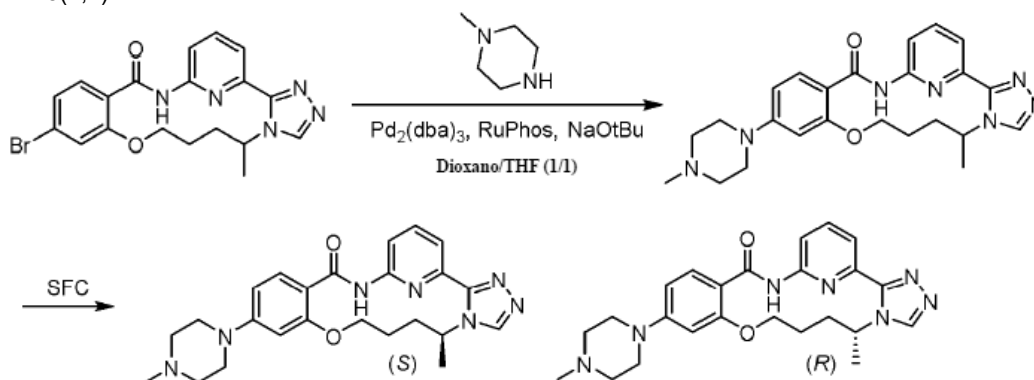


rac-5⁴-Bromo-10-metil-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecapan-4-ona (600 mg, 1,4 mmol) se separó mediante SFC (mediante el uso de una columna AD (250x30mm × 5μm) y EtOH al 50 % (que contiene hidróxido de amonio al 0,1 %) en CO₂ como fase móvil a un régimen de flujo de 60 ml/min) para proporcionar en orden de elución:

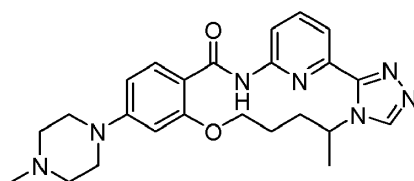
Pico 1 (estereoquímica absoluta asignada arbitrariamente): (S)-5⁴-bromo-10-metil-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecapan-4-ona (180 mg, 30 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{RMN} ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,12 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,08 (t, *J*=7,6 Hz, 1H), 7,78 - 7,91 (m, 3H), 7,49 (s, 1H), 7,36 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,50 (d, *J*=9,2 Hz, 1H), 4,18 (t, *J*=9,6 Hz, 1H), 3,14 (d, *J*=11,6 Hz, 1H), 2,11 (s, 1H), 1,70 - 1,83 (m, 1H), 1,69 - 1,82 (m, 1H), 1,54 (d, *J*=7,2 Hz, 3H). EM (ESI): 430,1 [(M + H) (⁸¹Br)]⁺.

Pico 2 (estereoquímica absoluta asignada arbitrariamente): (R)-5⁴-bromo-10-metil-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecapan-4-ona (240 mg, 40 % de rendimiento) como blanco sólido. ^{RMN} ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,09 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,08 (t, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,83 (t, *J*=8,4 Hz, 2H), 7,79 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,34 (dd, *J*=1,2, 8,4 Hz, 1H), 4,41 - 4,60 (m, 2H), 4,09 - 4,20 (m, 1H), 3,06 - 3,17 (m, 1H), 2,07 (s, 1H), 1,67 - 1,82 (m, 2H), 1,51 (d, *J*=7,2 Hz, 3H). EM (ESI): 428,0 [(M + H) (⁷⁹Br)]⁺.

Ejemplo 122: (S)-10-Metil-5⁴-(4-metilpiperazina-1-il)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecapan-4-ona y Ejemplo 123: (R)-10-Metil-5⁴-(4-metilpiperazina-1-il)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecapan-4-ona

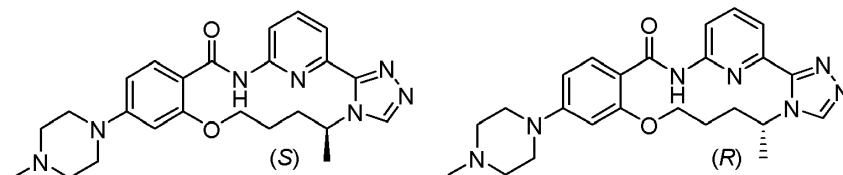


Etapa a *rac*-10-Metil-5⁴-(4-metilpiperazina-1-il)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecapan-4-ona



A una solución de *rac*-5⁴-bromo-10-metil-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecafano-4-ona (220 mg, 0,51 mmol) en dioxano/THF (1/1, 8 ml) bajo una atmósfera de N₂ se añadió sodio *terc*-butóxido (148 mg, 1,5 mmol) y 1-metilpiperazina (257 mg, 2,6 mmol) seguido de Pd₂(dba)₃ (47 mg, 0,05 mmol) y RuPhos (24 mg, 0,05 mmol). La mezcla se agitó a 110 °C durante 3,5 h, se concentró al vacío y se purificó por HPLC (mediante el uso de una columna Phenomenex Synergi C18, 4 µm 150x30 mm y mediante el uso de agua (que contiene HCl al 0,05 %)/CH₃CN, del 11 % al 31 % como fase móvil a un régimen de flujo de 25 ml/min) para dar el compuesto del título (150 mg, 65 % de rendimiento) como un sólido amarillo. EM (ESI): 448,3 [M + H]⁺.

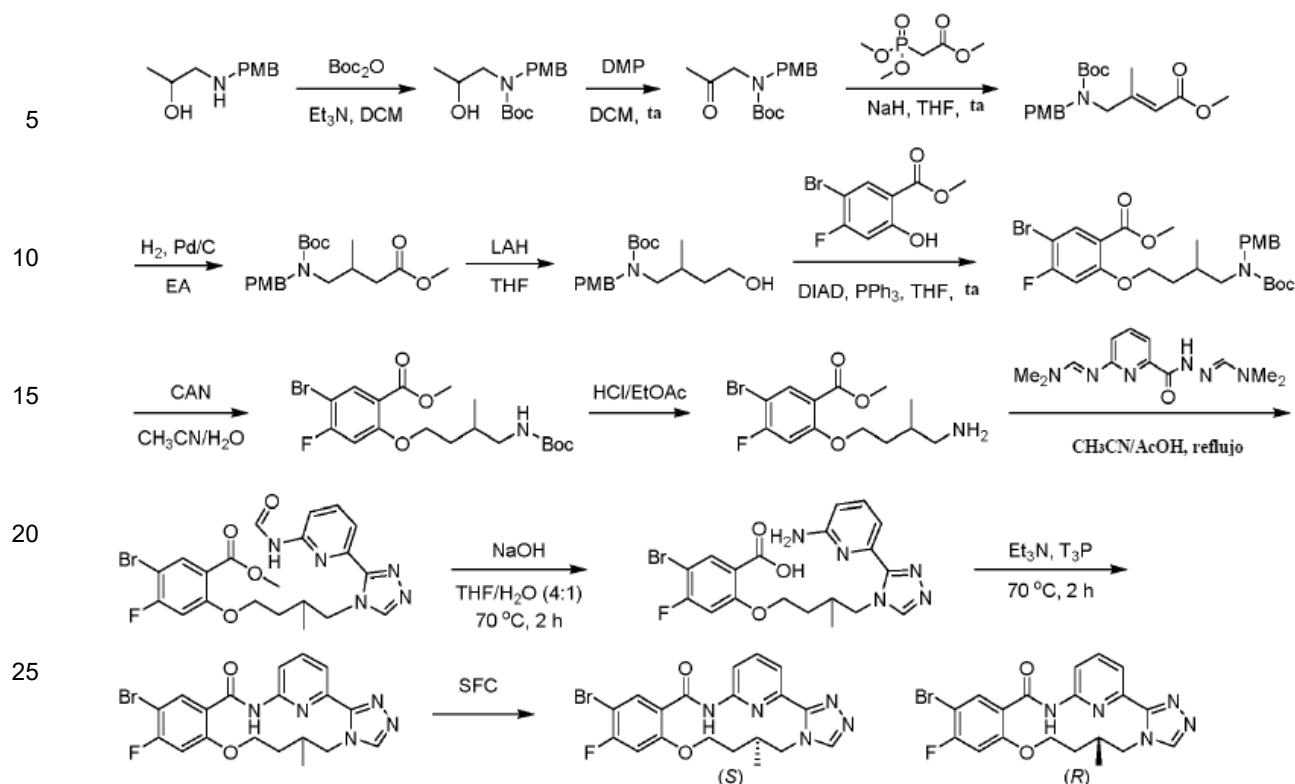
Etapa B. (S)-10-Metil-5⁴-(4-metilpiperazina-1-il)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecafano-4-ona y (R)-10-Metil-5⁴-(4-metilpiperazina-1-il)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecafano-4-ona



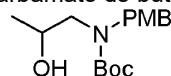
rac-10-Metil-5⁴-(4-metilpiperazina-1-il)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecafano-4-ona (150 mg) se purificó por SFC (mediante el uso de una Columna Chiralpak AS-H de 5 µm y 250 x 30 mm con EtOH al 45 % (que contiene NH al 0,1 %₃.H₂O) en CO₂ como la fase móvil) para proporcionar en orden de elución: Pico 1 (estereoquímica absoluta asignada arbitrariamente): (S)-10-metilo-5⁴-(4-metilpiperazina-1-il)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecafano-4-ona (Rt = 5,35 min, 56 mg) como sólido blanco. ^{RMN} ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,83 (s, 1H), 7,99 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,90 - 7,93 (m, 2H), 7,82 (d, J=7,6 Hz, 1H), 6,65 (d, J=8,8 Hz, 1H), 6,53 (s, 1H), 4,74 (br, 1H), 4,42 - 4,49 (m, 1H), 4,17 (t, J=9,6 Hz, 1H), 3,42 (br s, 4H), 3,30 (br, 1H), 2,65 (br s, 4H), 2,40 (s, 3H), 2,24 (br, 1H), 1,86 (br s, 2H), 1,66 (d, J=6,8 Hz, 3H). EM (ESI): 448,3 [M + H]⁺.

Pico 2 (estereoquímica absoluta asignada arbitrariamente): (R)-10-metil-5⁴-(4-metilpiperazina-1-il)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecafano-4-ona (Rt = 6,22 min, 54 mg) como un sólido blanco. ^{RMN} ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,83 (s, 1H), 7,90 - 8,02 (m, 3H), 7,82 (d, J=7,2 Hz, 1H), 6,68 (d, J=8,8 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,72 (br, 1H), 4,46 (d, J=10,0 Hz, 1H), 4,17 (t, J=9,6 Hz, 1H), 3,66 (br s, 4H), 3,40 (br s, 4H), 3,27-3,26 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,24 (br, 1H), 1,89-1,81 (m, 2H), 1,66 (d, J = 6,8 Hz, 3H). EM (ESI): 448,2 [M + H]⁺.

Ejemplo 124: (S)-5⁵-Bromo-5⁴-fluoro-9-metil-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecafano-4-ona y Ejemplo 125: (R)-5⁵-Bromo-5⁴-fluoro-9-metil-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecafano-4-ona

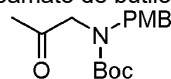


Etapa a *rac-terc*-(2-hidroxipropil)(4-metoxibencil)carbamato de butilo



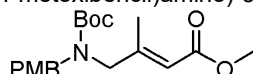
A una mezcla agitada de *rac*-1-((4-metoxibencil)amino)propan-2-ol (145 g, 0,74 mol) en DCM (50 ml) se añadió Boc_2O (193 g, 0,89 mol) seguido de Et_3N (97,2 g, 0,96 mol) y la mezcla se agitó a 10 °C durante 17 h. Después de este tiempo, el solvente se eliminó al vacío para dar el compuesto del título (220 g, 100 % crudo) como un aceite incoloro que se usó sin más purificación en la siguiente Etapa. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,18 (d, $J=7,6$ Hz, 2H), 6,88 (d, $J=7,2$ Hz, 2H), 4,45 (s, 2H), 3,95 - 4,00 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,32 - 3,40 (m, 1H), 3,11 - 3,15 (m, 1H), 1,50 (s, 9H), 1,13 (d, $J=6,4$ Hz, 3H).

Etapa B. *rac-terc*-(4-metoxibencil)(2-oxopropil)carbamato de butilo



A una mezcla agitada de *rac-terc*-(2-hidroxipropil)(4-metoxibencil)carbamato de butilo (20 g, 68 mmol) en DCM (200 ml) a 0 °C, se añadió DMP (43 g, 0,1 mol) en porciones y, una vez completada la adición, la mezcla se agitó a 10 °C durante 17 h. Pasado este tiempo la mezcla se filtró y la fase orgánica se lavó con agua (200 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para dar el producto crudo que se purificó por cromatografía en columna sobre sílice mediante el uso de éter de petróleo/EtOAc (20/1 a 5/1) como eluyente para dar el compuesto del título (13,5 g, 68 %) como un aceite incoloro. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,14 - 7,17 (m, 2H), 6,86 - 6,89 (m, 2H), 4,26 - 4,27 (m, 2H), 3,89 - 3,93 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 1,97 - 1,98 (m, 3H), 1,33 - 1,37 (m, 9H).

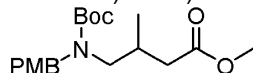
Etapa C. *rac*-metil (*E*)-4-((*terc*-butoxicarbonil)(4-metoxibencil)amino)-3-metilbut-2-enoato



A una mezcla agitada de NaH (3,7 g, 92 mmol, dispersión en aceite al 60 %) en THF (500 ml) a 0 °C en atmósfera de N_2 se añadió gota a gota 2-(dimetoxifosforil)acetato de metilo (16,8 g, 92 mmol) en THF (100 ml). Después de 30 min de agitación a 10 °C, la mezcla se enfrió a 0 °C y *rac-terc*-butilo Se añadió gota a gota (4-metoxibencil)(2-oxopropil)carbamato (13,5 g, 46 mmol) en THF (100 ml) y la mezcla se agitó a 10 °C durante 17 h. Después de este tiempo, la reacción se inactivó con agua (500 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 500 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para dar el producto crudo que se purificó por cromatografía en columna sobre sílice mediante el uso de éter de petróleo/EtOAc (50/1 a 10/1) como eluyente para dar el compuesto del título

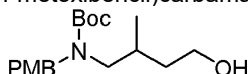
(18,5 g, 58 %) como goma incolora. $^1\text{RMN H}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,15 - 7,20 (m, 2H), 6,88 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 5,69 (s, 1H), 4,32 - 4,37 (m, 2H), 3,86 - 3,87 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,74 - 3,75 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,49 - 1,50 (m, 9H).

5 Etapa D. *rac*-Metil 4-((*tert*-butoxicarbonil)(4-metoxibencil)amino)-3-butanoato de metilo



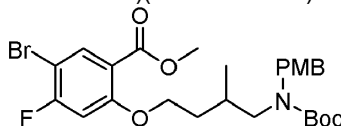
10 Una mezcla de *rac*-metil (*E*)-4-((*tert*-butoxicarbonil)(4-metoxibencil)amino)-3-metilbut-2-enoato (8,5 g, 24 mmol) y Pd (4 g, 10 % en C) en EtOAc (100 ml) se agitó a 10 °C bajo H_2 (15 psi) durante 17 h. La mezcla se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (8,5 g, 100 % crudo) como una goma incolora. $^{\text{RMN}}\text{H}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,15 - 7,19 (m, 2H), 6,81 - 6,86 (m, 2H), 4,32 - 4,45 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 2,98 - 3,14 (m, 2H), 2,32 - 2,33 (m, 2H), 2,10 - 2,12 (m, 1H), 1,45 - 1,48 (m, 9H), 0,91 (d, $J=6,0$ Hz, 3H).

15 Etapa E. *rac-tert-butilo* (4-hidroxi-2-metilbutil)(4-metoxibencil)carbamato



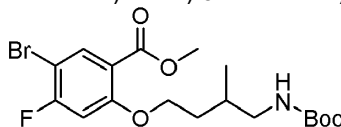
20 A una mezcla agitada de LAH (1,84 g, 48 mmol) en THF (70 ml) a 0 °C bajo una atmósfera de N_2 se agregó gota a gota *rac*-metil 4-((*tert*-butoxicarbonil)(4-metoxibencil)amino)-3-metilbutanoato (8,5 g, 24 mmol) en THF (30 ml) y la mezcla se agitó a 10 °C durante 30 minutos. Después de este tiempo, se añadió agua (1,8 ml) lentamente a 0 °C, seguido de solución acuosa al 15 %. Solución de NaOH (1,8 ml) y agua (5,5 ml). Después de 10 min de agitación, Na_2SO_4 se añadió y la mezcla se agitó durante 30 min. Pasado este tiempo se filtró la mezcla y se lavó el sólido con DCM/MeOH (10/1, 3 x 10 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para dar el producto bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice mediante el uso de éter de petróleo/EtOAc (10/1 a 3/1) como eluyente para dar el compuesto del título (7 g, 90 %) como un aceite incoloro. $^{\text{RMN}}\text{H}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,15 (d, $J=6,8$ Hz, 2H), 6,85 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 4,38 - 4,39 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,61 - 3,70 (m, 2H), 3,08 - 3,26 (m, 1H), 2,90 - 2,96 (m, 1H), 1,95 - 1,96 (m, 1H), 1,42 - 1,59 (m, 11H), 0,90 (d, $J=6,0$ Hz, 3H).

30 Etapa F. *rac*-Metil 5-bromo-2-(4-((*Tercio*-butoxicarbonil)(4-metoxibencil)amino)-3-metilbutoxi)-4-fluorobenzoato



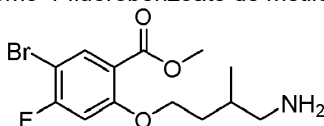
35 A una mezcla agitada de 5-bromo-4-fluoro-2-hidroxibenzoato de metilo (4 g, 0,016 mol), *rac-tert-butilo* (4-hidroxi-2-metilbutil)(4-metoxibencil)carbamato (5,2 g, 16 mmol), PPh_3 (5 g, 0,019 mol) en THF (100 ml) se añadió gota a gota DIAD (4,1 ml, 0,02 mol) en atmósfera de N_2 a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a 10 °C durante 2 h. Después de este tiempo, los volátiles se eliminaron a presión reducida para dar el producto crudo que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice mediante el uso de éter de petróleo/EtOAc (10/1 a 3/1) como eluyente para dar el compuesto del título (5 g, 46 %) como una goma incolora. $^1\text{RMN H}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,04 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,13 - 7,14 (m, 2H), 6,80 - 6,85 (m, 2H), 6,70 - 6,71 (m, 1H), 4,37 - 4,45 (m, 2H), 3,98 - 3,99 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,08 - 3,16 (m, 2H), 2,11 - 2,12 (m, 1H), 1,87 - 1,88 (m, 1H), 1,61 - 1,62 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 0,94 (d, $J=6,8$ Hz, 3H).

45 Etapa G. *rac*-Metil 5-bromo-2-(4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-metilbutoxi)-4-fluorobenzoato



50 Una mezcla de *rac*-metil 5-bromo-2-(4-((*tert*-butoxicarbonil)(4-metoxibencil)amino)-3-metilbutoxi)-4-fluorobenzoato (4,5 g, 8,1 mmol) y CAN (13,2 g, 25 mmol) en CH_3CN /agua (1/1, 100 ml) se agitó a 10 °C durante 30 min. Pasado este tiempo se añadió agua (500 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y concentraron para dar el compuesto del título (5 g, 100 % crudo) como una goma incolora. EM (ESI): 434,0 [(M + H) (^{79}Br)] $^+$.

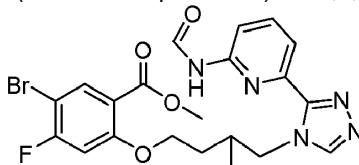
60 Etapa h *rac*-2-(4-amino-3-metilbutoxi)-5-bromo-4-fluorobenzoato de metilo



65

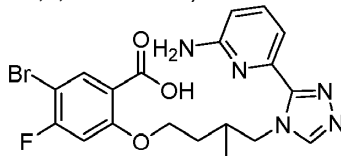
A una mezcla de *rac*-metil 5-bromo-2-(4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-metilbutoxi)-4-fluorobenzoato (3,5 g, 8,1 mmol) en EtOAc (10 ml) se añadió HCl/EtOAc (20 ml) y la mezcla se agitó a 10 °C durante 1 h. Después de este tiempo, los volátiles se eliminaron a presión reducida para dar el producto crudo que se disolvió en agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml). El pH de la fase acuosa se ajustó a 10 y se extrajo con DCM (3 x 20 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (1,8 g, 67 %) como una goma naranja.

Etapa I. *rac*-Metil 5-bromo-4-fluoro-2-(4-(3-(6-formamidopiridin-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)-3-metilbutoxi)benzoato



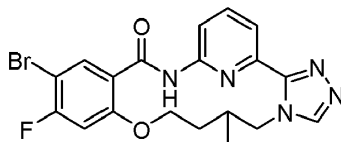
Una mezcla de *rac*-2-(4-amino-3-metilbutoxi)-5-bromo-4-fluorobenzoato de metilo (1,8 g, 5,4 mmol) y (*E*)-*N'*-(6-(2-((*m*)-(dimetilamino)metileno)hidrazina-1-carbonil)piridin-2-il)-*N,N*-dimetilformimidamida (1,2 g, 4,5 mmol) en AcOH (20 ml) y CH₃CN (20 ml) se agitó a 80 °C durante 17 h. Después de este tiempo, los volátiles se eliminaron a presión reducida para dar el producto crudo que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice mediante el uso de éter de petróleo/EtOAc (10/1) y luego DCM/MeOH (40/1) como eluyente para dar el compuesto del título (800 mg, 35 %) como una goma incolora. EM (ESI): 508,0 [(M + H) (⁸¹Br)]⁺.

Etapa J. *rac*-2-(4-(3-(6-Aminopiridin-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)-3-metilbutoxi)-5-bromo-4-ácido fluorobenzoico



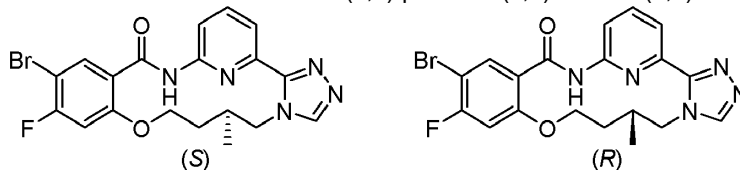
Una mezcla de *rac*-metil 5-bromo-4-fluoro-2-(4-(3-(6-formamidopiridin-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)-3-metilbutoxi)benzoato (800 mg, 1,58 mmol) y NaOH (158 mg, 3,95 mmol) en THF/H₂O (5/1, 12 ml) se agitó a 70 °C durante 2 h. Después de este tiempo, los volátiles se eliminaron a presión reducida para dar el compuesto del título (900 mg, 100 % crudo) como un sólido amarillo que se usó sin más purificación en la siguiente Etapa.

Etapa K. *rac*-5⁵-Bromo-5⁴-fluoro-9-metil-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecapan-4-ona



Una mezcla de *rac*-2-(4-(3-(6-aminopiridin-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)-3-metilbutoxi)-5-bromo-4-ácido fluorobenzoico (800 mg, 1,7 mmol) en T₃P (20 ml, ≥50 % en peso en EtOAc) y Et₃N (20 ml) se agitó a 70 °C durante 2 h. Pasado este tiempo, se añadió agua (100 ml) y la mezcla se agitó hasta que se formó un sólido (30 min). El sólido se filtró y se secó al vacío para dar el producto bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice mediante el uso de DCM/MeOH (1:0 a 40/1) como eluyente para dar el compuesto del título (180 mg, 23 %) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,99 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,14 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,02 - 8,06 (m, 1H), 7,84 - 7,88 (m, 2H), 7,44 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 4,48 - 4,51 (m, 1H), 4,39 - 4,41 (m, 1H), 4,21 - 4,26 (m, 1H), 3,82 - 3,89 (m, 1H), 3,17 - 3,19 (m, 1H), 1,99 - 2,06 (m, 1H), 1,63 - 1,66 (m, 1H), 0,92 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H). EM (ESI): 447,8 [(M + H) (⁸¹Br)]⁺.

Etapa L. (*S*)-5⁵-Bromo-5⁴-fluoro-9-metil-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecapan-4-ona y (*R*)-5⁵-Bromo-5⁴-fluoro-9-metil-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecapan-4-ona

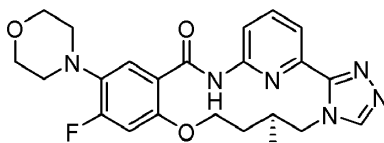


rac-5⁵-Bromo-5⁴-fluoro-9-metil-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecapan-4-ona (140 mg) se purificó por SFC (mediante el uso de un Columna Chiralpak AD-3 de 3 μm y 50 × 4,6 mm con etanol al 40 % (que contiene 0,05 % de Et₂NH) en CO₂ como fase móvil a un régimen de flujo de 4 ml/min con una temperatura de columna de 40 °C) para dar en orden de elución:

Pico 1 (estereoquímica absoluta asignada arbitrariamente): (S)-5⁵-Bromo-5⁴-fluoro-9-metil-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodécafan-4-ona (50 mg, 36 %) como un sólido blanco. ^{RMN} ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,98 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,13 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 8,01 - 8,05 (m, 1H), 7,82 - 7,87 (m, 2H), 7,42 (d, *J*=10,8 Hz, 1H), 4,48 - 4,50 (m, 1H), 4,38 - 4,41 (m, 1H), 4,20 - 4,25 (m, 1H), 3,82 - 3,87 (m, 1H), 3,15 - 3,17 (m, 1H), 1,99 - 2,05 (m, 1H), 1,60 - 1,66 (m, 1H), 0,92 (d, *J*=6,4 Hz, 3H). EM (ESI): 447,8 [(M + H) (⁸¹Br)]⁺.

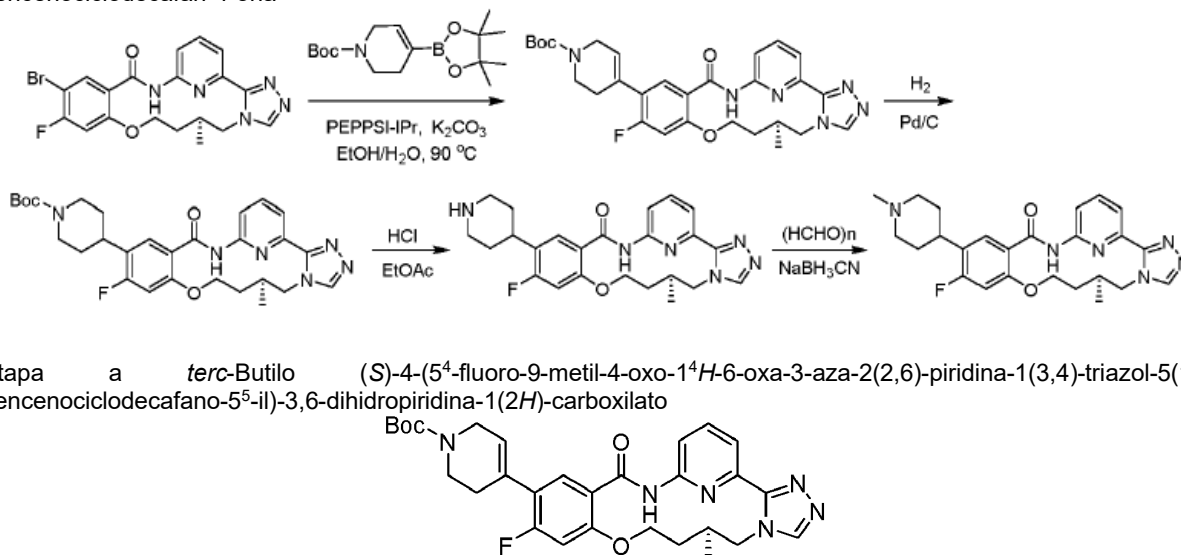
Pico 2 (estereoquímica absoluta asignada arbitrariamente): (R)-5⁵-Bromo-5⁴-fluoro-9-metil-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodécafan-4-ona (50 mg, 36 %) como un sólido blanco. ^{RMN} ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,98 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,13 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,01 - 8,05 (m, 1H), 7,82 - 7,87 (m, 2H), 7,42 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 4,48 - 4,50 (m, 1H), 4,38 - 4,41 (m, 1H), 4,20 - 4,25 (m, 1H), 3,82 - 3,87 (m, 1H), 3,15 - 3,17 (m, 1H), 1,99 - 2,05 (m, 1H), 1,60 - 1,66 (m, 1H), 0,92 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H). EM (ESI): 447,8 [(M + H) (⁸¹Br)]⁺.

Ejemplo 126: (S)-5⁴-Fluoro-9-metil-5⁵-morfolino-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodécafan-4-ona

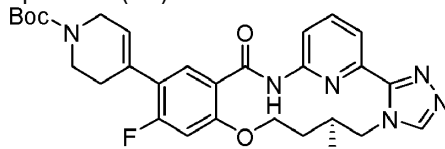


A una solución de (S)-5⁵-bromo-5⁴-fluoro-9-metil-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodécafan-4-ona (200 mg, 0,45 mmol) en THF/dioxano (1/1, 8 ml) se añadió secuencialmente morfolina (0,2 ml, 2,24 mmol), *t*-BuONa (130 mg, 1,35 mmol), Pd₂(dba)₃ (43 mg, 0,04 mmol) y RuPhos (21 mg, 0,04 mmol) bajo una atmósfera de N₂ y la mezcla se agitó a 110 °C durante 18 h. Pasado este tiempo se añadió agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con DCM/MeOH (10/1, 3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para dar el producto crudo, que se purificó por pre-HPLC (mediante el uso de una columna Xtimate C18, 5 µm 150x25 mm y mediante el uso de agua (que contiene 10 mM NH₄HCO₃)/CH₃CN, del 27 % al 67 % como fase móvil a un régimen de flujo de 25 ml/min) para dar el compuesto del título (26 mg, 13 %) como un sólido amarillo. ^{RMN} ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,20 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,01 - 8,06 (m, 1H), 7,85 - 7,88 (m, 2H), 7,62 - 7,66 (m, 1H), 7,23 - 7,28 (m, 1H), 4,42 - 4,51 (m, 2H), 4,20 (t, *J*=10,0 Hz, 1H), 3,80 - 3,85 (m, 1H), 3,72 - 3,75 (m, 4H), 3,18 - 3,22 (m, 1H), 2,95 - 2,98 (m, 4H), 2,00 (t, *J* = 13,6 Hz, 1H), 1,65 (t, *J* = 13,6 Hz, 1H), 0,93 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H). EM (ESI): 453,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 127: (S)-5⁴-Fluoro-9-metil-5⁵-(1-metilpiperidina-4-il)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodécafan-4-ona

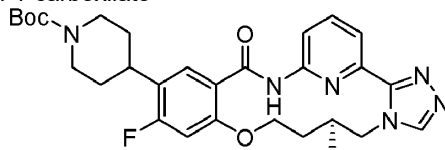


Etapa a *terc*-Butilo (S)-4-(5⁴-fluoro-9-metil-4-oxo-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodécafano-5⁵-il)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato



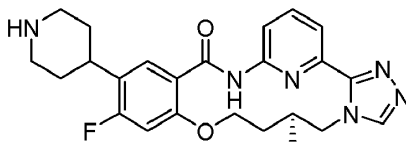
Una solución de (S)-5⁵-bromo-5⁴-fluoro-9-metil-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodécafan-4-ona (300 mg, 0,67 mmol), *terc*-butil 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato (416 mg, 1,34 mmol), K₂CO₃ (186 mg, 1,34 mmol) y PEPPSI-IPr (51 mg, 0,067 mmol) en etanol/H₂O (11 ml, 10/1) se agitó bajo una atmósfera de N₂ a 90 °C durante 1 h. Pasado este tiempo la reacción se concentró y purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice mediante el uso de DCM/MeOH (100/1 a 10/1) como eluyente para dar el compuesto del título (320 mg, 87 %) como un sólido blanco. EM (ESI): 549,3 [M + H]⁺.

Etapa B. *tert*-Butilo (S)-4-(5⁴-fluoro-9-metil-4-oxo-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecafano-5⁵-il)piperidina-1-carboxilato



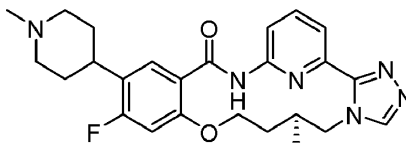
Una solución de *tert*-butilo (S)-4-(5⁴-fluoro-9-metil-4-oxo-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecafano-5⁵-il)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato (320 mg, 0,58 mmol) y Pd (400 mg, 10 % en C) en MeOH (40 ml) se agitó en atmósfera de H₂ (15 psi) a 28 °C durante 12 h. Pasado este tiempo la mezcla se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (200 mg, 62 %) como un sólido blanco. EM (ESI): 551,3 [M + H]⁺.

Etapa C. (S)-5⁴-Fluoro-9-metil-5⁵-(piperidina-4-il)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecafano-4-ona



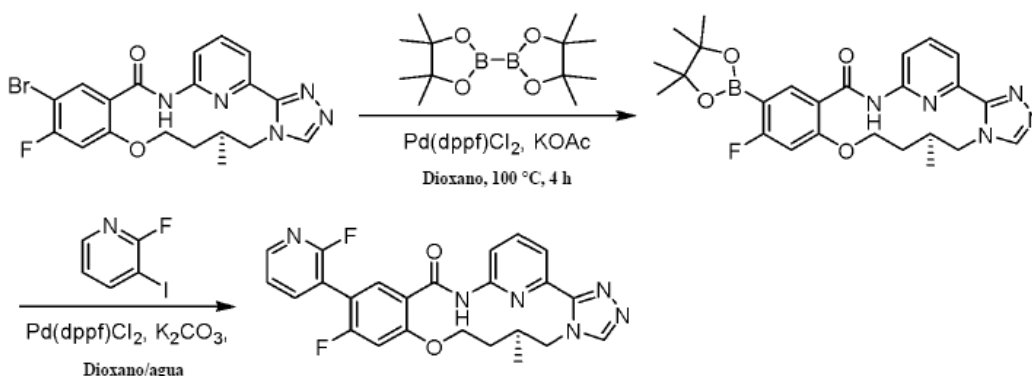
Una solución de *tert*-butilo (S)-4-(5⁴-fluoro-9-metil-4-oxo-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecafano-5⁵-il)piperidina-1-carboxilato (200 mg, 0,36 mmol) en HCl/EtOAc (5 ml, 4 M) se agitó a 28 °C durante 1 h. Después de este tiempo, la mezcla se concentró para dar el compuesto del título (164 mg, sal bruta de HCl) como una goma blanca. EM (ESI): 451,1 [M + H]⁺.

Etapa D. (S)-5⁴-Fluoro-9-metil-5⁵-(1-metilpiperidina-4-il)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecafano-4-ona

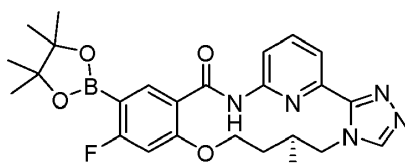


Una solución de (S)-5⁴-fluoro-9-metil-5⁵-(piperidina-4-il)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecafano-4-ona (163 mg, 0,36 mmol) y formaldehído (272 mg, 9,05 mmol) en MeOH (15 ml) se añadió NaBH₃CN (341 mg, 5,43 mmol) y la mezcla se agitó a 28 °C durante 4 h. Pasado este tiempo la mezcla se trató con agua (50 ml) y se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (150 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto se lavó con EtOAc (5 ml) y se filtró para dar el compuesto del título (51 mg, 30 %) como un sólido blanco. ¹RMN H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 11,23 (s, 1H), 8,21 (d, *j*=9,2 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,02 - 8,05 (m, 2H), 7,90 - 7,92 (m, 1H), 6,71 - 6,74 (m, 1H), 4,60 - 4,63 (s, 1H), 4,39 - 4,42 (m, 1H), 4,18 - 4,21 (m, 1H), 3,70 - 3,76 (m, 1H), 3,45 - 3,51 (m, 1H), 3,05 - 3,08 (m, 2H), 2,75 - 2,88 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,13 - 2,17 (m, 3H), 1,97 - 2,00 (m, 2H), 1,74 - 1,79 (m, 3H), 1,10 (d, *j* = 6,8 Hz, 3H). EM (ESI): 465,2 [M + H]⁺.

Ejemplo 128: (S)-5⁴-Fluoro-5⁵-(2-fluoropiridina-3-il)-9-metil-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecafano-4-ona

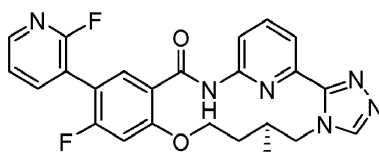


Etapa A. (S)-5⁴-Fluoro-9-metil-5⁵-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecafano-4-ona



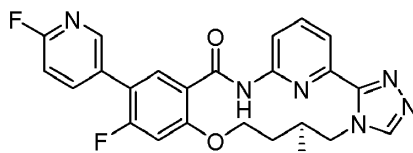
Una mezcla de (S)-5-bromo-5-(4-fluoro-9-metil-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenocyclodecaphan-4-ona (300 mg, 0,67 mmol), 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (512 mg, 2,02 mmol), KOAc (132 mg, 1,34 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (49 mg, 0,07 mmol) en dioxano (6 ml) se desgasificó con N₂ y la mezcla se agitó a 100 °C durante 4 h. Después de este tiempo, los volátiles se eliminaron a presión reducida. El producto crudo se disolvió en DCM (20 ml) y la capa orgánica se lavó con agua (2 x 20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (100 mg, crudo) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (ESI): 494,2 [M + H]⁺.

Etapa B. (S)-5⁴-Fluoro-5⁵-(2-fluoropiridina-3-il)-9-metil-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenocyclodecaphan-4-ona



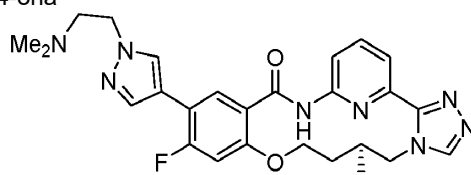
A una solución de (S)-5⁴-Fluoro-9-metil-5⁵-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenocyclodecaphan-4-ona (100 mg, 0,2 mmol) en dioxano/agua (2 ml, 10/1) se añadió 2-fluoro-3-yodopiridina (90 mg, 0,4 mmol), K₂CO₃ (56 mg, 0,4 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (15 mg, 0,02 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 90 °C durante 2 h. Pasado este tiempo la mezcla se filtró y el filtrado se purificó por HPLC (mediante el uso de una columna Waters Xbridge Prep OBD C18, 5µm 150x30mm y mediante el uso de agua (que contiene 0,05 % NH₃·H₂O y 10 mM de NH₄HCO₃)/CH₃CN, del 39 % al 69 % como fase móvil a un régimen de flujo de 25 ml/min) para dar el compuesto del título (19 mg, 21 %) como un sólido blanco. ^{RMN} ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,04 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,31 (d, J=4,4 Hz, 1H), 8,04 - 8,11 (m, 3H), 7,85 - 7,88 (m, 2H), 7,47 - 7,53 (m, 1H), 7,39 - 7,42 (m, 1H), 4,55 - 4,57 (m, 1H), 4,41 - 4,44 (m, 1H), 4,30 (t, J=10,4 Hz, 1H), 3,87 (t, J=12,7 Hz, 1H), 3,21 - 2,37 (m, 1H), 2,02 - 2,08 (m, 1H), 1,63 - 1,68 (m, 1H), 0,95 (d, J=6,0 Hz, 3H). EM (ESI): 463,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 129: (S)-5⁴-Fluoro-5⁵-(6-fluoropiridina-3-il)-9-metil-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenocyclodecaphan-4-ona



A una solución de (S)-5-bromo-5-(4-fluoro-9-metil-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenocyclodecaphan-4-ona (100 mg, 0,22 mmol) y (6-ácido fluoropiridin-3-il)borónico (47 mg, 0,33 mmol) en dioxano/H₂O (6 ml, 1/1) se añadió Pd(dppf)Cl₂ (16 mg, 0,022 mmol) y K₂CO₃ (372 mg, 0,66 mmol) bajo una N₂ atmósfera y la mezcla se agitó a 95 °C durante 3 h. Pasado este tiempo la mezcla se concentró para dar el producto crudo, el cual se purificó por HPLC (mediante el uso de una columna Xtimate C18, 5µm 150x25mm y mediante el uso de agua (que contiene 10 mM NH₄HCO₃)/CH₃CN, del 34 % al 65 % como fase móvil a un régimen de flujo de 25 ml/min) para dar el compuesto del título (29 mg, 28 %) como un sólido blanco. ^{RMN} ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,07 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,22 (t, J=6,8 Hz, 1H), 8,14 (d, J=9,2 Hz, 1H), 8,07 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,89 (d, J=7,8 Hz, 2H), 7,42 (d, J=12,4 Hz, 1H), 7,34 (dd, J=2,4, 8,6 Hz, 1H), 4,53 - 4,61 (m, 1H), 4,45 (d, J=12,0 Hz, 1H), 4,31 (t, J=10,0 Hz, 1H), 3,90 (t, J=12,4 Hz, 1H), 3,24 - 3,30 (m, 1H), 2,08 (t, J=12,4 Hz, 1H), 1,68 (t, J=11,2 Hz, 1H), 0,97 (d, J=6,4 Hz, 3H). EM (ESI): 463,2 [M + H]⁺.

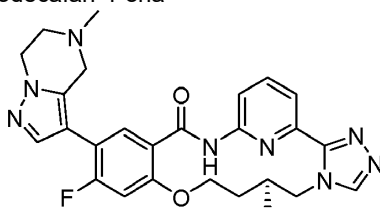
Ejemplo 130: (S)-5⁵-(1-(2-(Dimetilamino)etilo)-1H-pirazol-4-il)-5⁴-fluoro-9-metil-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenocyclodecaphan-4-ona



A una solución de (S)-5-bromo-5-(4-fluoro-9-metil-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenocyclodecaphan-4-ona (150 mg, 0,34 mmol) en EtOH (5 ml) y H₂O (0,5 ml) se añadió N,N-dimetil-2-(4-(4,4,5,5-

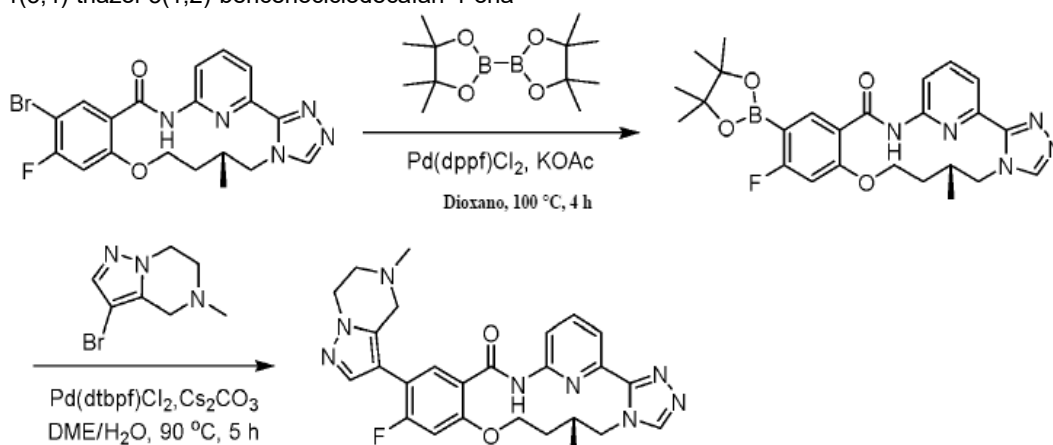
tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il)etano-1-amina (91 mg, 0,34 mmol), PEPPSI (46 mg, 67 μ mol) y K_2CO_3 (116 mg, 0,84 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 2 h. Pasado este tiempo la suspensión de reacción se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó por HPLC (mediante el uso de una columna Xtimate C18, 5 μ m 150x25 mm y mediante el uso de agua (que contiene 10 mM NH_4HCO_3)/ CH_3CN , del 30 % al 60 % como fase móvil a un régimen de flujo de 25 ml/min) para dar el compuesto del título (31 mg, 18 %) como un sólido blanco. ^1RMN H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 11,11 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,21 - 8,26 (m, 2H), 8,05 - 8,07 (m, 1H), 7,87 - 7,91 (m, 3H), 7,28 - 7,32 (m, 1H), 4,42 - 4,54 (m, 2H), 4,22 - 4,29 (m, 3H), 3,85 - 3,92 (m, 1H), 3,22 - 3,26 (m, 1H), 2,66 - 2,70 (m, 2H), 2,18 (s, 6H), 2,01 - 2,08 (m, 1H), 1,64-1,70 (m, 1H), 0,95 (d, $J=6,4$ Hz, 3H). EM (ESI): 505,2 $[M + H]^+$.

Ejemplo 131 (S)-5⁴-Fluoro-9-metil-5⁵-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazol[1,5-*a*]pirazina-3-il)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecan-4-ona

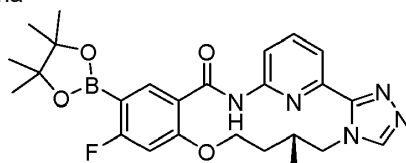


A una solución de (S)-5⁴-fluoro-9-metil-5⁵-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecan-4-ona (100 mg, 0,202 mmol) y 3-bromo-5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazol[1,5-*a*]pirazina (53 mg, 0,243 mmol) en dioxano/ H_2O (5/1, 6 ml) se añadió $Pd(dppf)Cl_2$ (15 mg, 0,02 mmol) y K_2CO_3 (85 mg, 0,61 mmol) y la reacción se agitó bajo una atmósfera de N_2 a 95 °C durante 16 h. Pasado este tiempo la mezcla se concentró para dar el producto bruto, que se disolvió en DCM/MeOH (10/1, 60 ml) y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo resultante se purificó por HPLC (mediante el uso de una columna Xtimate C18, 5 μ m, 150 x 25 mm y mediante el uso de agua (que contiene 10 mM de NH_4HCO_3)/ CH_3CN , del 30 % al 60 % como fase móvil a un régimen de flujo de 25 ml/min) para dar el compuesto del título como un sólido blanco. ^1RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,64 (s, 1H), 8,07 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,97 - 8,05 (m, 2H), 7,92 (dd, $J=1,2$, 7,2 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,16 (d, $J=12,4$ Hz, 1H), 4,51 - 4,59 (m, 2H), 4,32 (t, $J=9,6$ Hz, 1H), 4,25 (t, $J=5,6$ Hz, 2H), 3,94 (t, $J=13,2$ Hz, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,36 - 3,47 (m, 1H), 3,03 (t, $J=5,6$ Hz, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,10 - 2,21 (m, 1H), 1,76 - 1,86 (m, 1H), 1,10 (d, $J=6,8$ Hz, 3H). EM (ESI): 503,1 $[M + H]^+$.

Ejemplo 132: (R)-5⁴-Fluoro-9-metil-5⁵-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazol[1,5-*a*]pirazina-3-il)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecan-4-ona

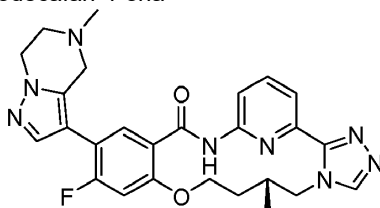


Etapa A. (R)-5⁴-Fluoro-9-metil-5⁵-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecan-4-ona



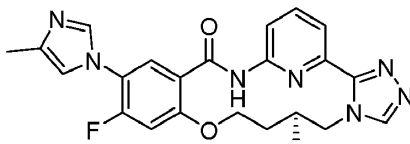
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Ejemplo 128, Etapa A y mediante el uso de (R)-5⁵-bromo-5⁴-fluoro-9-metil-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecan-4-ona (200 mg, 0,45 mmol) para dar el deseado producto (220 mg, bruto) que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. EM (ESI): 494,3 $[M + H]^+$.

Etapa B. (R)-5⁴-Fluoro-9-metil-5⁵-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazol[1,5-a]pirazina-3-il)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodecafan-4-ona



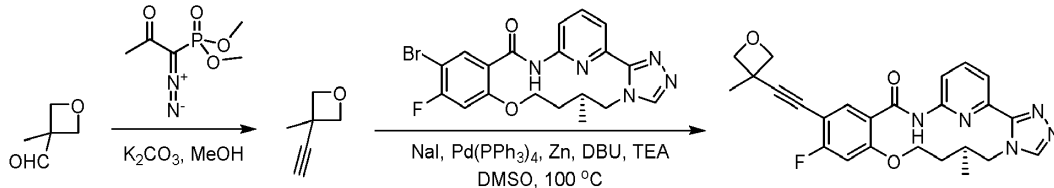
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Ejemplo 128, etapa B y mediante el uso de (R)-5⁴-Fluoro-9-metil-5⁵-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodecafan-4-ona (200 mg, 0,40 mmol). Purificación por HPLC (mediante el uso de una columna Waters Xbridge Prep OBD C18, 5µm 150x30mm y mediante el uso de agua (que contiene 0,05 % NH₃.H₂O y 10 mM de NH₄HCO₃)/CH₃CN, del 24 % al 54 % como fase móvil a un régimen de flujo de 25 ml/min) dio el producto deseado (54 mg, 26 %) como un sólido blanco. ^{RMN} ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,11 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,97 - 8,09 (m, 1H), 7,83 - 7,95 (m, 3H), 7,66 (s, 1H), 7,30 (br d, *J*=12,1 Hz, 1H), 4,48 - 4,57 (m, 1H), 4,38 - 4,47 (m, 1H), 4,25 (br t, *J*=10,1 Hz, 1H), 4,08 - 4,18 (m, 2H), 3,87 (br t, *J*=12,6 Hz, 1H), 3,56 - 3,64 (m, 2H), 3,20 - 3,27 (m, 1H), 2,82 - 2,92 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,96 - 2,10 (m, 1H), 1,65 (br t, *J*=10,8 Hz, 1H), 0,94 (d, *J*=6,4 Hz, 3H). EM (ESI): 503,2 [M + H]⁺.

Ejemplo 133: (S)-5⁴-Fluoro-9-metil-5⁵-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodecafan-4-ona

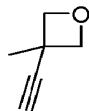


A una solución de (S)-5⁵-bromo-5⁴-fluoro-9-metil-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodecafan-4-ona (60 mg, 0,13 mmol) en piridina/DCM (1/1, 8 ml) se añadió 4-metil-1H-imidazol (165 mg, 2,02 mmol) y Cu(OAc)₂ (15 mg, 0,082 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 3 h. Pasado este tiempo la mezcla se concentró y el producto crudo se purificó por HPLC (mediante el uso de una columna Xtimate C18, 5µm 150x25mm y mediante el uso de agua (que contiene 10 mM de NH₄HCO₃)/CH₃CN, del 23 % al 53 % como fase móvil a un régimen de flujo de 25 ml/min) para dar el compuesto del título (8 mg, 15 %) como un sólido blanco. ^{RMN} ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,06 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,03 - 8,13 (m, 2H), 7,84 - 7,95 (m, 3H), 7,54 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 4,52 - 4,62 (m, 1H), 4,46 (dd, *J* = 2,8, 13,0 Hz, 1H), 4,31 (t, *J* = 10,4 Hz, 1H), 3,89 (t, *J* = 12,4 Hz, 1H), 3,21 - 3,26 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,02 - 2,12 (m, 1H), 1,63 - 1,74 (m, 1H), 0,96 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H). EM (ESI): 448,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 134: (S)-5⁴-Fluoro-9-metil-5⁵-((3-metiloxetano-3-il)etino)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodecafan-4-ona



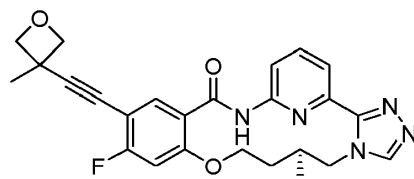
Etapa A. 3-Etino-3-metiloxetano



A una solución de 3-metiloxetano-3-carbaldehído (100 mg, 1,0 mmol) en MeOH (20 ml) se le añadió K₂CO₃ (278 mg, 2,0 mmol) y (1-diazo-2-oxopropil)fosfonato de dimetilo (230 mg, 1,2 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a 30 °C durante 18 h. Después de este tiempo H₂O se añadió (20 ml) a la reacción y la mezcla se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar el producto crudo (90 mg, crudo) como un aceite amarillo que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. ^{RMN} ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 4,60 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 4,32 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,34 (s, 1H), 1,50 (s, 3H).

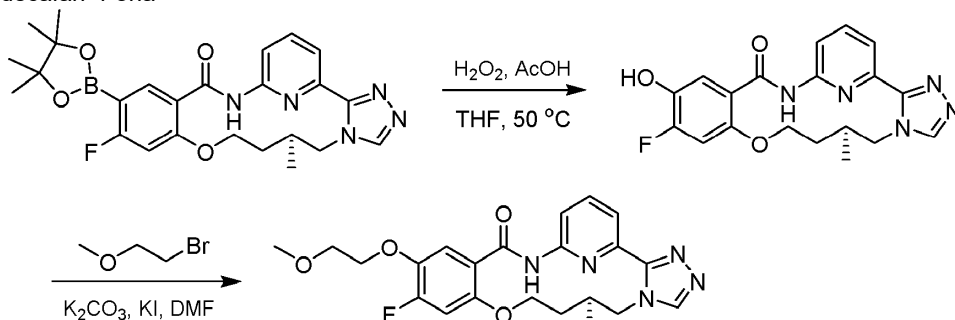
Etapa B. (S)-5⁴-Fluoro-9-metil-5⁵-((3-metiloxetano-3-il)etino)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-

bencenociclododecafan-4-ona

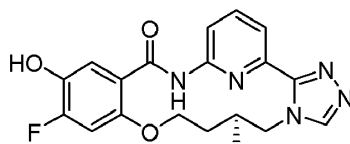


A una solución de (S)-5⁵-bromo-5⁴-fluoro-9-metil-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecafan-4-ona (80 mg, 0,18 mmol) en DMSO (3 ml) se añadió 3-etinil-3-metioxetano (35 mg, 0,36 mmol), NaI (8,1 mg, 0,054 mmol), Et₃N (55 mg, 0,54 mmol), DBU (55 mg, 0,36 mmol) y Zn (3,5 mg, 0,054 mmol) seguido de Pd (PPh₃)₄ (47 mg, 0,04 mmol) bajo una atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 100 °C durante 20 h. Pasado este tiempo, la mezcla se filtró y el filtrado se purificó por HPLC (mediante el uso de una columna Xtimate C18, 5 µm 150x25 mm y mediante el uso de agua (que contiene 10 mM de NH₄HCO₃)/CH₃CN, del 35 % al 65 % como fase móvil a un régimen de flujo de 25 ml/min) para dar el compuesto del título (30 mg, 36 %) como un sólido amarillo. ^{RMN} ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,96 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,98 - 8,05 (m, 2H), 7,82 - 7,87 (m, 2H), 7,30 (d, *J*=12,4 Hz, 1H), 4,73 (d, *J*=5,2 Hz, 2H), 4,48 - 4,49 (m, 1H), 4,41 - 4,44 (m, 2H), 4,40 - 4,41 (m, 1H), 4,36 - 4,38 (m, 1H), 3,85 - 3,89 (m, 1H), 3,16 - 3,23 (m, 1H), 2,03 (d, *J*=12,0 Hz, 1H), 1,62 - 1,66 (m, 4H), 0,92 (d, *J*=6,4 Hz, 3H). EM (ESI): 462,2 [M + H]⁺.

Ejemplo 135: (S)-5⁴-Fluoro-5⁵-(2-metoxietoxi)-9-metil-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecafan-4-ona

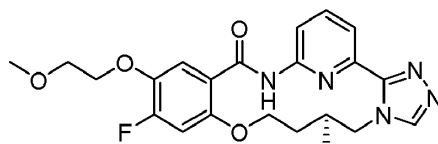


EtapA. (S)-5⁴-Fluor-5⁵-hidroxi-9-metil-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecafan-4-ona



A una mezcla de (S)-5⁴-fluoro-9-metil-5⁵-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecafan-4-ona (100 mg, 0,20 mmol) en THF (6 ml) se añadió H₂O₂ (0,5 ml) y AcOH (0,5 ml) y se continuó agitando a 50 °C durante 12 h. Pasado este tiempo, se añadió agua (10 ml) y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml) y los extractos orgánicos combinados se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice mediante el uso de EtOAc/éter de petróleo (1/10 a 1/1) como eluyente para dar el compuesto del título (70 mg, 91 %) como un sólido blanco. EM (ESI): 384,1 [M + H]⁺.

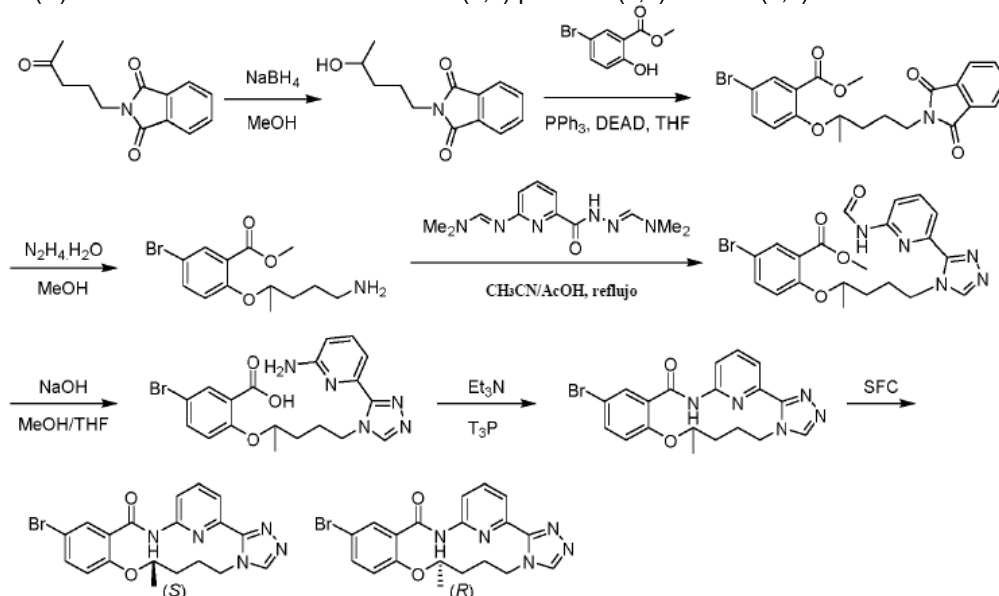
EtapB. (S)-5⁴-Fluor-5⁵-(2-metoxietoxi)-9-metil-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecafan-4-ona



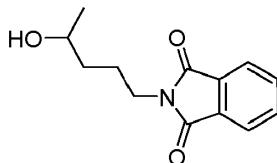
Una solución de (S)-5⁴-fluoro-9-metil-5⁵-hidroxi-9-metil-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecafan-4-ona (10 mg, 0,026 mmol), 1-bromo-2-metoxietano (4,3 mg, 0,031 mmol), KI (4,3 mg, 0,026 mmol) y K₂CO₃ (7,2 mg, 0,052 mmol) en DMF (1 ml) se agitó a 100 °C durante 12 h. Pasado este tiempo la reacción se filtró y purificó por HPLC (mediante el uso de una columna Phenomenex Synergi C18, 4 µm 150x30mm y mediante el uso de agua (que contiene 0,225 % HCOOH)/CH₃CN, del 28 % al 58 % como fase móvil a un régimen de flujo de 25 ml/min) para dar el compuesto del título (8 mg, 69 %) como un sólido blanco. ^{RMN} ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,25 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,02 - 8,12 (m, 1H), 7,89 (d, *J*=8,0 Hz, 2H), 7,74 (d, *J*=10,0 Hz, 1H), 7,35 (d,

$J=13,2$ Hz, 1H), 4,42 - 4,53 (m, 2H), 4,18 - 4,27 (m, 3H), 3,82 - 3,95 (m, 1H), 3,65 - 3,73 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,13 - 3,27 (m, 1H), 1,96 - 2,10 (m, 1H), 1,69 (br t, $J=10,8$ Hz, 1H), 0,96 (d, $J=6,4$ Hz, 3H). EM (ESI): 442,0 $[M + H]^+$.

Ejemplo 136: (S)-5⁵-Bromo-7-metil-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecafano-4-ona y
Ejemplo 137: (R)-5⁵-Bromo-7-metil-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecafano-4-ona

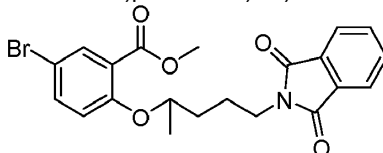


Etapas A. *rac*-2-(4-Hidroxipentil)isoindolina-1,3-diona



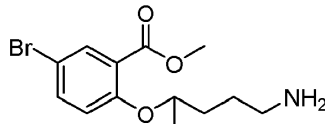
A una mezcla agitada de 2-(4-oxopentil)isoindolina-1,3-diona (38 g, 164 mmol) en MeOH (400 ml) se le añadió NaBH_4 (1,87 g, 49,3 mmol) y se continuó agitando la reacción a 16 °C durante 5 h. Después de este tiempo, los volátiles se eliminaron a presión reducida para dar el producto bruto que se vertió en NH_4Cl acuoso saturado (50 ml). Luego se añadió agua (200 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron para dar el producto crudo que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice mediante el uso de éter de petróleo/EtOAc (20/1 a 3/1) para dar el compuesto del título (20 g, 50 %) como un sólido blanco.

Etapas B. *rac*-5-bromo-2-((5-(1,3-dioxoisindolin-2-il)pentan-2-il)oxi)benzoato de metilo



A una mezcla agitada de *rac*-2-(4-hidroxipentil)isoindolina-1,3-diona (26,25 g, 113 mmol), 5-bromo-2-hidroxibenzoato de metilo (26 g, 113 mmol) y PPh_3 (35,4 g, 135 mmol) en THF (400 ml) se añadió DIAD (26,5 ml, 135 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a 16 °C durante 17 h. Después de este tiempo, los volátiles se eliminaron a presión reducida para dar el producto crudo que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice mediante el uso de éter de petróleo/EtOAc (de 10/1 a 3/1) como eluyente para dar el compuesto del título (30 g, 60 %) como aceite incoloro. EM (ESI): 467,8 $[(M + \text{Na}) (^{79}\text{Br})]^+$.

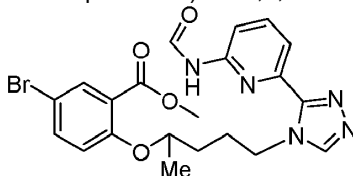
Etapas C. *rac*-2-((5-aminopentan-2-il)oxi)-5-bromobenzoato de metilo



Una mezcla de *rac*-metil 5-bromo-2-((5-(1,3-dioxoisindolin-2-il)pentan-2-il)oxi)benzoato (5,5 g, 12,4 mmol) y

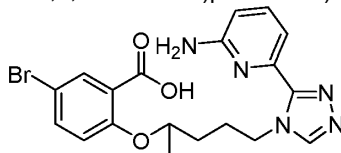
$\text{N}_2\text{H}_4\cdot\text{H}_2\text{O}$ (944 mg, 18,5 mmol) en MeOH (50 ml) se agitó a 50 °C durante 17 h. Después de este tiempo, los volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo resultante se disolvió en H_2O (20 ml). El pH se ajustó a 11-12 mediante la adición de ac. NaOH y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y concentraron para dar el compuesto del título (3,5 g, 90 %) como un sólido pardo. EM (ESI): 315,9 [(M + H) (^{79}Br)]⁺.

Etapas D. *rac*-Metil 5-bromo-2-((5-(3-(6-formamidopiridin-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)pentan-2-il)oxi)benzoato



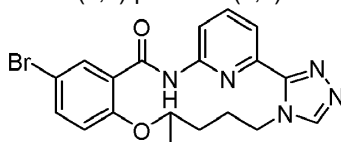
Una mezcla de *rac*-2-((5-aminopentan-2-il)oxi)-5-bromobenzoato de metilo (3,5 g, 11,1 mmol) y (*E*)-*N'*-(6-(2-((*E*)-(dimetilamino)metileno)hidrazina-1-carbonil)piridin-2-il)-*N,N*-dimetilformimidamida (2,23 g, 8,51 mmol) en AcOH (30 ml) y CH_3CN (30 ml) se agitó bajo una atmósfera de N_2 a 80 °C durante 17 h. Después de este tiempo, los volátiles se eliminaron a presión reducida para dar el producto crudo que se purificó por cromatografía en columna sobre sílice mediante el uso de EtOAc seguido de DCM/MeOH (1/0 a 30/1) como eluyente para dar el compuesto del título (2 g, 48 %) como un sólido blanco. EM (ESI): 490,0 [(M + H) (^{81}Br)]⁺.

Etapas E. *rac*-2-((5-(3-(6-Aminopiridin-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)pentan-2-il)oxi)-5-ácido bromobenzoico



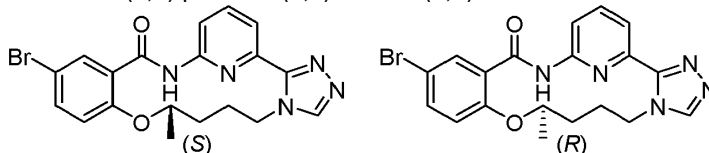
Una mezcla de *rac*-metil 5-bromo-2-((5-(3-(6-formamidopiridin-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)pentan-2-il)oxi)benzoato (2 g, 4,1 mmol) y NaOH (0,41 g, 10,2 mmol) en THF/MeOH (1/1, 40 ml) se agitó a 70 °C durante 17 h. Después de este tiempo, los volátiles se eliminaron a presión reducida para dar el compuesto del título (1,83 g, 100 % crudo) como un sólido blanco que se usó sin más purificación en la siguiente Etapa. EM (ESI): 446,0 [(M + H) (^{79}Br)]⁺.

Etapas F. *rac*-5⁵-Bromo-7-metil-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecapan-4-ona



Una mezcla de *rac*-2-((5-(3-(6-aminopiridin-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)pentan-2-il)oxi)-5-ácido bromobenzoico (1,83 g, 4,1 mmol) en T_3P (15 ml, ≥50 % en peso en EtOAc) y Et_3N (15 ml) se agitó a 70 °C durante 3 h. Después de este tiempo, los volátiles se eliminaron a presión reducida para dar el producto bruto. Luego se añadió H_2O (50 ml) y el sólido resultante se recogió por filtración y se secó al vacío para dar el compuesto del título (1 g, 57 %) como un sólido marrón. EM (ESI): 429,9 [(M + H) (^{81}Br)]⁺.

Etapas G. (*S*)-5⁵-Bromo-7-metil-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecapan-4-ona y (*R*)-5⁵-Bromo-7-metil-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecapan-4-ona

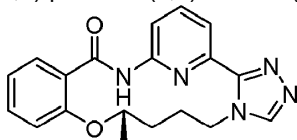


rac-5⁵-Bromo-7-metil-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecapan-4-ona (100 mg) se purificó mediante SFC (mediante el uso de un Chiralpak AD-3 Columna de 3 μm , 50 x 4,6 mm y uso de etanol al 40 % (que contiene 0,05 % de Et_2NH) en CO_2 como fase móvil a una velocidad de flujo de 4 ml/min (a una temperatura de columna de 40 °C)) para dar en orden de elución:

Pico 1 (estereoquímica absoluta asignada arbitrariamente): (*S*)-5⁵-bromo-7-metil-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecapan-4-ona (30 mg, 30 %) como un sólido blanco. ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11,19 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,04 - 8,12 (m, 2H), 7,90 - 7,94 (m, 2H), 7,77 (dd, $J=2,8$, 8,8 Hz, 1H), 7,29 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 5,03 - 5,11 (m, 1H), 4,19 - 4,34 (m, 2H), 2,88 - 3,02 (m, 1H), 1,88 - 2,09 (m, 3H), 1,34 (d, $J=6,4$ Hz, 3H). EM (ESI): 429,9 [(M + H) (^{81}Br)]⁺.

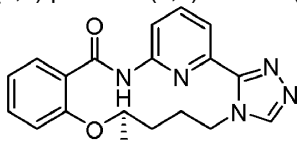
Pico 2 (estereoquímica absoluta asignada arbitrariamente): (*R*)-5⁵-bromo-7-metil-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecapan-4-ona (40 mg, 40 %) como un sólido blanco. ^{RMN} ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,19 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,02 - 8,15 (m, 2H), 7,92 (d, *J*=7,8 Hz, 2H), 7,77 (dd, *J*=2,7, 9,0 Hz, 1H), 7,29 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 5,01 - 5,12 (m, 1H), 4,19 - 4,35 (m, 2H), 2,88 - 3,03 (m, 1H), 1,88 - 2,09 (m, 3H), 1,33 (d, *J*=5,9 Hz, 3H). EM (ESI): 427,9 [(*M* + *H*) (⁷⁹Br)]⁺.

Ejemplo 138: (*S*)-7-Metil-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecapan-4-ona



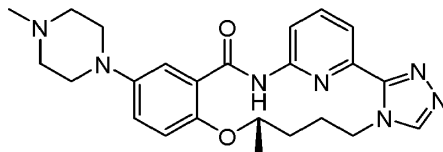
Una mezcla de (*S*)-5⁵-bromo-7-metil-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecapan-4-ona (100 mg, 0,23 mmol) y Pd (100 g, 10 % en C) en MeOH (20 ml) se agitó bajo H₂ (15 psi) a 18 °C durante 4 h. Pasado este tiempo, la mezcla se filtró y se concentró para dar el producto bruto que se purificó por SFC (mediante el uso de una columna de 250 mm × 30 mm × 5 μm de OD y EtOH al 40 % (con hidróxido de amonio al 0,1 %) en CO₂ como fase móvil a un régimen de flujo de 50 ml/min) para dar el compuesto del título (50 mg, 61 %) como un sólido amarillo. ^{RMN} ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,31 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,06 (d, *J*=6,8 Hz, 2H), 7,84 - 7,97 (m, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,30 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,01 (s, 1H), 1,95 (s, 3H), 1,35 (d, *J*=6,0 Hz, 3H). EM (ESI): 350,1 [*M* + *H*]⁺.

Ejemplo 139: (*R*)-7-Metil-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecapan-4-ona



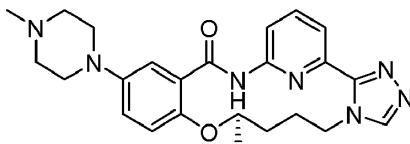
Una mezcla de (*R*)-5⁵-bromo-7-metil-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecapan-4-ona (100 mg, 0,23 mmol) y Pd (100 mg, 10 % en C) en MeOH (10 ml) se agitó bajo H₂ a 18 °C durante 4 h. Después de este tiempo, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título (30 mg, 37 %) como un sólido blanco. ^{RMN} ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,29 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,00 - 8,09 (m, 2H), 7,90 (dd, *J*=7,7, 20,0 Hz, 2H), 7,55 - 7,64 (m, 1H), 7,28 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,08 - 7,18 (m, 1H), 5,07 (br s, 1H), 4,26 (br d, *J*=12,7 Hz, 2H), 2,91 - 3,05 (m, 1H), 1,85 - 2,07 (m, 3H), 1,33 (d, *J*=6,1 Hz, 3H). EM (ESI): 350,0 [*M* + *H*]⁺.

Ejemplo 140: (*S*)-7-Metil-5⁵-(4-metilpiperazina-1-il)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecapan-4-ona



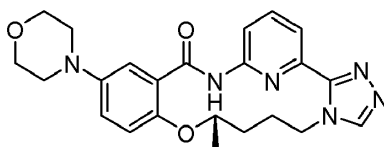
A una solución de (*S*)-5⁵-bromo-7-metil-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecapan-4-ona (100 mg, 0,23 mmol) en dioxano/THF (1/1, 4 ml) se añadió 1-metilpiperazina (47 mg, 0,46 mmol) y NaOtBu (45 mg, 0,46 mmol) seguido de Pd₂(dba)₃ (21 mg, 0,02 mmol) y Ruphos (22 mg, 0,04 mmol) bajo una atmósfera N₂ y la mezcla se agitó a 110 °C durante 2 h. Pasado este tiempo la mezcla se vertió en agua (10 ml) y se extrajo con DCM/MeOH (3 x 20 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar el producto crudo que se purificó por HPLC (mediante el uso de una columna Waters Xbridge Prep OBD C18, 5 μm 150x30 mm y mediante el uso de agua (que contiene 0,05 % NH₃.H₂O y 10 mM de NH₄HCO₃)/CH₃CN, del 20 % al 50 % como fase móvil a un régimen de flujo de 25 ml/min) para dar el compuesto del título (37 mg, 35 %) como un sólido verde. ^{RMN} ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,46 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,04 - 8,06 (m, 1H), 7,93 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 7,87 (dd, *J*=0,8, 7,8 Hz, 1H), 7,58 (d, *J*=2,8 Hz, 1H), 7,17 - 7,21 (m, 2H), 4,96 - 4,97 (m, 1H), 4,18 - 4,28 (m, 2H), 3,07 - 3,10 (m, 4H), 2,94 - 2,96 (m, 1H), 2,44 - 2,50 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 1,81 - 2,03 (m, 3H), 1,31 (d, *J*=6,4 Hz, 3H). EM (ESI): 448,1 [*M* + *H*]⁺.

Ejemplo 141: (*R*)-7-Metil-5⁵-(4-metilpiperazina-1-il)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecapan-4-ona



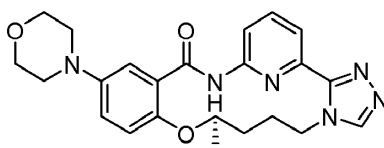
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Ejemplo 140 y mediante el uso de (*R*)-5⁵-bromo-7-metil-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecapan-4-ona (100 mg, 0,23 mmol). El producto se purificó por HPLC (mediante el uso de una columna Waters Xbridge Prep OBD C18, 5 µm 150x30 mm y mediante el uso de agua (que contiene 0,05 % NH₃·H₂O)/CH₃CN, del 19 % al 49 % como fase móvil a un régimen de flujo de 25 ml/min) para dar el producto deseado (76 mg, 73 %) como un sólido amarillo. ^{RMN} ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,43 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,03 (t, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,90 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 7,84 (d, *J*=7,2 Hz, 1H), 7,55 (d, *J*=2,8 Hz, 1H), 7,11 - 7,18 (m, 2H), 4,91 - 4,94 (m, 1H), 4,17 - 4,28 (m, 2H), 3,04 - 3,08 (m, 4H), 2,91 - 2,94 (m, 1H), 2,43 - 2,46 (m, 4H), 2,20 (s, 3H), 1,83 - 1,99 (m, 3H), 1,28 (d, *J*=6,4 Hz, 3H). EM (ESI): 448,2 [M + H]⁺.

Ejemplo 142: (*S*)-7-Metil-5⁵-morfolino-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecapan-4-ona



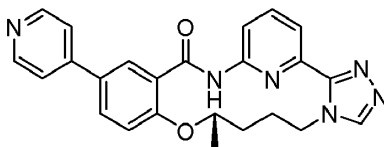
Una mezcla de (*S*)-5⁵-bromo-7-metil-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecapan-4-ona (100 mg, 0,23 mmol), morfolina (0,1 ml, 1,2 mmol), *t*-BuONa (56 mg, 0,47 mmol), Pd₂(dba)₃ (22 mg, 0,023 mmol) y RuPhos (23 mg, 0,05 mmol) en dioxano/THF (5 ml, 1/1) se agitó con atmósfera de N₂ a 120 °C durante 4 h. Pasado este tiempo la mezcla se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice mediante el uso de DCM/MeOH (100/1 a 10/1) como eluyente para dar el compuesto del título (75 mg, 74 %) como un sólido blanco. ^{RMN} ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,45 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,02 - 8,07 (m, 1H), 7,92 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,86 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 7,57 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 7,13 - 7,25 (m, 2H), 4,96 (d, *J*=4,4 Hz, 1H), 4,14 - 4,35 (m, 2H), 3,67 - 3,77 (m, 4H), 3,01 - 3,10 (m, 4H), 2,94 (d, *J*=7,2 Hz, 1H), 1,80 - 2,08 (m, 3H), 1,30 (d, *J*=6,4 Hz, 3H). EM (ESI): 435,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 143: (*R*)-7-Metil-5⁵-morfolino-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecapan-4-ona



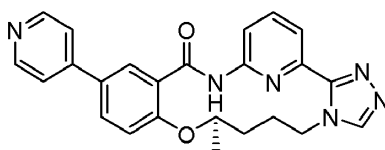
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Ejemplo 142 y mediante el uso de (*R*)-5⁵-bromo-7-metil-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecapan-4-ona (100 mg, 0,23 mmol). El producto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice mediante el uso de DCM/MeOH (100/0 a 30/1) como eluyente para dar el compuesto del título (56 mg, 55 %) como un sólido blanco. ^{RMN} ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,45 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,01 - 8,08 (m, 1H), 7,92 (d, *J*=7,9 Hz, 1H), 7,86 (d, *J*=7,5 Hz, 1H), 7,57 (d, *J*=2,6 Hz, 1H), 7,14 - 7,25 (m, 2H), 4,92 - 5,01 (m, 1H), 4,15 - 4,32 (m, 2H), 3,70 - 3,79 (m, 4H), 3,02 - 3,10 (m, 4H), 2,88 - 2,99 (m, 1H), 1,82 - 2,08 (m, 3H), 1,30 (d, *J*=6,1 Hz, 3H). EM (ESI): 435,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 144: (*S*)-7-Metil-5⁵-(piridina-4-ilo)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecapan-4-ona



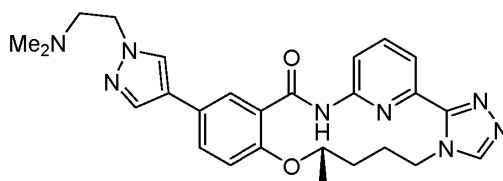
Una mezcla de (*S*)-5⁵-bromo-7-metil-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecapan-4-ona (90 mg, 0,21 mmol), ácido piridin-4-ilborónico (39 mg, 0,31 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (17 mg, 0,021 mmol) y K₂CO₃ (58 mg, 0,420 mmol) en dioxano/H₂O (3 ml, 10/1) se agitó bajo una atmósfera de N₂ a 90 °C durante 3 h. Pasado este tiempo la mezcla se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice mediante el uso de DCM/MeOH (100/1 a 10/1) como eluyente para dar el compuesto del título (70 mg, 78 %) como un sólido blanco. ^{RMN} ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,22 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,60 - 8,66 (m, 2H), 8,41 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 8,02 - 8,12 (m, 2H), 7,92 (dd, *J*=7,6, 14,4 Hz, 2H), 7,73 (d, *J*=6,4 Hz, 2H), 7,44 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 5,16 (s, 1H), 4,27 (d, *J*=7,2 Hz, 2H), 2,99 (s, 1H), 1,91 - 2,00 (m, 3H), 1,36 (d, *J*=6,4 Hz, 3H). EM (ESI): 427,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 145: (*R*)-7-Metil-5⁵-(piridina-4-ilo)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecapan-4-ona



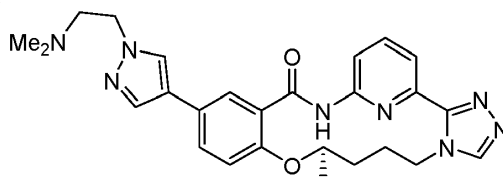
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Ejemplo 144 y mediante el uso de (*R*)-5-bromo-7-metil-14*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenocyclodecaphan-4-ona (100 mg, 0,23 mmol). El producto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice mediante el uso de DCM/MeOH (100/1 a 100/4) como eluyente para dar el compuesto del título (68 mg, 69 %) como un sólido amarillo. ^{RMN} ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,22 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,62 (d, *J*=6,0 Hz, 2H), 8,40 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 8,04 - 8,07 (m, 2H), 7,89 - 7,95 (m, 2H), 7,72 (d, *J*=6,4 Hz, 2H), 7,43 - 7,44 (m, 1H), 5,15 (d, *J*=6,0 Hz, 1H), 4,21 - 4,31 (m, 2H), 2,93 - 2,99 (m, 1H), 1,93 - 2,04 (m, 3H), 1,35 (t, *J*=6,0 Hz, 3H). EM (ESI): 427,0 [M + H]⁺.

Ejemplo 146: (*S*)-5⁵-(1-(2-(Dimetilamino)etilo)-1*H*-pirazol-4-il)-7-metil-14*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenocyclodecaphan-4-ona



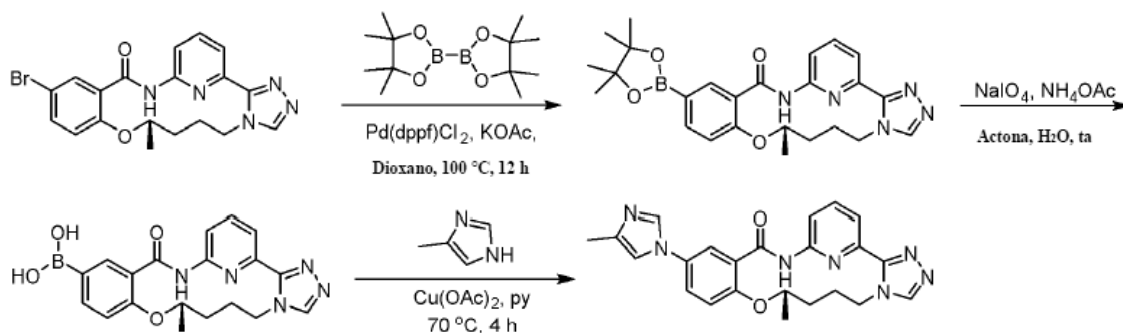
Una mezcla de (*S*)-5-bromo-7-metil-14*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenocyclodecaphan-4-ona (90 mg, 0,21 mmol) y *N,N*-dimetil-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il)etano-1-amina (84 mg, 0,31 mmol) en dioxano/H₂O (3 ml, 10/1) se trató con Pd(dppf)Cl₂ (17 mg, 0,021 mmol) y K₂CO₃ (58 mg, 0,42 mmol) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 3 h. Pasado este tiempo la mezcla se concentró y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice mediante el uso de DCM/MeOH (100/1 a 10/1) como eluyente para dar el compuesto del título (75 mg, 73 %) como un sólido blanco. ^{RMN} ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,31 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,17 (d, *J*=2,8 Hz, 1H), 8,04 - 8,09 (m, 1H), 7,93 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,87 - 7,90 (m, 2H), 7,77 (dd, *J*=2,8, 11,2 Hz, 1H), 7,28 (d, *J*=9,2 Hz, 1H), 5,06 (br s, 1H), 4,24 (br s, 4H), 2,96 (br s, 1H), 2,78 (br s, 2H), 2,25 (br s, 6H), 1,85 - 2,10 (m, 3H), 1,33 (d, *J*= 6,0 Hz, 3H). EM (ESI): 487,2 [M + H]⁺.

Ejemplo 147: (*R*)-5⁵-(1-(2-(Dimetilamino)etilo)-1*H*-pirazol-4-il)-7-metil-14*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenocyclodecaphan-4-ona

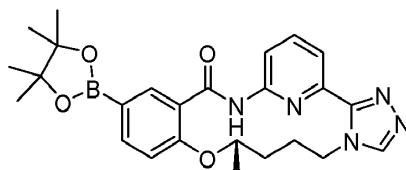


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Ejemplo 146 y mediante el uso de (*R*)-5-bromo-7-metil-14*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenocyclodecaphan-4-ona (100 mg, 0,23 mmol). El producto se purificó por HPLC (mediante el uso de una columna Ximate C18, 5 μm 150x25 mm y mediante el uso de agua (que contiene 10 mM NH₄HCO₃)/CH₃CN, del 37 % al 67 % como fase móvil a un régimen de flujo de 25 ml/min) para dar el producto deseado (47 mg, 48 %) como un sólido marrón. ^{RMN} ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,32 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,17 - 8,18 (m, 1H), 8,05 - 8,08 (m, 1H), 7,90 - 7,96 (m, 3H), 7,77 (dd, *J*= 8,0 Hz, 2,4 Hz, 1H), 7,28 (d, *J*= 8,8 Hz, 1H), 5,07 (br, 1H), 4,21 - 4,30 (m, 4H), 2,97 - 3,00 (m, 1H), 2,85 (br, 2H), 2,30 (s, 6H), 1,92 - 2,05 (m, 3H), 1,35 (d, *J*=6,0 Hz, 3H). EM (ESI): 487,2 [M + H]⁺.

Ejemplo 148: (*S*)-7-Metil-5⁵-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-14*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenocyclodecaphan-4-ona

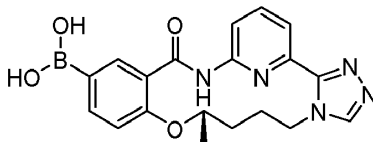


Etapa A. (S)-7-Metil-5⁵-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodecafan-4-ona



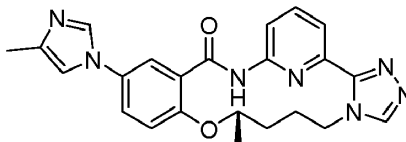
Una mezcla de (S)-5⁵-bromo-7-metil-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodecafan-4-ona (200 mg, 0,47 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (237 mg, 0,93 mmol), KOAc (92 mg, 0,93 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (34 mg, 0,05 mmol) en dioxano (5 ml) se desgasificó con N₂ y se agitó a 110 °C durante 12 h. Pasado este tiempo se eliminó el solvente y el residuo se extrajo con EtOAc (20 ml) y se lavó con agua (15 ml). La capa orgánica separada se secó con Na₂SO₄ (?) y se concentró para dar un producto bruto (200 mg), que se usó en el Etapa siguiente sin más purificación. EM (ESI): 476,0 [M + H]⁺.

Etapa B. (S)-(7-Metil-4-oxo-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodecafano-5⁵-il)ácido borónico



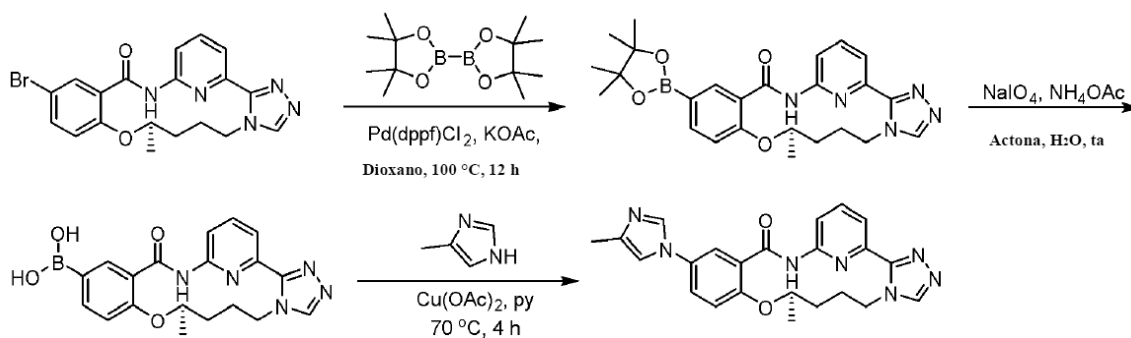
A una mezcla de (S)-7-metil-5⁵-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodecafan-4-ona (200 mg, 0,42 mmol) en acetona (3 ml) y agua (3 ml) se añadió NH₄OAc (81 mg, 1,05 mmol) y NaIO₄ (270 mg, 1,26 mmol) y la mezcla se agitó a 18 °C durante 12 h. Pasado este tiempo se añadió agua (10 ml) y se filtró la suspensión. El sólido se secó al vacío para dar el producto deseado (130 mg, 91 %) como un sólido marrón. EM (ESI): 394,1 [M + H]⁺.

Etapa C. (S)-7-Metil-5⁵-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodecafan-4-ona

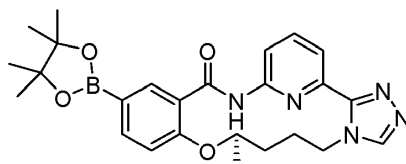


Una mezcla de (S)-(7-metil-4-oxo-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodecafano-5⁵-il)ácido borónico (160 mg, 0,41 mmol), 4-metil-1H-imidazol (67 mg, 0,81 mmol) y Cu(OAc)₂ (148 mg, 0,814 mmol) en piridina (3 ml) se agitó a 70 °C durante 5 h. Después de este tiempo, los volátiles se eliminaron a presión reducida para dar el producto crudo que se purificó por HPLC (mediante el uso de una columna Phenomenex Synergi C18, 4 μm 150x30 mm y mediante el uso de agua (que contiene 0,05 % HCl)/CH₃CN, del 14 % al 29 % como fase móvil a un régimen de flujo de 25 ml/min) para dar el compuesto del título (20 mg, 11 %) como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,19 (s, 1H), 9,68 (d, *J*=1,0 Hz, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,29 (d, *J*=3,0 Hz, 1H), 8,08 - 8,15 (m, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,93 - 8,01 (m, 3H), 7,56 (d, *J*=9,0 Hz, 1H), 5,11 - 5,23 (m, 1H), 4,26 - 4,45 (m, 2H), 2,88 - 3,05 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,92 - 2,14 (m, 3H), 1,36 (d, *J*=6,5 Hz, 3H). EM (ESI): 430,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 149: (R)-7-Metil-5⁵-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodecafan-4-ona

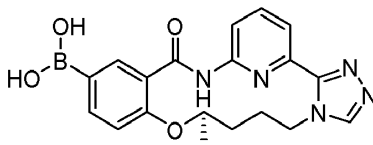


Etapa A. (R)-7-Metil-5⁵-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenocyclodecaphan-4-ona



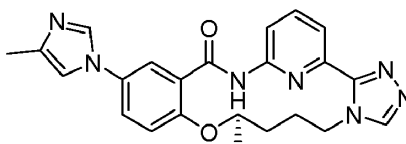
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Ejemplo 148, Etapa A y mediante el uso de (R)-5⁵-bromo-7-metil-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenocyclodecaphan-4-ona (200 mg, 0,47 mmol) para dar el deseado producto (332 mg, crudo) como un sólido negro. EM (ESI): 476,2 [M + H]⁺.

Etapa B. ácido (R)-(7-Metil-4-oxo-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenocyclodecaphan-5⁵-il)borónico



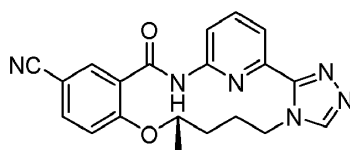
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Ejemplo 148, Etapa B y mediante el uso de (R)-7-metil-5⁵-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenocyclodecaphan-4-ona (322 mg, 0,7 mmol) para dar el deseado producto (340 mg, crudo) como un sólido gris. EM (ESI): 394,0 [M + H]⁺.

Etapa C. (R)-7-Metil-5⁵-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenocyclodecaphan-4-ona



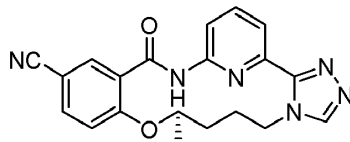
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Ejemplo 148, Etapa C y mediante el uso de (R)-(7-metil-4-oxo-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenocyclodecaphano-5⁵-ácido il)borónico (340 mg, 0,86 mmol). Purificación por SFC (mediante el uso de una columna AD de 250 mm × 30 mm × 10 μm y EtOH al 55 % (con hidróxido de amonio al 0,1 %) en CO₂ como fase móvil a un régimen de flujo de 80 ml/min) dio el producto que se purificó adicionalmente por HPLC (mediante el uso de una columna Ximate C18, 5 μm 150x25 mm y mediante el uso de agua (que contiene 10 mM de NH₄HCO₃)/CH₃CN, del 28 % al 58 % como fase móvil a un régimen de flujo de 25 ml/min) para dar el compuesto del título (4 mg, 1 %) como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,63 (s, 1H), 8,20 (d, J=2,8 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,00 - 8,02 (m, 2H), 7,89 - 7,94 (m, 1H), 7,70 (dd, J=3,2, 8,8 Hz, 1H), 7,36 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 5,08 - 5,17 (m, 1H), 4,29 - 4,39 (m, 2H), 3,10 - 3,22 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,08 - 2,23 (m, 2H), 1,95 - 2,07 (m, 1H), 1,48 (d, J=6,4 Hz, 3H). EM (ESI): 430,2 [M + H]⁺.

Ejemplo 150: (S)-7-Metil-4-oxo-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenocyclodecaphano-5⁵-carbonitrilo



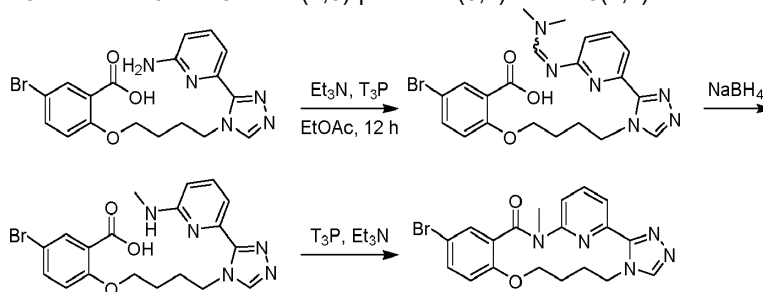
Una mezcla de (S)-5⁵-bromo-7-metil-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecafano-4-ona (100 mg, 0,23 mmol), cianuro de zinc (26 mg, 0,28 mmol), zinc (9 mg, 0,14 mmol), paladio₂(dba)₃ (21 mg, 0,023 mmol) y dppf (26 mg, 0,05 mmol) en DMA (5 ml) se agitó bajo una atmósfera de N₂ a 90 °C durante 12 h. Pasado este tiempo la mezcla se concentró y purificó por HPLC (mediante el uso de una columna Waters Xbridge Prep OBD C18, 5µm 150x30mm y mediante el uso de agua (que contiene 0,05 % NH₃·H₂O)/CH₃CN, del 24 % al 54 % como fase móvil a un régimen de flujo de 25 ml/min) para dar el compuesto del título (30 mg, 34 %) como un sólido blanco. ^{RMN} ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,00 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,34 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 8,03 - 8,14 (m, 2H), 7,86 - 7,99 (m, 2H), 7,50 (d, *J*=9,2 Hz, 1H), 5,19 (br s, 1H), 4,22 - 4,34 (m, 2H), 2,95 (s, 1H), 1,85 - 2,09 (m, 3H), 1,35 (d, *J*=6,0 Hz, 3H). EM (ESI): 375,0 [M + H]⁺.

Ejemplo 151: (R)-7-Metil-4-oxo-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecafano-5⁵-carbonitrilo

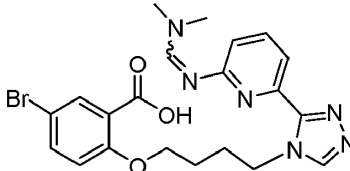


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Ejemplo 150 y mediante el uso de (R)-5⁵-bromo-7-metil-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecafano-4-ona (100 mg, 0,23 mmol). El producto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice mediante el uso de DCM/MeOH (1/0 a 20/1) para dar el producto deseado (45 mg, 51 %) como un sólido blanco. ^{RMN} ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,94 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,31 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 7,99 - 8,13 (m, 2H), 7,85 - 7,96 (m, 2H), 7,47 (d, *J*=9,2 Hz, 1H), 5,12 - 5,20 (m, 1H), 4,18 - 4,31 (m, 2H), 2,84 - 3,00 (br s, 1H), 1,85 - 2,03 (m, 3H), 1,32 (d, *J*=6,1 Hz, 3H). EM (ESI): 397,0 [M + Na]⁺.

Ejemplo 152: 5⁵-Bromo-3-metil-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecafano-4-ona

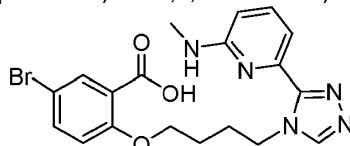


Etapas A. 5-Bromo-2-(4-(3-(6-(((dimetilamino)metileno)amino)piridin-2-il)-4H-1,2,4-triazol-4-il)butoxi)benzoico



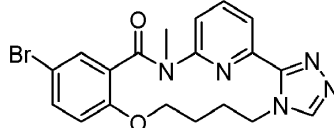
A una solución de ácido 2-(4-(3-(6-aminopiridin-2-il)-4H-1,2,4-triazol-4-il)butoxi)-5-bromobenzoico (100 mg, 0,23 mmol) en DMF (0,5 ml) se añadió dimetilformamida dimetil acetal (165 mg, 1,39 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 2 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y los sólidos se filtraron y secaron sobre la frita de filtro y bajo una corriente de aire. La mezcla bruta de regioisómeros (85 mg, 0,17 mmol) se usó sin más purificación en el siguiente Etapa.

Etapas B. 5-Bromo-2-(4-(3-(6-(metilamino)piridin-2-il)-4H-1,2,4-triazol-4-il)butoxi)ácido benzoico



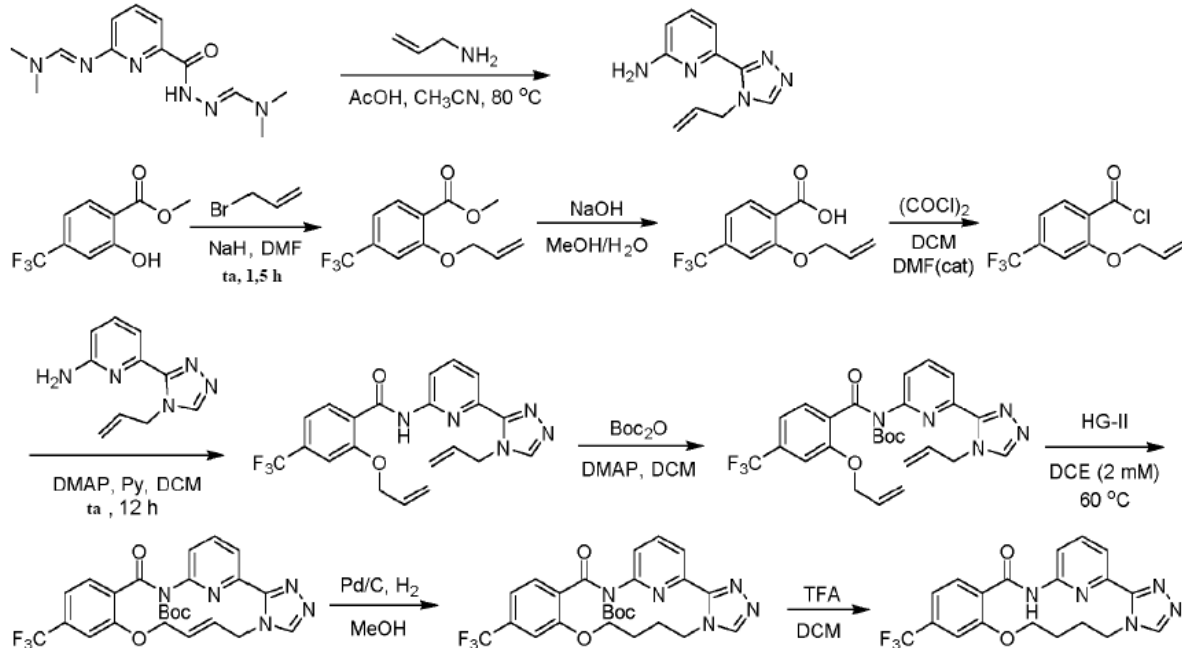
A una suspensión de 5-bromo-2-(4-(3-(6(((dimetilamino)metileno)amino)piridin-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)butoxi)benzoico (85 mg, 0,17 mmol) en THF (0,25 ml) y DMF (0,25 ml) se añadió borohidruro de sodio (20 mg, 0,52 mmol) y el resultante la mezcla se agitó durante 2 días a temperatura ambiente. Los volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (4 g SiO₂, MeOH en DCM 1-15 %) para dar el compuesto del título (22 mg, 29 %). ^{RMN} ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,40 - 8,62 (m, 1H), 8,07 (d, *J*=2,8 Hz, 1H), 7,52 (br d, *J*=2,8 Hz, 3H), 6,83 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 6,37 - 6,51 (m, 1H), 5,49 - 6,21 (m, 2H), 4,73 (br t, *J*=7,2 Hz, 2H), 4,10 (t, *J*=5,8 Hz, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,81 - 1,92 (m, 2H), 1,19 - 1,34 (m, 2H). EM (ESI): 446,1 [(*M* + *H*) (⁷⁹Br)]⁺.

Etapas C. 5⁵-Bromo-3-metil-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphan-4-ona

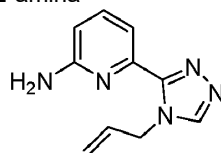


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Ejemplo 1, Etapa E y mediante el uso de 5-bromo-2-((4-(3-(6-aminopiridin-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)pentil)oxi)-5-ácido bromobenzoico (22 mg, 0,05 mmol) para dar el compuesto del título (2 mg, 10 %) como una película incolora. ^{RMN} ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,62 (s, 1H), 7,86 (br s, 1H), 7,76 (br d, *J*=6,5 Hz, 1H), 7,62 (d, *J*=2,3 Hz, 1H), 7,39 (dd, *J*=8,8, 2,3 Hz, 1H), 7,01 - 7,16 (m, 1H), 6,60 (br d, *J*=8,3 Hz, 1H), 4,56 - 5,03 (m, 2H), 3,97 - 4,51 (m, 2H), 3,53 (s, 3H), 2,09 - 2,47 (m, 1H), 1,80 - 2,02 (m, 2H), 1,43 - 1,76 (m, 1H). EM (ESI): 428,1 [(*M* + *H*) (⁷⁹Br)]⁺.

Ejemplo 153: 5⁴-(Trifluorometilo)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphan-4-ona

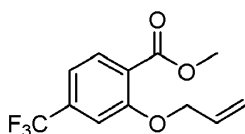


Etapas A. 6-(4-Alilo-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridina-2-amina



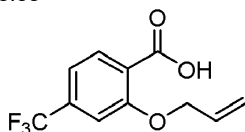
Una mezcla de (*E*)-*N*-(6-(2-((*m*)-(dimetilamino)metileno)hidrazina-1-carbonil)piridin-2-il)-*N,N*-dimetilformimidamida (40 g, 0,15 mmol) y alilamina (44,2 g) en AcOH (250 ml) y CH₃CN (250 ml) se agitó a 80 °C durante 17 h. Después de este tiempo, los volátiles se evaporaron para dar el producto crudo, que se suspendió en EtOAc (50 ml). La adición de una mezcla 1:1 de HCl/EtOAc (4 M, 50 ml) proporcionó un sólido que se filtró y se secó al vacío para obtener el producto deseado (20 g, 67 %) como un sólido amarillo.

Etapas B. 2-(aliloxi)-4-(trifluorometil)benzoato de metilo



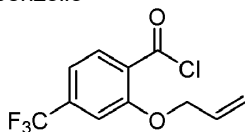
A una mezcla agitada de 2-hidroxi-4-(trifluorometil)benzoato de metilo (3,5 g, 15,9 mmol) en DMF (50 ml) se añadió NaH (1,5 g, 36,2 mmol, dispersión al 60 % en aceite). La mezcla se agitó a 30 °C durante 30 minutos, después de lo cual se añadió bromuro de alilo (3,5 g, 28,9 mmol) y la reacción se agitó a 30 °C durante otras 2 h. Después de este tiempo, la reacción se inactivó con H₂O (150 ml) y se extrajo con EtOAc (2 × 100 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (4 g, 100 %) como un aceite incoloro que se usó en el Etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapa C. 2-(Aliloxi)-4-ácido (trifluorometil)benzoico



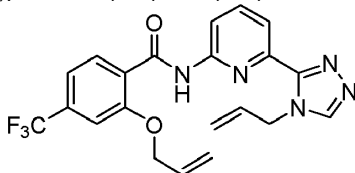
Una mezcla de 2-(aliloxi)-4-(trifluorometil)benzoato de metilo (4,0 g, 15,4 mmol) y NaOH (3,1 g, 77 mmol) en MeOH/H₂O (30 ml/5 ml) se agitó a 30 °C durante 17 h. Pasado este tiempo, los volátiles se eliminaron a presión reducida y el producto crudo se disolvió en H₂O (30 ml) y se extrajo con EtOAc (2 × 30 ml). El pH de la fase acuosa se ajustó a 2 con agua conc. ac. Solución de HCl sobre la cual se formó un precipitado. El sólido se recogió por filtración y se secó al vacío para dar el compuesto del título (3,3 g, 85 %) como un sólido blanco. EM (ESI): 246,9 [M+H]⁺.

Etapa D. 2-(Aliloxi)-4-cloruro de (trifluorometil)benzoilo



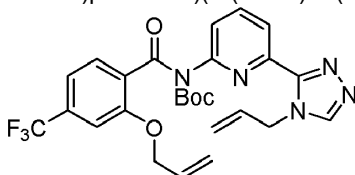
Se disolvió ácido 2-(aliloxi)-4-(trifluorometil)benzoico (2,0 g, 8 mmol) en DMF (0,5 ml) y DCM (50 ml). A la solución se le añadió gota a gota cloruro de oxalilo (4,9 g, 32 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 30 °C durante 1 hora y se evaporó hasta sequedad para dar el compuesto del título (2,1 g, 100 %) como una goma marrón que se usó en el Etapa siguiente sin más purificación.

Etapa E. N-(6-(4-Alilo-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-2-(aliloxi)-4-(trifluorometil)benzamida



Una mezcla de cloruro de 2-(aliloxi)-4-(trifluorometil)benzoilo (2,1 g, 8,0 mmol), 6-(4-alil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-amina (1,6 g, 8,0 mmol, Ejemplo 153, Etapa A), DMAP (126 mg, 1,6 mmol) y piridina (2,6 ml, 31,8 mmol) en DCM (25 ml) se agitó a 32 °C durante 1 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con DCM (2 × 50 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con éter de petróleo/EtOAc (50/1) a EtOAc, para dar el compuesto del título (0,7 g, 21 %) como una goma marrón que se usó en el siguiente Etapa sin más purificación.

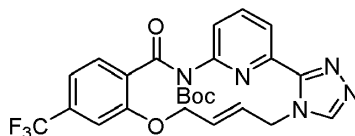
Etapa F. terc-butilo (6-(4-alilo-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)(2-(aliloxi)-4-(trifluorometil)benzoil)carbamato



Una mezcla de N-(6-(4-alilo-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-2-(aliloxi)-4-(trifluorometil)benzamida (1 g, 2,33 mmol), DMAP (0,28 g, 2,33 mmol) y Boc₂O (2,5 g, 11,7 mmol) en DCM (25 ml) se agitó a 32 °C durante 1 hora. Después de este tiempo, la reacción se detuvo con sat. ac. NH₄Cl (50 ml) y se extrajo con DCM (2 × 50 ml). La fase orgánica se

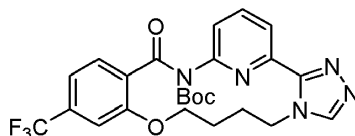
secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con éter de petróleo/EtOAc (50/1) a EtOAc para dar el compuesto del título (0,8 g, 67 %) como goma incolora.

5 Etapa G: *terc*-butilo (*mi*)-4-oxo-5⁴-(trifluorometilo)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphan-8-eno-3-carboxilato



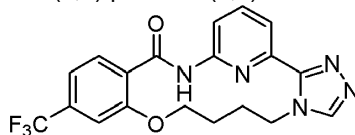
Una mezcla de *N*-(6-(4-*alilo*-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-2-(*aliloxi*)-4-(trifluorometil)benzamida (700 mg, 1,32 mmol) y catalizador de Hoveyda-Grubb de 2^{da} generación (83 mg, 0,13 mmol) en DCE (500 ml) se agitó bajo una atmósfera de N₂ a 80 °C durante 3 h. Pasado este tiempo se eliminó el solvente a presión reducida y el residuo crudo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc para dar el compuesto del título (330 mg, 41 %) como un sólido blanco que se usó en el siguiente Etapa sin más. purificación.

20 Etapa H: *terc*-butilo 4-oxo-5⁴-(trifluorometilo)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphano-3-carboxilato



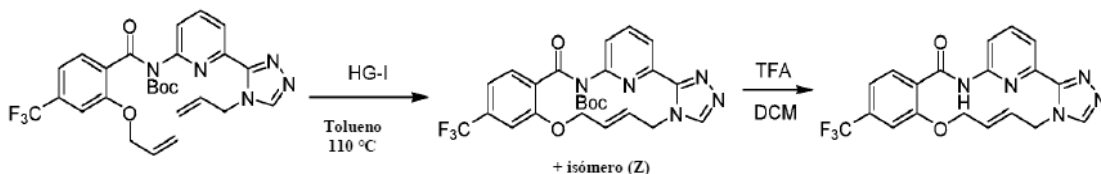
A una mezcla de *terc*-butilo (*E*)-4-oxo-5⁴-(trifluorometilo)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphan-8-eno-3-carboxilato (320 mg, 0,64 mmol) en MeOH (15 ml) se añadió Pd (300 mg, 10 % en C) y la mezcla se agitó bajo atmósfera de H₂ a 30 °C durante 1,5 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (300 mg) como una goma incolora que se usó en la etapa siguiente sin más purificación.

Etapa I: 5⁴-(Trifluorometilo)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphan-4-ona

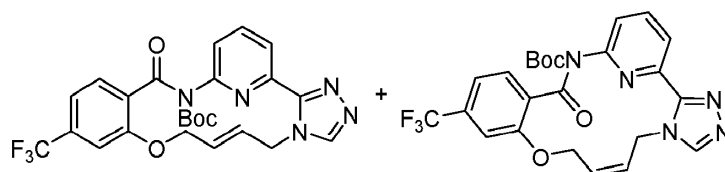


A una mezcla de *terc*-butilo 4-oxo-5⁴-(trifluorometilo)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphano-3-carboxilato (300 mg, 0,6 mmol) en DCM (2 ml) se añadió TFA (2 ml) y se continuó en agitación a 30 °C durante 1 h. Pasado este tiempo se eliminó el solvente a presión reducida y se purificó el producto por HPLC (mediante el uso de una columna Phenomenex Gemini C18 21.2x250 mm x 5µm y agua (que contiene 0,05 % HCl) y CH₃CN, del 45 % al 65 %, como fase móvil a un régimen de flujo de 25 ml/min) para dar el compuesto del título (92 mg, 56 %) como un sólido blanco. ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,08 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,13-8,09 (m, 2H), 7,92-7,89 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,52-7,50 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 4,42-4,45 (m, 2H), 4,30-4,34 (m, 2H), 2,45-2,47 (m, 2H), 1,95-1,97 (m, 2H). EM (ESI): 404,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 154: (*E*)-5⁴-(Trifluorometilo)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphan-8-en-4-ona

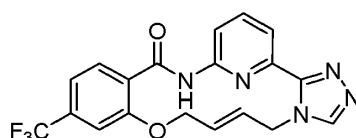


Etapa A: *terc*-Butilo (*E*)-4-oxo-5⁴-(trifluorometilo)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphan-8-eno-3-carboxilato y *terc*-butilo (*Z*)-4-oxo-5⁴-(trifluorometilo)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphan-8-eno-3-carboxilato



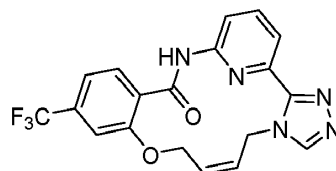
Una mezcla de *tert*-butilo (6-(4-allyloxy-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)(2-(aliloxi)-4-(trifluorometil)benzoil)carbamato (2 g, 3,8 mmol, Ejemplo 153, Etapa F) y catalizador de Hoveyda-Grubb de 1^{ra} generación (0,45 g, 0,76 mmol) en tolueno (2,0 L) se agitó bajo una atmósfera de N₂ a 110 °C durante 17 h. Transcurrido este tiempo se evaporó el solvente y se purificó el producto bruto por cromatografía en columna sobre sílice, mediante el uso de como eluyente éter de petróleo/EtOAc = 1/1 a 0/1, para dar por orden de elución: *tert*-butilo (*E*)-4-oxo-5⁴-(trifluorometilo)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenocyclodecaphan-8-eno-3-carboxilato (700 mg) y *tert*-butilo (*Z*)-4-oxo-5⁴-(trifluorometilo)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenocyclodecaphan-8-eno-3-carboxilato (500 mg). Cada producto se purificó adicionalmente por HPLC (mediante el uso de una columna Phenomenex Synergi C18, 4 µm 250x21,2 mm y mediante el uso de agua (que contiene 0,225 % de HCOOH)/CH₃CN, del 38 % al 58 % como fase móvil a un régimen de flujo de 25 ml/min) para proporcionar *tert*-butilo (*E*)-4-oxo-5⁴-(trifluorometilo)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenocyclodecaphan-8-eno-3-carboxilato (145 mg, 9 %) y *tert*-butilo (*Z*)-4-oxo-5⁴-(trifluorometilo)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenocyclodecaphan-8-eno-3-carboxilato (250 mg, 13 %) como sólidos blancos. EM (ESI): 502,3 [M + H]⁺

Etapa B: (*E*)-5⁴-(Trifluorometilo)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenocyclodecaphan-8-en-4-ona



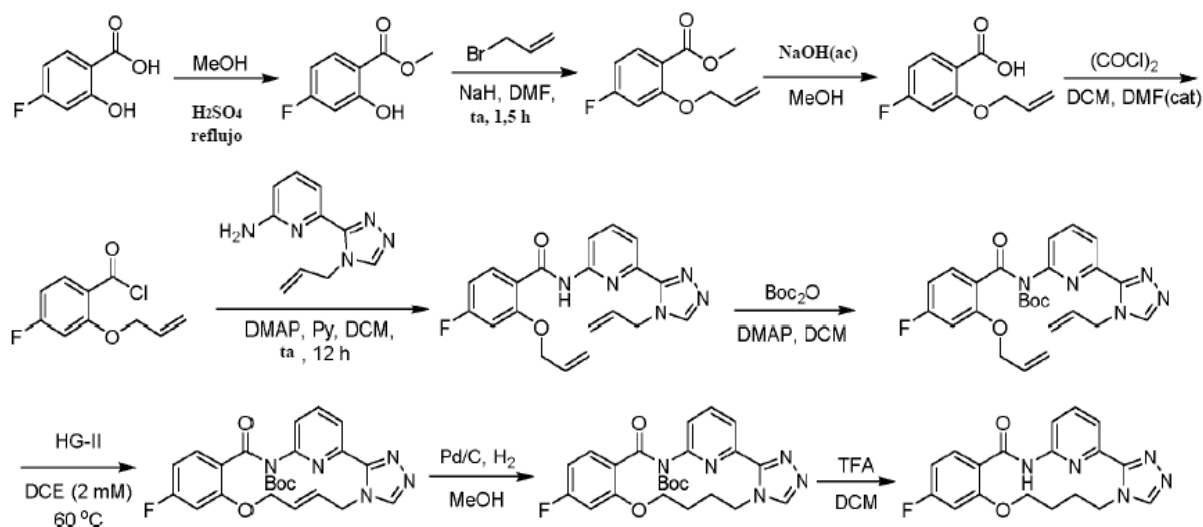
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 153, Etapa I y mediante el uso de *tert*-butilo (*E*)-4-oxo-5⁴-(trifluorometilo)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenocyclodecaphan-8-eno-3-carboxilato (145 mg, 0,29 mmol) para dar el producto deseado (98 mg, 85 %) como un sólido blanco. ^{RMN} ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,87 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,99 - 8,03 (m, 2H), 7,91 - 7,92 (m, 1H), 7,77 - 7,79 (m, 2H), 7,51 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 6,22 - 6,28 (m, 1H), 6,06 - 6,09 (m, 1H), 4,92 - 4,95 (m, 4H). EM (ESI): 402,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 155: (*Z*)-5⁴-(Trifluorometilo)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenocyclodecaphan-8-en-4-ona

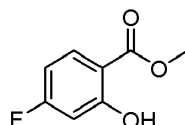


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 153, Etapa I y mediante el uso de *tert*-butilo (*Z*)-4-oxo-5⁴-(trifluorometilo)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenocyclodecaphan-8-eno-3-carboxilato (150 mg, 0,3 mmol). El producto se purificó por HPLC (mediante el uso de una columna Phenomenex Synergi C18, 4 µm 150x30 mm y mediante el uso de agua (que contiene 0,225 % HCOOH)/CH₃CN, del 39 % al 59 % como fase móvil a un régimen de flujo de 25 ml/min) para dar el compuesto del título (80 mg, 67 %) como un sólido blanco. ^{RMN} ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,54 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,04 (t, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,83 - 7,92 (m, 4H), 7,56 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 5,74 - 5,80 (m, 1H), 5,49 - 5,52 (m, 3H), 5,05 (d, *J*=7,6 Hz, 2H). EM (ESI): 402,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 156: 5⁴-Fluoro-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenocyclodecaphan-4-ona

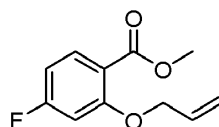


Etapla A: 4-fluoro-2-hidroxibenzoato de metilo



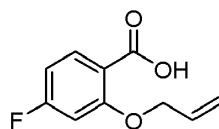
Una solución de ácido 4-fluoro-2-hidroxibenzoico (5,0 g, 32 mmol) y H_2SO_4 (4 ml) en MeOH (26 ml) se agitó a 80 °C durante 12 h. Pasado este tiempo la mezcla se concentró a presión reducida y se añadió agua (10 ml). El pH se ajustó a 8 mediante la adición de una solución acuosa de NaOH (6 N) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (150 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (4,6 g, 87 %) como un aceite amarillo.

Etapla B: 2-(aliloxi)-4-fluorobenzoato de metilo



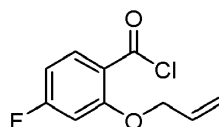
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 153, Etapa B y mediante el uso de 4-fluoro-2-hidroxibenzoato de metilo (4,6 g, 27,0 mmol) para dar el producto (5,0 g, 88 %) como un sólido blanco.

Etapla C: 2-(Aliloxi)-4-ácido fluorobenzoico



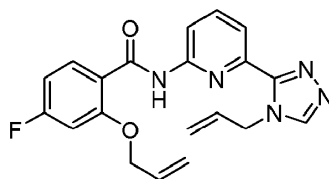
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 153, Etapa C y mediante el uso de 2-(aliloxi)-4-fluorobenzoato de metilo (5,0 g, 23,8 mmol) para dar el producto (4,6 g, 99 %) como un sólido amarillo.

Etapla D: 2-(Aliloxi)-4-cloruro de fluorobenzoilo



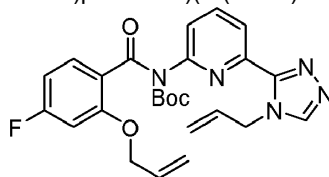
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 153, Etapa D y mediante el uso de ácido 2-(aliloxi)-4-fluorobenzoico (4,6 g, 23,45 mmol) para dar el producto (5,03 g, 100 %) como un aceite amarillo.

Etapla E: *N*-(6-(4-Alilo-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-2-(aliloxi)-4-fluorobenzamida



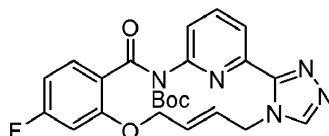
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 153, Etapa E y mediante el uso de cloruro de 2-(aliloxi)-4-fluorobenzoilo (4,16 g, 19,4 mmol) y 6-(4-alil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-amina (3,0 g, 14,9 mmol, Ejemplo 155, Etapa A) para dar el compuesto del título (1,8 g, 32 %) como un sólido amarillo.

Etapa F: *tert*-Butilo (6-(4-alilo-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)(2-(aliloxi)-4-fluorobenzoil)carbamato



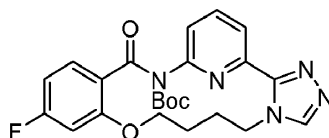
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 153, Etapa F y mediante el uso de (1,8 g, 4,74 mmol) para dar el compuesto del título (1,8 g, 79 %) como un sólido pardo. EM (ESI): 480,2 [M + H]⁺.

Etapa G: *tert*-butilo (6-(4-alilo-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)(2-(aliloxi)-4-fluorobenzoil)carbamato (1,8 g, 3,75 mmol) para dar el compuesto del título (600 mg, 35 %) como un sólido marrón. EM (ESI): 452,2 [M + H]⁺.



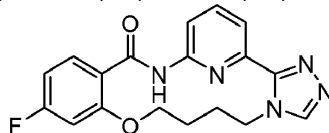
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 153, Etapa G y mediante el uso de *tert*-butilo (6-(4-alilo-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)(2-(aliloxi)-4-fluorobenzoil)carbamato (1,8 g, 3,75 mmol) para dar el compuesto del título (600 mg, 35 %) como un sólido marrón. EM (ESI): 452,2 [M + H]⁺.

Etapa H: *tert*-Butilo 5⁴-fluoro-4-oxo-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecafano-3-carboxilato



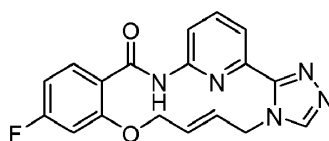
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 153, Etapa H y mediante el uso de *tert*-Butilo (5⁴-fluoro-4-oxo-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecafano-3-carboxilato (400 mg, 0,89 mmol) a dar el compuesto del título (400 mg, 75 %) como un aceite marrón. EM (ESI): 454,2 [M + H]⁺.

Etapa I: 5⁴-Fluoro-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecafano-4-ona



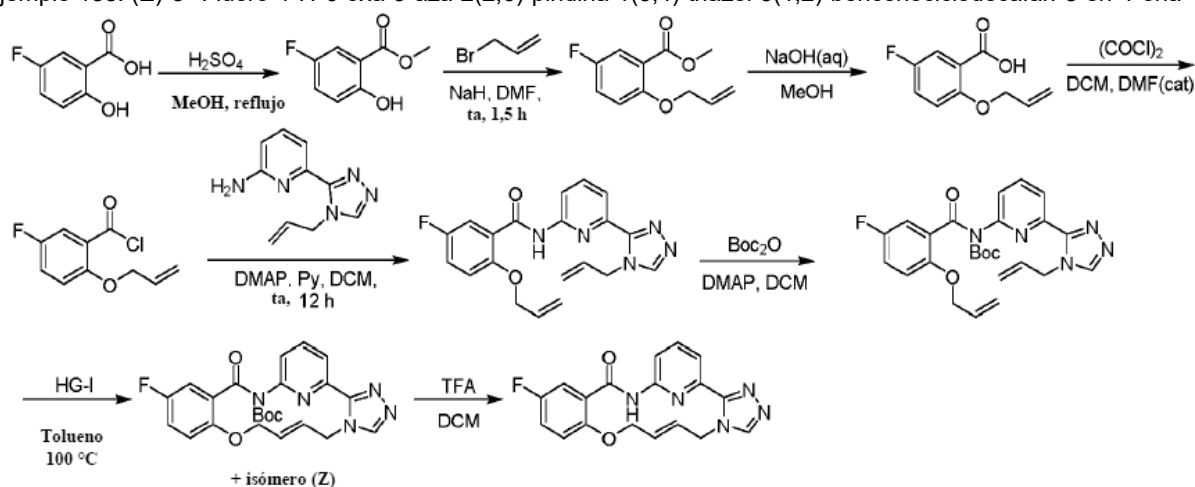
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 153, Etapa I y mediante el uso de *tert*-butilo 5⁴-fluoro-4-oxo-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecafano-3-carboxilato (400 mg, 0,89 mmol) para dar el título compuesto (100 mg, 32 %) como un sólido blanco. ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,06 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,00 - 8,05 (m, 2H), 7,84 - 7,89 (m, 2H), 7,20 (dd, *J*=10,8, 1H), 6,98 (dt, *J*=9,2 Hz, 1H), 4,24 - 4,32 (m, 4H), 2,41 - 2,43 (m, 2H), 1,92 - 1,93 (m, 2H). EM (ESI): 354,3 [M + H]⁺.

Ejemplo 157: (5⁴-Fluoro-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecafano-8-en-4-ona

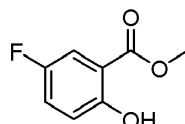


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 153, Etapa I y mediante el uso de *tert*-butilo (*E*)-5⁴-fluoro-4-oxo-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecáfano-8-eno-3-carboxilato para dar el compuesto del título después de la purificación por HPLC (mediante el uso de una columna Phenomenex Synergi C18, 4 µm 150x30 mm y mediante el uso de agua (que contiene 0,05 % HCl)/CH₃CN, del 29 % al 49 % como fase móvil a un régimen de flujo de 25 ml/min). El producto (70 mg, 56 %) se aisló como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,05 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 7,94 - 8,03 (m, 3H), 7,79 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,38 (dd, *J*=2,3, 10,8 Hz, 1H), 7,00 - 7,12 (m, 1H), 6,35 - 6,39 (m, 1H), 6,06 - 6,09 (m, 1H), 4,96 - 5,00 (m, 2H), 4,91 - 4,93 (m, 2H). EM (ESI): 352,3 [M + H]⁺.

Ejemplo 158: (*E*)-5⁵-Fluoro-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecáfano-8-en-4-ona

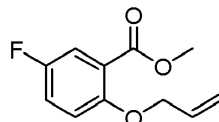


Etapa A: 5-fluoro-2-hidroxibenzoato de metilo



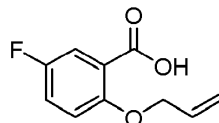
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 156, Etapa A y mediante el uso de ácido 5-fluoro-2-hidroxibenzoico (7 g, 44,8 mmol) para dar el compuesto del título (5,5 g, 72 %) como un aceite pardo.

Etapa B: 2-(aliloxi)-5-fluorobenzoato de metilo



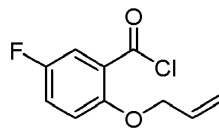
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 153, Etapa B y mediante el uso de 5-fluoro-2-hidroxibenzoato de metilo (5,5 g, 32,3 mmol) para dar el compuesto del título 4 (3,1 g, 46 %) como una goma parda. EM (ESI): 211,0 [M + H]⁺.

Etapa C: 2-(Aliloxi)-5-ácido fluorobenzoico



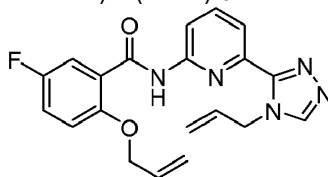
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 153, Etapa C y mediante el uso de 2-(aliloxi)-5-fluorobenzoato de metilo (5,5 g, 26,2 mmol) para dar el compuesto del título (4,5 g, 88 %) como un compuesto blanco sólido.

Etapa D: 2-(Aliloxi)-5-cloruro de fluorobenzoilo



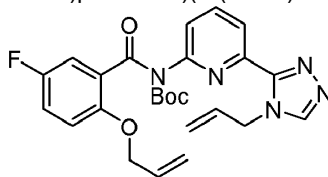
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 153, Etapa D y mediante el uso de ácido 2-(aliloxi)-5-fluorobenzoico (2,5 g, 12,74 mmol) para dar el compuesto del título (2,74 g, 100 %) como una goma marrón.

Etapa E: *N*-(6-(4-Alilo-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-2-(aliloxi)-5-fluorobenzamida



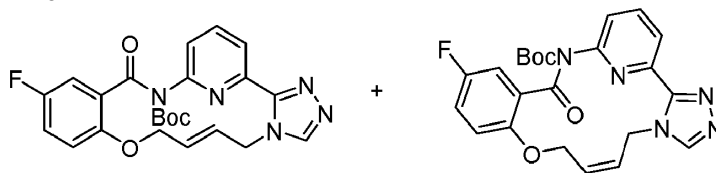
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 153, Etapa E y mediante el uso de cloruro de 2-(aliloxi)-5-fluorobenzoilo (2,74 g, 12,77 mmol) y 6-(4-alil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-amina (2,83 g, 14,04 mmol, Ejemplo 153, Etapa A) para dar el compuesto del título (2,3 g, 47 %) como un sólido pardo. EM (ESI): 379,9 [M + H]⁺.

Etapa F: *tert*-butilo (6-(4-alilo-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)(2-(aliloxi)-5-fluorobenzoil)carbamato



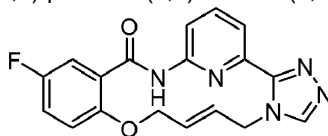
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 153, Etapa F y mediante el uso de *N*-(6-(4-alilo-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-2-(aliloxi)-5-fluorobenzamida (2,3 g, 6,1 mmol) para dar el compuesto del título (2,1 g, 72 %) como un sólido blanco. EM (ESI): 480,6 [M + H]⁺.

Etapa G: *tert*-butilo (*mi*)-5⁵-fluoro-4-oxo-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecafano-8-eno-3-carboxilato y *tert*-butilo (*Z*)-5⁵-fluoro-4-oxo-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecafano-8-eno-3-carboxilato



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 154, Etapa A y mediante el uso de *tert*-butilo (6-(4-alilo-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)(2-(aliloxi)-5-fluorobenzoil)carbamato (2 g, 4,17 mmol). El producto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (éter de petróleo/EtOAc = 10/1 a 0/1) para dar los compuestos del título como una mezcla de isómeros que se purificó más por HPLC (mediante el uso de un Phenomenex Synergi C18, 4 μm 250x21,2 mm de columna y mediante el uso de agua (que contiene 0,225 % HCOOH)/CH₃CN, del 34 % al 54 % como fase móvil a un régimen de flujo de 25 ml/min) para dar en orden de elución: *tert*-butilo (*Z*)-5⁵-fluoro-4-oxo-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecafano-8-eno-3-carboxilato (150 mg, 8 %) y *tert*-butilo (*E*)-5⁵-fluoro-4-oxo-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecafano-8-eno-3-carboxilato (180 mg, 9 %). EM (ESI): 474,3 [M + Na]⁺.

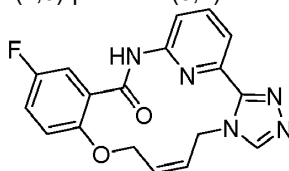
Etapa H: (*E*)-5⁵-Fluoro-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecafano-8-en-4-ona



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 153, Etapa I y mediante el uso de *tert*-butilo (*E*)-5⁵-fluoro-4-oxo-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecafano-8-

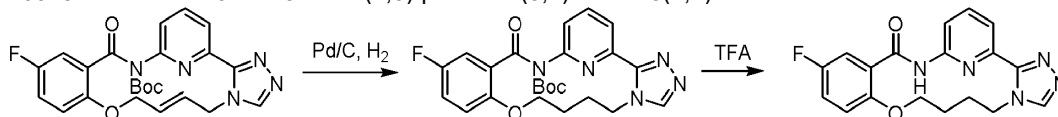
eno-3-carboxilato (180 mg, 0,4 mmol) para dar el compuesto del título (135 mg, 96 %) como un sólido blanco. $^{\text{RMN}} \text{H}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11,17 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,97 - 8,04 (m, 1H), 7,93 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J=7,2$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,40 - 7,49 (m, 2H), 6,29 (td, $J=5,2, 15,7$ Hz, 1H), 5,98 - 6,12 (m, 1H), 4,86 - 4,95 (m, 4H). EM (ESI): 352,2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 159: (Z)-5⁵-Fluoro-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecafano-8-en-4-ona

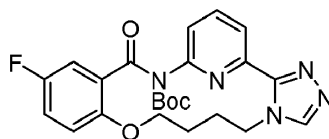


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 153, Etapa I y mediante el uso de *tert*-butilo (Z)-5⁵-fluoro-4-oxo-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecafano-8-eno-3-carboxilato (300 mg, 0,66 mmol). El producto se purificó por HPLC (mediante el uso de una columna Phenomenex Synergi C18, 4 μm 150x30 mm y mediante el uso de agua (que contiene HCl al 0,05 %)/ CH_3CN , del 36 % al 46 % como fase móvil a un régimen de flujo de 25 ml/min) para dar el compuesto del título (90 mg, 38 %) como un sólido blanco. $^{\text{RMN}} \text{H}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10,73 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 7,99 - 8,07 (m, 1H), 7,85 (dd, $J=7,9, 15,3$ Hz, 2H), 7,52 - 7,59 (m, 2H), 7,44 (dt, $J=3,5, 8,6$ Hz, 1H), 5,76 - 5,84 (m, 1H), 5,52 - 5,60 (m, 1H), 5,37 (br d, $J=4,8$ Hz, 2H), 4,93 (d, $J=7,5$ Hz, 2H). EM (ESI): 352,3 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 160: 5⁵-Fluoro-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecafano-4-ona

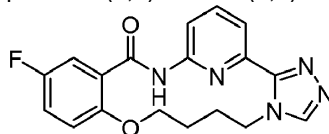


Etapa A: *tert*-Butilo 5⁵-fluoro-4-oxo-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecafano-3-carboxilato



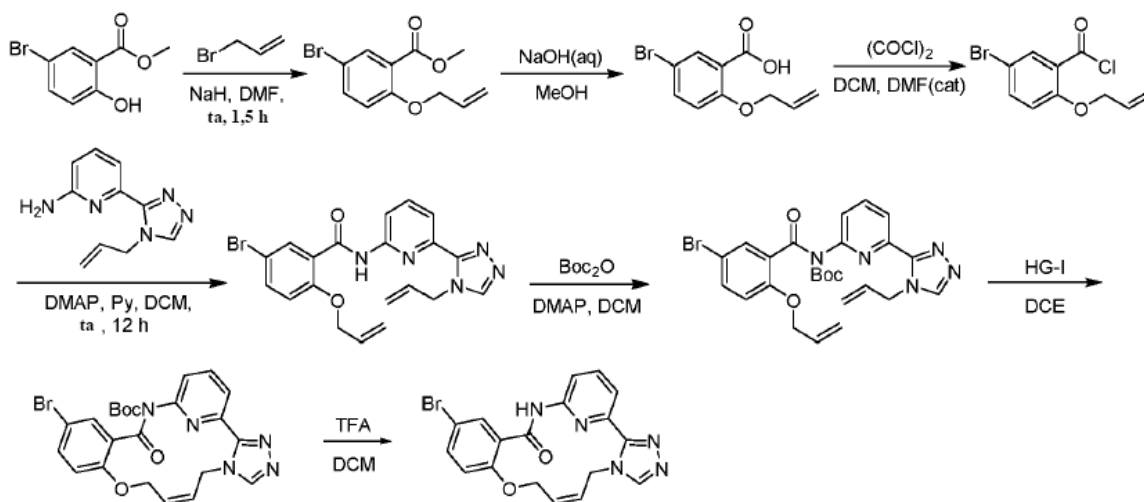
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 153, Etapa H y mediante el uso de *tert*-butilo (E)-5⁵-fluoro-4-oxo-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecafano-8-eno-3-carboxilato (300 mg, 0,66 mmol) dar el compuesto del título (301 mg, 90 % crudo) como un sólido pardo. EM (ESI): 454,2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Etapa B: 5⁵-Fluoro-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecafano-4-ona

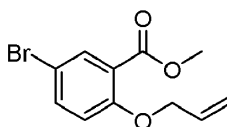


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 153, Etapa I y mediante el uso de *tert*-butilo 5⁵-fluoro-4-oxo-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecafano-3-carboxilato (300 mg, 0,66 mmol). El producto se purificó por HPLC (mediante el uso de una columna Phenomenex Synergi C18, 4 μm 150x30 mm y mediante el uso de agua (que contiene HCl al 0,05 %)/ CH_3CN , del 36 % al 46 % como fase móvil a un régimen de flujo de 25 ml/min) para dar el compuesto del título (60 mg, 28,5 %) como un sólido blanco. $^{\text{RMN}} \text{H}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11,33 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,03 - 8,16 (m, 1H), 7,86 - 7,94 (m, 2H), 7,73 (dd, $J=3,5, 9,2$ Hz, 1H), 7,46 - 7,54 (m, 1H), 7,37 (dd, $J=4,4, 9,2$ Hz, 1H), 4,25 - 4,39 (m, 4H), 2,41 - 2,46 (m, 2H), 1,93 - 2,03 (m, 2H). EM (ESI): 354,3 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 161: (Z)-5⁵-Bromo-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecafano-8-en-4-ona

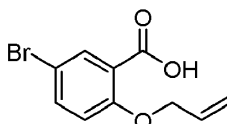


Etapa A: 2-(aliloxi)-5-bromobenzoato de metilo



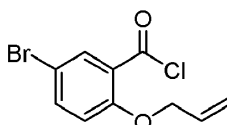
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 153, Etapa B y mediante el uso de 5-bromo-2-hidroxibenzoato de metilo (500 mg, 2,2 mmol) en DMF (16 ml) para dar el producto deseado (480 mg) como una goma incolora.

Etapa B: 2-(Aliloxi)-5-ácido bromobenzoico



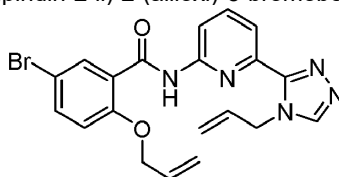
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 153, Etapa C y mediante el uso de 2-(aliloxi)-5-bromobenzoato de metilo (480 mg, 1,77 mmol) para dar el producto deseado (400 mg, 88 %) como un sólido blanco.

Etapa C: 2-(Aliloxi)-5-cloruro de bromobenzoilo



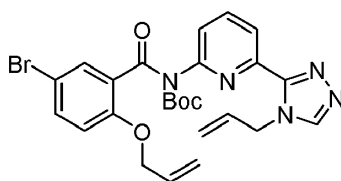
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 153, Etapa D y mediante el uso de ácido 2-(aliloxi)-5-bromobenzoico (0,2 g, 0,78 mmol) para dar el producto deseado (0,34 mg, 100 % crudo) como un aceite marrón.

Etapa D: *N*-(6-(4-Alilo-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-2-(aliloxi)-5-bromobenzamida



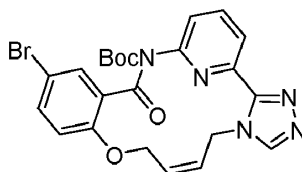
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 153, Etapa E y mediante el uso de cloruro de 2-(aliloxy)-5-bromobenzilo (0,34 g, 1,2 mmol) y 6-(4-alil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-amina (157 mg, 0,78 mmol, Ejemplo 153, Etapa A) para dar el producto deseado (120 mg, 35 %) como una goma incolora. EM (ESI): 442,1 [(M + H) (⁸¹Br)]⁺.

Etapa E: terc-butilo (6-(4-alilo-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)(2-(aliloxi)-5-bromobenzoil)carbamato



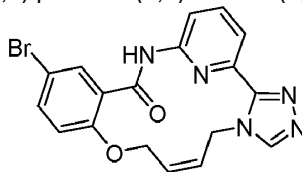
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 153, Etapa F y mediante el uso de *N*-(6-(4-alilo-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-2-(aliloxi)-5-bromobenzamida (120 mg, 0,27 mmol) para dar el producto deseado (100 mg, 68 %) como una goma incolora. EM (ESI): 562,1 [(M + Na) (⁷⁹Br)]⁺.

Etapa F: *tert*-butilo (Z)-5⁵-bromo-4-oxo-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenocyclodecafan-8-eno-3-carboxilato



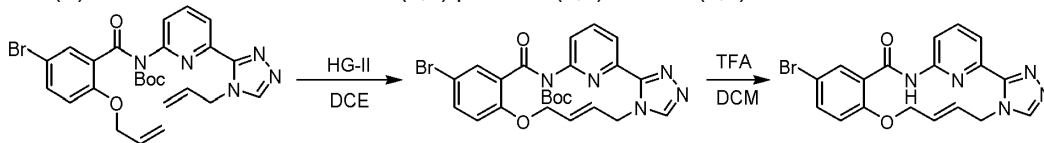
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 154, Etapa A y mediante el uso de *tert*-butilo (6-(4-alilo-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)(2-(aliloxi)-5-bromobenzoil)carbamato (60 mg, 0,11 mmol) para dar el producto deseado (30 mg, 54 %) como un sólido blanco. EM (ESI): 536,1 [(M + Na) (⁸¹Br)]⁺.

Etapa G: (Z)-5⁵-Bromo-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenocyclodecafan-8-en-4-ona

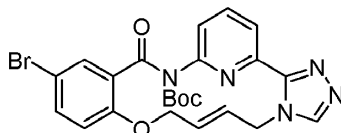


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 153, Etapa I y mediante el uso de *tert*-butilo (Z)-5⁵-bromo-4-oxo-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenocyclodecafan-8-eno-3-carboxilato (30 mg, 0,059 mmol). El producto se purificó por TLC preparativa (EtOAc) para dar el producto deseado (10 mg, 41 %) como un sólido blanco. ^{RMN} ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,61 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,02 (t, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,45 - 7,88 (m, 4H), 7,50 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 5,75 - 5,80 (m, 1H), 5,51 - 5,56 (m, 1H), 5,40 (d, *J*=5,6 Hz, 2H), 4,94 (d, *J*=7,6 Hz, 2H). EM (ESI): 414,0 [(M + H) (⁸¹Br)]⁺.

Ejemplo 162: (E)-5⁵-Bromo-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenocyclodecafan-8-en-4-ona

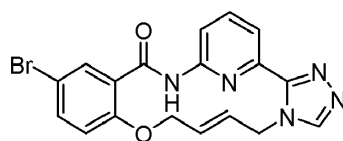


Etapa A: *tert*-butilo (E)-5⁵-bromo-4-oxo-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenocyclodecafan-8-eno-3-carboxilato



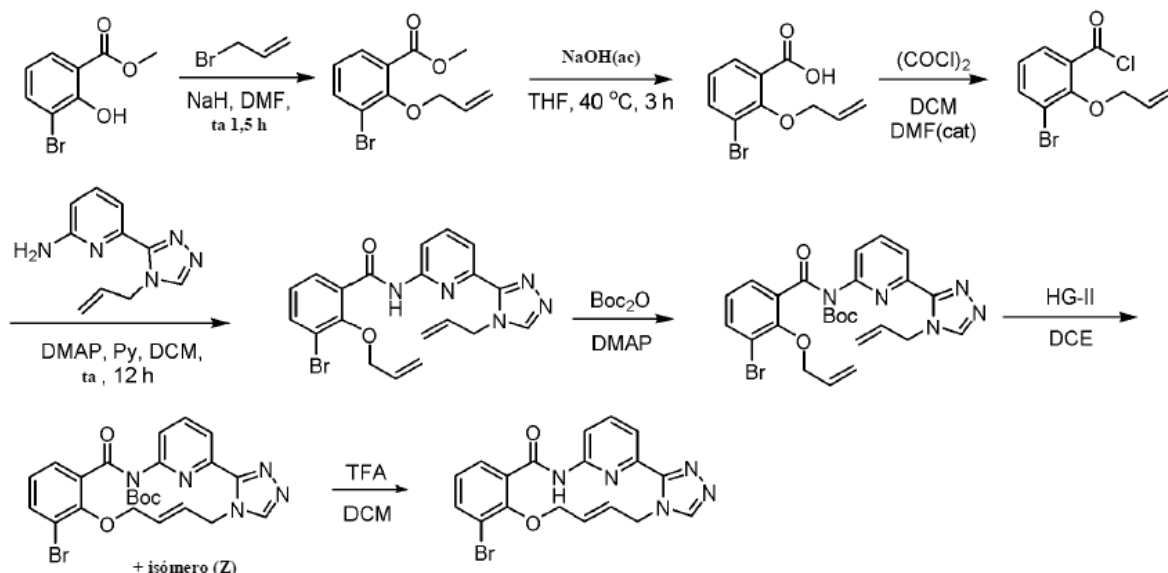
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 153, Etapa G y mediante el uso de *tert*-butilo (6-(4-alilo-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)(2-(aliloxi)-5-bromobenzoil)carbamato (1 g, 1,85 mmol) para dar *tert*-butilo (Z)-5⁵-bromo-4-oxo-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenocyclodecafan-8-eno-3-carboxilato (569 mg, 59 %) como producto principal y el isómero *trans* deseado (200 mg, 21 %) como un sólido pardo. EM (ESI): 512,1 [(M + H) (⁷⁹Br)]⁺.

Etapa B: (E)-5⁵-Bromo-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenocyclodecafan-8-en-4-ona

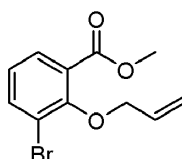


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 153, Etapa I y mediante el uso de *tert*-butilo (*E*)-5^b-bromo-4-oxo-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenocyclodecaphan-8-eno-3-carboxilato (20 mg, 0,039 mmol). El producto se purificó por SFC (mediante el uso de una columna Chiralpak AD de 3 μ m, 4,6 x 50 mm y mediante el uso de CO₂ y MeOH (que contiene 0,05 % Et₂NH) como fase móvil (contener 5 % de MeOH durante 0,2 min, luego de 5 % a 40 % de MeOH en 1,4 min y contener 40 % de MeOH durante 1,05 min y luego 5 % de MeOH durante 0,35 min) a un régimen de flujo de 4 ml/min y a una temperatura de columna de 40 °C) para dar el producto deseado (5 mg, 37 %) como un sólido blanco. ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,03 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,99 - 8,01 (m, 2H), 7,92 - 7,98 (m, 1H), 7,74 - 7,78 (m, 2H), 7,38 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 6,25 - 6,30 (m, 1H), 6,03 - 6,07 (m, 1H), 4,95 (d, *J*=4,8 Hz, 2H), 4,86 (d, *J*=7,6 Hz, 2H). EM (ESI): 412,0 [(H + H) (⁷⁹Br)]⁺.

Ejemplo 163: (*E*)-5^b-Bromo-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenocyclodecaphan-8-en-4-ona

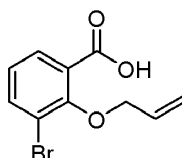


Etapa A: 2-(aliloxi)-3-bromobenzoato de metilo



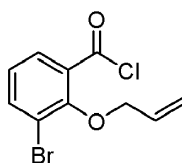
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 153, Etapa B y mediante el uso de 3-bromo-2-hidroxibenzoato de metilo (17 g, 73,6 mmol) para dar el producto deseado (19 g, 95 %) como un aceite marrón.

Etapa B: 2-(Aliloxi)-3-ácido bromobenzoico



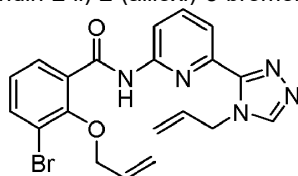
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 153, Etapa C y mediante el uso de 2-(aliloxi)-3-bromobenzoato de metilo (19 g, 70,1 mmol) para dar el producto deseado (17 g, 94 %) como un sólido marrón.

Etapa C: 2-(Aliloxi)-3-cloruro de bromobenzoilo



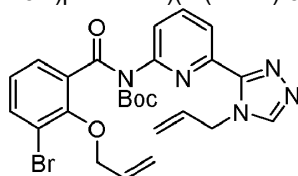
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 153, Etapa D y mediante el uso de ácido 2-(aliloxi)-3-bromobenzoico (5 g, 19,4 mmol) para dar el compuesto del título (5,36 g, 100 %) como goma marrón.

Etapa D: *N*-(6-(4-Alilo-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-2-(aliloxi)-3-bromobenzamida



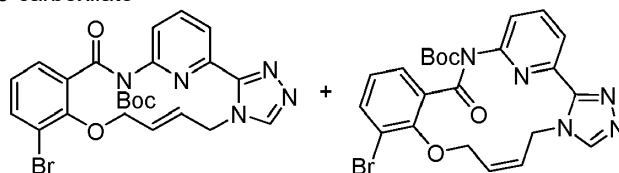
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 153, Etapa E y mediante el uso de cloruro de 2-(aliloxi)-3-bromobenzoilo (5,36 g, 19,4 mmol) y 6-(4-alil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-amina (3,91 g, 19,4 mmol, Ejemplo 155, Etapa A) para dar el producto deseado (7 g, 50 %) como una goma marrón. EM (ESI): 440,0 [(MH + H) (⁷⁹Br)]⁺.

Etapa E: *tert*-butilo (6-(4-alilo-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)(2-(aliloxi)-3-bromobenzoil)carbamato



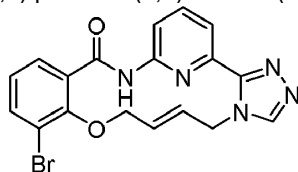
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 153, Etapa F y mediante el uso de *N*-(6-(4-alilo-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-2-(aliloxi)-3-bromobenzamida (6,0 g, 13,6 mmol) para dar el compuesto del título (8,0 g) como un aceite marrón.

Etapa F: *tert*-butilo (*m*)-5³-bromo-4-oxo-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecafano-8-eno-3-carboxilato y *tert*-butilo (*Z*)-5³-bromo-4-oxo-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecafano-8-eno-3-carboxilato



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 153, Etapa G y mediante el uso de *tert*-butilo (6-(4-alilo-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)(2-(aliloxi)-3-bromobenzoil)carbamato (2,0 g, 3,70 mmol). Purificación por HPLC (mediante el uso de una columna Waters Xbridge Prep OBD C18, 5 μm 150×30 mm y mediante el uso de agua (que contiene 0,225 % HCOOH)/CH₃CN, del 20 % al 30 % como fase móvil a un régimen de flujo de 25 ml/min) dio por orden de elución: *tert*-butilo (*E*)-5³-bromo-4-oxo-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecafano-8-eno-3-carboxilato (500 mg, 13 %) y *tert*-butilo (*Z*)-5³-bromo-4-oxo-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecafano-8-eno-3-carboxilato (2,1 g, 55 %) como sólido amarillo. EM (ESI): 514,0 [(M + H) (⁸¹Br)]⁺.

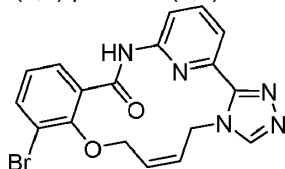
Etapa G: (*E*)-5³-Bromo-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecafano-8-en-4-ona



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 153, Etapa I y mediante el uso de *tert*-butilo (*E*)-5³-bromo-4-oxo-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecafano-8-eno-3-carboxilato (500 mg, 0,97 mmol) para dar el producto (370 mg, 92 %) como un sólido amarillo. ^{RMN} ¹H

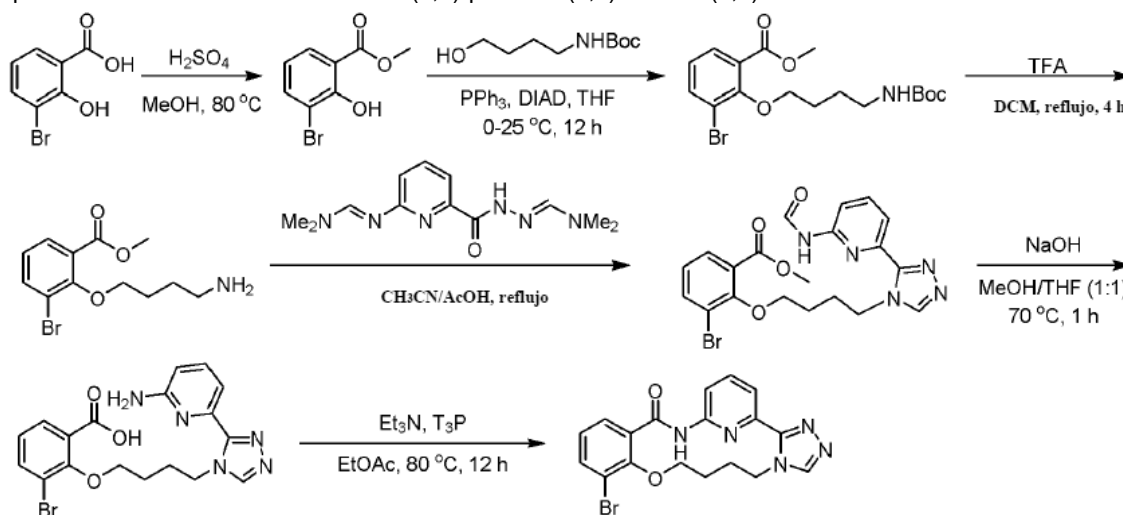
(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,15 (s, 1H), 8,31 (m, 2H), 8,06 - 8,09 (m, 1H), 7,93 - 7,95 (m, 1H), 7,84 - 7,88 (m, 1H), 7,80 (d, $J=9,6$ Hz, 1H), 7,18 - 7,22 (m, 1H), 6,33 - 6,37 (m, 1H), 5,99 - 6,07 (m, 1H), 4,97 (d, $J=7,4$ Hz, 2H), 4,77 (d, $J=5,4$ Hz, 2H). EM (ESI): 412,1 [(M + H) (^{79}Br)] $^+$.

5 Ejemplo 164: (Z)-5³-Bromo-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodécafan-8-en-4-ona

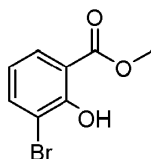


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 153, Etapa I y mediante el uso de *tert*-butilo (Z)-5³-bromo-4-oxo-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodécafan-8-eno-3-carboxilato (150 mg, 0,29 mmol) para dar el compuesto del título (100 mg, 83 %) como un sólido blanco. ^{RMN} ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 11,00 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,26 (dd, $J=6,4$, 1,6 Hz, 1H), 7,93 - 8,05 (m, 3H), 7,82 (dd, $J=7,6$ Hz, 1,6 Hz, 1H), 7,24 - 7,28 (m, 1H), 6,16 - 6,24 (d, $J=11,2$ Hz, 1H), 5,89 - 5,97 (d, $J=13,2$ Hz, 1H), 4,91 - 5,08 (m, 2H), 4,84 - 4,86 (m, 2H). EM (ESI): 414,2 [(M + H) (^{81}Br)] $^+$.

20 Ejemplo 165: 5³-Bromo-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodécafan-4-ona

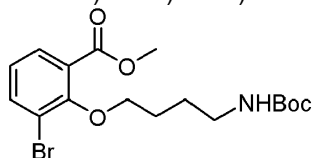


40 Etapa A: 3-bromo-2-hidroxibenzoato de metilo



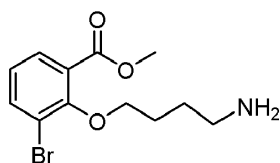
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 156, Etapa A y mediante el uso de ácido 3-bromo-2-hidroxibenzoico (35 g, 161,3 mmol) para dar el producto deseado (39 g, crudo) como un sólido amarillo.

Etapa B: Metilo 3-bromo-2-(4-((*Tercio*-butoxicarbonil)amino)butoxi)benzoato



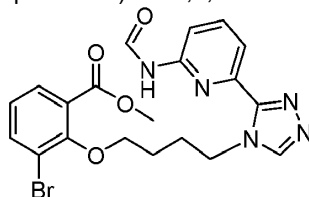
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa A y mediante el uso de 3-bromo-2-hidroxibenzoato de metilo (8,0 g, 34,63 mmol). El producto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluida con (éter de petróleo/EtOAc, de 100/1 a 3/1) para dar el compuesto del título (10 g, 72 %) como una goma amarilla.

Etapa C: 2-(4-aminobutoxi)-3-bromobenzoato de metilo



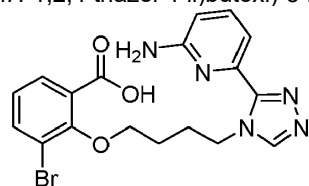
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa B y mediante el uso de metil 3-bromo-2-(4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)butoxi)benzoato (10 g, 24,9 mmol) para dar el producto deseado (7 g, 93 %) como una goma amarilla. EM (ESI): 302,0 [(M + H) (⁷⁹Br)]⁺.

Etapa D: Metil 3-bromo-2-(4-(3-(6-formamidopiridin-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)butoxi)benzoato



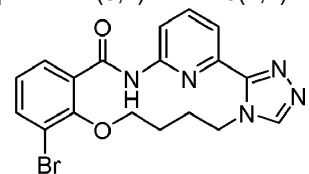
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa C y mediante el uso de 2-(4-aminobutoxi)-3-bromobenzoato de metilo (6,9 g, 22,9 mmol) y (*E*)-*N'*-(6-(2-((*mi*)-(dimetilamino)metileno)hidrazina-1-carbonil)piridin-2-il)-*N,N*-dimetilformimidamida (3,0 g, 11,4 mmol). El producto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH (de 100/1 a 10/1) para dar el compuesto del título (3,7 g, 68 %) como una goma amarilla. EM (ESI): 474,1 [(M + H) (⁷⁹Br)]⁺.

Etapa E: ácido 2-(4-(3-(6-aminopiridin-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)butoxi)-3-bromobenzoico



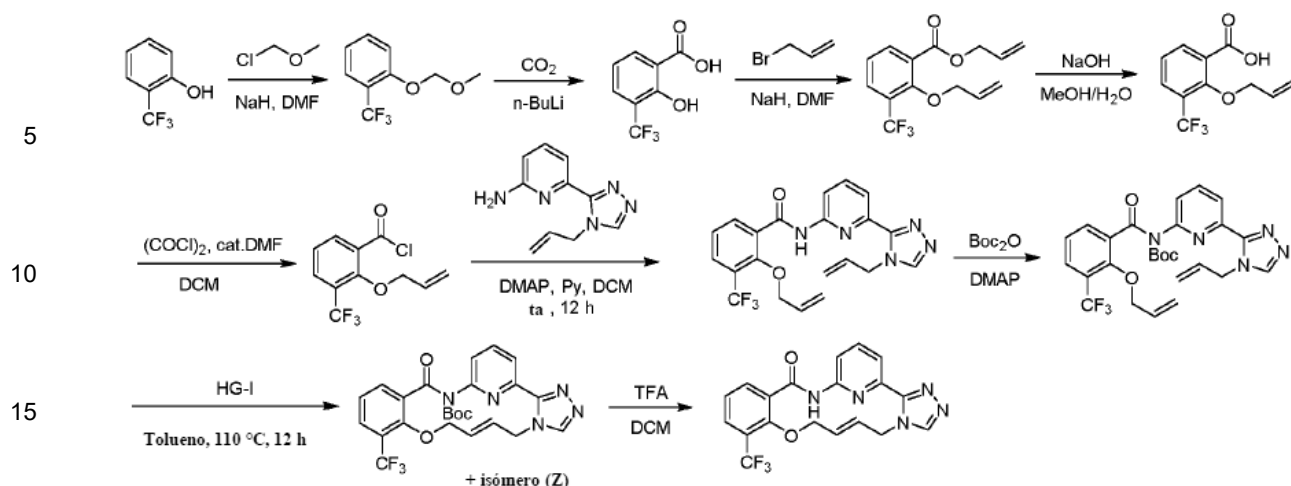
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa D y mediante el uso de metil 3-bromo-2-(4-(3-(6-formamidopiridin-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)butoxi)benzoato (3,7 g, 7,8 mmol) para dar el producto deseado (4,9 g) como un sólido amarillo. EM (ESI): 433,9 [(H + H) (⁸¹Br)]⁺.

Etapa F: 5³-Bromo-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodecafan-4-ona

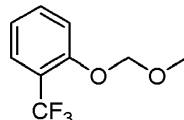


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa E y mediante el uso de ácido 2-(4-(3-(6-aminopiridin-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)butoxi)-3-bromobenzoico (4,3 g, 9,95 mmol) para dar el producto deseado (1,5 g, 36 %) como un sólido blanco. ^{RMN} ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 11,28 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,20 - 8,22 (dd, *J*=2,0, 6,0 Hz, 1H), 8,00 - 8,05 (m, 1H), 7,93 - 7,99 (m, 2H), 7,80 - 7,83 (dd, *J*=1,6, 6,4 Hz, 1H), 7,21 - 7,26 (m, 1H), 4,20 - 4,25 (m, 4H), 2,64 (s, 2H), 2,24 (s, 2H). EM (ESI): 414,2 [(M + H) (⁷⁹Br)]⁺.

Ejemplo 166: (*E*)-5³-(Trifluorometilo)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodecafan-8-en-4-ona

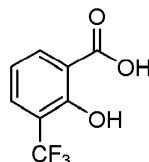


20 Etapa A: 1-(Metoximetoxi)-2-(trifluorometil)benzeno



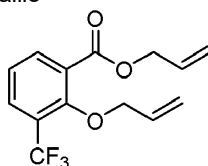
25 A una mezcla agitada de NaH (7,2 g, 0,18 mol, dispersión al 60 % en aceite) en DMF (50 ml) se le añadió gota a gota 2-(trifluorometil)fenol (25 g, 0,15 mol) en DMF (50 ml) a través de jeringuilla. Después de 1 h, se añadió cloro(metoxi)metano (15,3 g, 0,19 mol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 17 h. Después de este tiempo, la reacción se inactivó con H₂O (200 ml) y se extrajo con MTBE (200 ml). La fase orgánica se lavó con solución ac. 2 N de NaOH (100 ml) y solución ac. 2 N de HCl (100 ml), secada sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el producto crudo. La purificación por cromatografía en columna sobre sílice (mediante el uso de éter de petróleo como eluyente) dio el compuesto del título (24 g, 78 %) como un aceite incoloro. ^{RMN} ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,57 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,44 - 7,47 (m, 1H), 7,21 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,04 - 7,06 (m, 1H), 5,26 (s, 2H), 3,49 (s, 3H).

35 Etapa B: Ácido 2-hidroxi-3-(trifluorometil)benzoico



45 Una solución de 1-(metoximetoxi)-2-(trifluorometil)benzeno (22 g, 0,11 mol) en THF (150 ml) se enfrió a -20 °C y se añadió lentamente n-BuLi (51 ml, 0,13 mol) manteniendo la temperatura a 0 °C. Después de 70 min a -5 a 5 °C, la mezcla de reacción se enfrió a -20 °C y CO₂ se burbujeó gas a través de la suspensión marrón, manteniendo la temperatura más abajo de -10 °C (la reacción pasó de una suspensión marrón a una solución de color púrpura oscuro). Después de 10 min, la mezcla de reacción se enfrió a -20 °C y se trató con HCl 2 N (120 ml). Concentración adicional ac. Se añadió HCl (30 ml). Después de 30 min, se añadió MTBE (140 ml) y la fase orgánica se extrajo con NaOH 2 N (140 ml) y agua (140 ml). La fase acuosa se acidificó con HCl 2 N (200 ml) y se extrajo con DCM (3 × 200 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el producto crudo que se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (mediante el uso de éter de petróleo/EtOAc, de 100/1 a 5/1 como eluyente) para dar el compuesto del título (11 g, 49 %) como un sólido amarillo. ^{RMN} ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 11,28 (s, 1H), 8,11 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,82 (d, J=7,6 Hz, 1H), 6,99 (t, J=7,2 Hz, 1H).

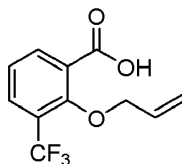
55 Etapa C: 2-(aliloxi)-3-(trifluorometil)benzoato de alilo



65 A una mezcla agitada de NaH (2,6 g, 66 mmol, dispersión al 60 % en aceite) en DMF (20 ml) se le añadió ácido 2-hidroxi-3-(trifluorometil)benzoico (4,5 g, 22 mmol). Después de 30 min, se añadió bromuro de alilo (7,9 g, 66 mmol) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 17 h. Después de este tiempo, la reacción se inactivó con agua (200 ml) y se añadió EtOAc (200 ml). El pH de la fase acuosa separada se ajustó a 2 con solución conc. ac. HCl y se extrajo con

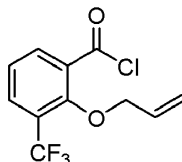
EtOAc (2 × 200 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (5 g, 93 %) como un aceite marrón. EM (ESI): 286,9 [M + H]⁺.

Etapa D: Ácido 2-(aliloxi)-3-(trifluorometil)benzoico



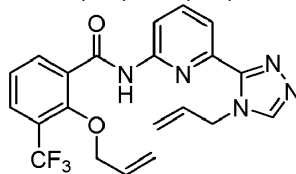
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 153, Etapa C y mediante el uso de 2-(aliloxi)-3-(trifluorometil)benzoato de alilo (5,0 g, 17,5 mmol) para dar el producto deseado (3,5 g, 81 %) como un sólido blanco. ^{RMN} ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,20 (dd, J=8,0 Hz, J=1,2 Hz, 1H), 7,85 (dd, J=7,6, 1,2 Hz, 1H), 7,32 (t, J=7,6 Hz, 1H), 6,08 - 6,15 (m, 1H), 5,44 (d, J=16,0 Hz, 1H), 5,33 (d, J=11,6 Hz, 1H), 4,60 (d, J=6,4 Hz, 2H).

Etapa E: Cloruro de 2-(aliloxi)-3-(trifluorometil)benzoilo



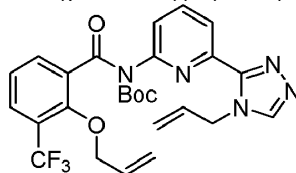
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 153, Etapa D y mediante el uso de ácido 2-(aliloxi)-3-(trifluorometil)benzoico (1,8 g, 7,3 mmol) para dar el producto deseado (1,93 g, 100 %) como goma incolora.

Etapa F: N-(6-(4-Alilo-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-2-(aliloxi)-3-(trifluorometil)benzamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 153, Etapa E y mediante el uso de cloruro de 2-(aliloxi)-3-(trifluorometil)benzoilo (1,93 g, 7,3 mmol) y 6-(4-alil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-amina (2,3 g, 9,5 mmol, Ejemplo 153, Etapa A). El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (mediante el uso de éter de petróleo/EtOAc, de 10/1 a 0/1 como eluyente) para dar el compuesto del título (2,7 g, 86 %) como un sólido blanco. ^{RMN} ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9,79 (s, 1H), 8,49 (d, J=8,4 Hz, 1H), 8,31 (d, J=8,4 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,16 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,95 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,86 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,45 (t, J=8,0 Hz, 1H), 6,04 - 6,12 (m, 2H), 5,24 - 5,41 (m, 2H), 5,16 - 5,22 (m, 4H), 4,57 (d, J=5,6 Hz, 2H).

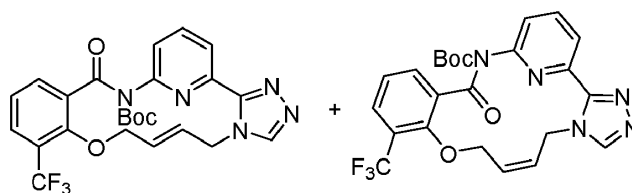
Etapa G: *tert*-Butilo (6-(4-alilo-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)(2-(aliloxi)-3-(trifluorometil)benzoil)carbamato



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 153, Etapa F y mediante el uso de N-(6-(4-alilo-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-2-(aliloxi)-3-(trifluorometil)benzamida (3,6 g, 8,4 mmol). El producto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (mediante el uso de éter de petróleo/EtOAc, de 10/1 a 0/1 como eluyente) para dar el compuesto del título (4 g, 90 %) como goma incolora. ^{RMN} ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,32 (d, J=8,0 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,98 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,77 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,32 - 7,35 (m, 2H), 5,93 - 6,06 (m, 2H), 5,40 (d, J=17,2 Hz, 1H), 5,13 - 5,27 (m, 3H), 5,06 (d, J=5,6 Hz, 2H), 4,64 (d, J=5,6 Hz, 2H), 1,25 (m, 9H).

Etapa H: *tert*-Butilo (E)-4-oxo-5³-(trifluorometilo)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecan-8-eno-3-carboxilato y *tert*-butilo (Z)-4-oxo-5³-(trifluorometilo)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecan-8-eno-3-carboxilato

5



10

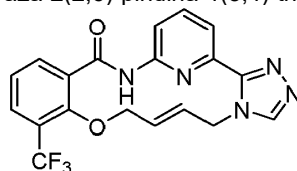
15

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 154, Etapa A y mediante el uso de *tert*-butilo (6-(4-alilo-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)(2-(aliloxi)-3-(trifluorometil)benzoi)carbarnato (2,5 g, 4,7 mmol). El producto se purificó secuencialmente por cromatografía en columna sobre sílice (mediante el uso de éter de petróleo/EtOAc, de 10/1 a 0/1 como eluyente) y HPLC (mediante el uso de una columna Phenomenex Synergi C18, 4 µm 250x21,2 mm y mediante el uso de agua (que contiene 0,225 % HCOOH)/CH₃CN, del 38 % al 58 % como fase móvil a un régimen de flujo de 25 ml/min) para dar en orden de elución *tert*-butilo (*E*)-4-oxo-5³-(trifluorometilo)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphan-8-eno-3-carboxilato (170 mg, 7 %) y *tert*-butilo (*Z*)-4-oxo-5³-(trifluorometilo)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphan-8-eno-3-carboxilato (450 mg, 19 %) como sólidos blancos. EM (ESI): 502,4 [M + H]⁺.

20

Etapa I: (*E*)-5³-(Trifluorometilo)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphan-8-en-4-ona

25



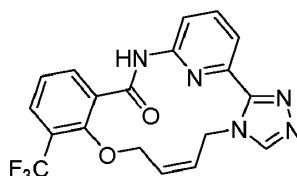
30

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 153, Etapa I y mediante el uso de *tert*-butilo (*E*)-4-oxo-5³-(trifluorometilo)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphan-8-eno-3-carboxilato. ^{RMN} ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,78 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,03 - 8,07 (m, 2H), 7,90 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,77 (d, *J*=6,8 Hz, 1H), 7,67 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,45 (t, *J*=7,6 Hz, 1H), 6,12 - 6,16 (m, 1H), 5,86 - 5,93 (m, 1H), 4,84 (d, *J*=5,2 Hz, 2H), 4,74 (d, *J*=7,2 Hz, 2H). EM (ESI): 402,0 [M + H]⁺.

35

Ejemplo 167: (*Z*)-5³-(Trifluorometilo)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphan-8-en-4-ona

40



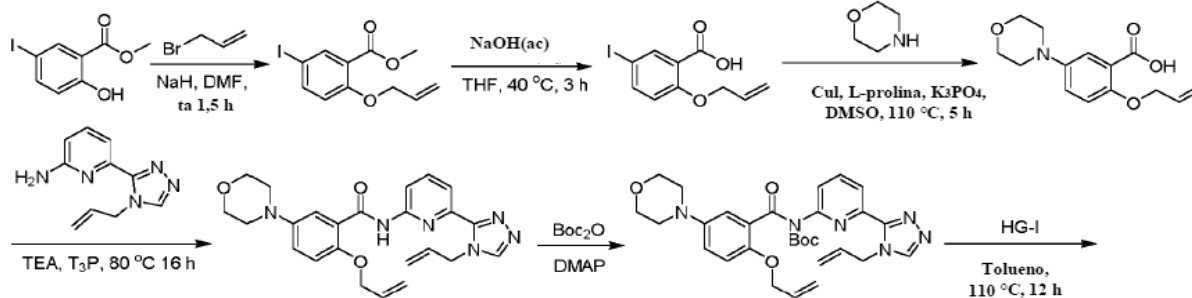
45

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 153, Etapa I y mediante el uso de *tert*-butilo (*Z*)-4-oxo-5³-(trifluorometilo)-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphan-8-eno-3-carboxilato (100 mg, 0,2 mmol) para dar el producto (80 mg, 100%) como un sólido blanco. ^{RMN} ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,74 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,89 - 8,07 (m, 4H), 7,47 - 7,50 (m, 2H), 5,76 - 5,82 (m, 1H), 5,60 - 5,63 (m, 1H), 5,07 (d, *J*=6,0 Hz, 2H), 4,87 (d, *J*=6,4 Hz, 2H). EM (ESI): 402,1 [M + H]⁺.

50

Ejemplo 168: (*E*)-5⁵-Morfolino-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphan-8-en-4-ona

55



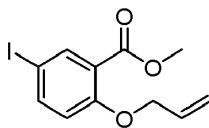
60



65

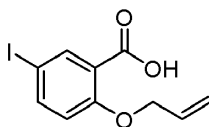
+ isómero (*Z*)

Etapa A: 2-(aliloxi)-5-yodobenzoato de metilo



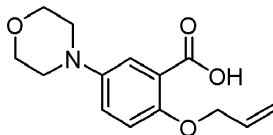
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 153, Etapa B y mediante el uso de 2-hidroxi-5-yodobenzoato de metilo (14 g, 0,05 mol) para dar el producto deseado (15,9 g, 100 %).

Etapa B: Ácido 2-(aliloxi)-5-yodobenzoico



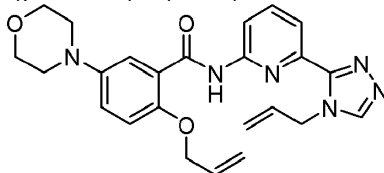
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 153, Etapa C y mediante el uso de 2-(aliloxi)-5-yodobenzoato de metilo (15,9 g, 50 mmol) para dar el producto deseado (1,3 g, 86 %) como un aceite naranja.

Etapa C: Ácido 2-(aliloxi)-5-morfolinobenzoico



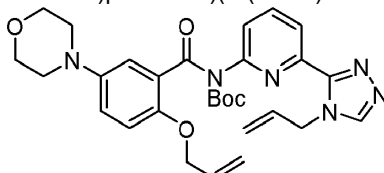
Una mezcla de ácido 2-(aliloxi)-5-yodobenzoico (4,2 g, 13,8 mmol), morfolina (3,4 ml, 38,6 mmol), CuI (263 mg, 2,8 mmol), L-prolina (318 mg, 1,4 mmol) y K₃PO₄ (7,04 g, 33,2 mmol) en DMSO (80 ml) se desgasificó con N₂ por 15 min a 90 °C y luego se calentó a 110 °C por 4 h. Después de este tiempo, la reacción se enfrió a ta y se añadió agua (100 ml). El pH de la mezcla se ajustó a 4-5 mediante la adición de una solución sat. solución acuosa de ácido cítrico en agua. Luego, la mezcla se extrajo con EtOAc (3 × 150 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 × 150 ml), salmuera (150 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar el compuesto del título (4,0 g, bruto) como un aceite marrón, que se usó en el Etapa siguiente sin purificación adicional. EM (ESI): 263,9 [M + H]⁺.

Etapa D: *N*-(6-(4-Alilo-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-2-(aliloxi)-5-morfolinobenzamida



A una mezcla de ácido 2-(aliloxi)-5-morfolinobenzoico (1,0 g, 3,8 mmol) y 6-(4-alil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-amina (746 mg, 3,81 mmol, Ejemplo 153, Etapa A) se añadió T₃P (6,8 ml, ≥50 % en peso en EtOAc) y Et₃N (7,9 ml, 57 mmol) y la reacción se calentó a 80 °C durante 16 horas. Pasado este tiempo la reacción se repartió entre EtOAc y NaHCO₃. La capa orgánica separada se secó sobre Na₂SO₄, filtrado y evaporado al vacío. El producto se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/éter de petróleo de 1/1 a 1/0 como eluyente) para dar el compuesto del título (1 g, 59 %) como un aceite incoloro. EM (ESI): 447,1 [M + H]⁺.

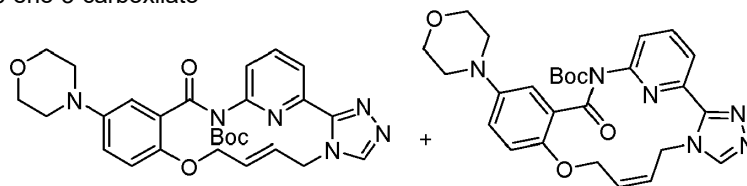
Etapa E: terc-butilo (6-(4-alilo-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)(2-(aliloxi)-5-morfolinobenzoil)carbamato



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 153, Etapa F y mediante el uso de *N*-(6-(4-alilo-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-2-(aliloxi)-5-morfolinobenzamida (1,0 g, 2,24 mmol). El producto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (mediante el uso de DCM/MeOH, de 100/1 a 20/1 como eluyente) para dar el compuesto del título (500 mg, 41 %) como una goma amarilla. EM (ESI): 569,1 [M + Na]⁺.

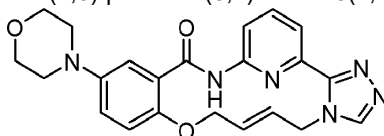
Etapa F: terc-butilo (*E*)-5⁵-morfolino-4-oxo-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclodecafan-

8-eno-3-carboxilato y *terc*-Butilo (Z)-5⁵-morfolino-4-oxo-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphan-8-eno-3-carboxilato



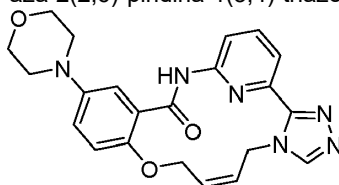
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 154, Etapa A y mediante el uso de *terc*-butilo (6-(4-alilo-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)(2-(alilo-5-morfolinobenzoil)carbamato (1,0 g, 1,83 mmol). El producto se purificó por HPLC (mediante el uso de una columna Phenomenex Synergi C18, 4 µm 150x30 mm y mediante el uso de agua (que contiene HCl al 0,05 %)/CH₃CN, del 33 % al 48 % como fase móvil a un régimen de flujo de 25 ml/min) para dar en orden de elución *terc*-butilo (E)-5⁵-morfolino-4-oxo-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4) triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphan-8-eno-3-carboxilato (80 mg, 8 %) y *terc*-butilo (Z)-5⁵-morfolino-4-oxo-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphan-8-eno-3-carboxilato 150 mg, 16 %) como un sólido marrón. EM (ESI): 519,4 [M + H]⁺.

Etapa G: (E)-5⁵-Morfolino-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphan-8-en-4-ona



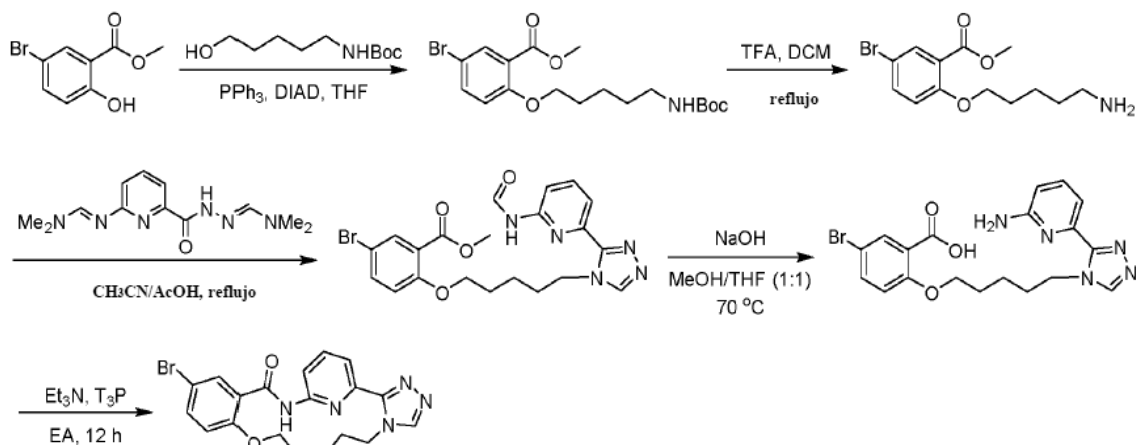
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 153, Etapa I y mediante el uso de *terc*-butilo (E)-5⁵-morfolino-4-oxo-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphan-8-eno-3-carboxilato (70 mg, 0,135 mmol). El producto se purificó por HPLC (mediante el uso de una columna Phenomenex Synergi C18, 150 x 30 mm x 4 µm y mediante el uso de agua (que contiene 0,05 % de HCl) y CH₃CN, del 33 % al 48 %, como fase móvil a un régimen de flujo de 25 ml/min) para dar el compuesto del título (40 mg, 71 %) como un sólido blanco. ^{RMN} ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,27 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 7,97 - 8,07 (m, 2H), 7,78 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,33 (s, 2H), 6,28 - 6,33 (td, J=5,6, 15,2 Hz, 1H), 6,07 (td, J=7,2, 15,6 Hz, 1H), 4,97 (br d, J=4,8 Hz, 2H), 4,84 (br d, J=7,2 Hz, 2H), 3,77 - 3,79 (m, 4H), 3,13 - 3,15 (m, 4H). EM (ESI): 441,3 [M + Na]⁺.

Ejemplo 169: (Z)-5⁵-Morfolino-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphan-8-en-4-ona

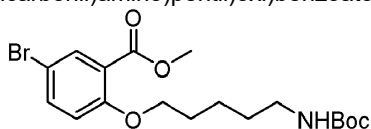


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 153, Etapa I y mediante el uso de *terc*-butilo (Z)-5⁵-morfolino-4-oxo-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphan-8-eno-3-carboxilato (100 mg, 0,19 mmol). El producto se purificó por HPLC (mediante el uso de una columna Phenomenex Synergi C18, 150 x 30 mm x 4 µm y mediante el uso de agua (que contiene 0,05 % de HCl) y CH₃CN, del 28 % al 68 %, como fase móvil a un régimen de flujo de 25 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (75 mg, 93 %) como un sólido blanco. ^{RMN} ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,81 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,02 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,84 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,41 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,30 (d, J=7,6 Hz, 1H), 5,78 - 5,82 (m, 1H), 5,58 - 5,62 (m, 1H), 5,31 (d, J=5,6 Hz, 2H), 4,85 (d, J=7,6 Hz, 2H), 3,70 - 3,84 (m, 4H), 3,14 - 3,15 (m, 4H). EM (ESI): 419,3 [M + H]⁺.

Ejemplo 170: 5⁵-Bromo-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclododecaphan-4-ona

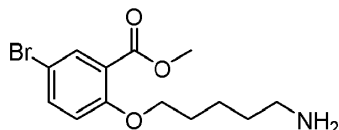


Etapa A. Metil 5-bromo-2-((5-((*tert*-butoxicarbonil)amino)pentil)oxi)benzoato



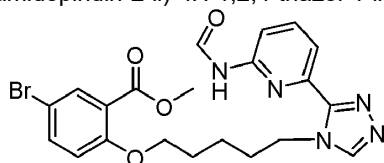
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Ejemplo 1, Etapa A y mediante el uso de 5-bromo-2-hidroxibenzoato de metilo (2,5 g, 10,8 mmol) para dar el producto deseado (3,2 g, 70 %) como un aceite incoloro.

Etapa B. 2-((5-aminopentil)oxi)-5-bromobenzoato de metilo



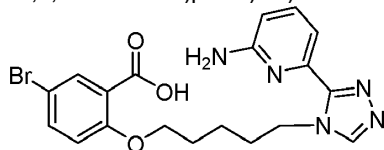
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Ejemplo 1, Etapa B y mediante el uso de metil 5-bromo-2-((5-((*tert*-butoxicarbonil)amino)pentil)oxi)benzoato (16,6 g, 39,9 mmol) para dar el producto deseado (11,9 g, 94 %) como un aceite incoloro. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,93 - 8,18 (m, 2H), 7,89 (d, $J=2,5$ Hz, 1H), 7,55 (dd, $J=8,8$, 2,5 Hz, 1H), 6,84 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 4,03 (t, $J=5,9$ Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,99 - 3,14 (m, 2H), 1,79 - 1,90 (m, 4H), 1,57 - 1,71 (m, 2H). EM (ESI): 316,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Etapa C. Metil 5-bromo-2-((5-(3-(6-formamidopiridin-2-il)-4H-1,2,4-triazol-4-il)pentil)oxi)benzoato



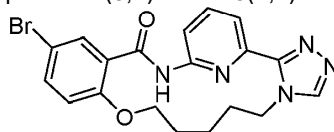
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Ejemplo 1, Etapa C mediante el uso de 2-((5-aminopentil)oxi)-5-bromobenzoato de metilo (4,8 g, 15,24 mmol) y (*E*)-*N*-(6-(2-((*E*)-(dimetilamino)mileno)hidrazina-1-carbonyl)piridin-2-il)-*N,N*-dimetilformimidamida (2,0 g, 7,62 mmol) para dar el compuesto del título (3,0 g, 79 %) como producto principal como un sólido amarillo que se usó sin más purificación en la siguiente Etapa. EM (ESI): 488,1 $[(\text{M} + \text{H})]^{79}\text{Br}^+$.

Etapa D. 2-((5-(3-(6-Aminopiridin-2-il)-4H-1,2,4-triazol-4-il)pentil)oxi)-5-ácido bromobenzoico



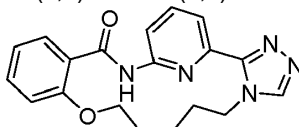
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general del Ejemplo 1, Etapa D, mediante el uso de metil 5-bromo-2-((5-(3-(6-formamidopiridina-2-il)-4H-1,2,4-triazol-4-il)pentil)oxi)benzoato (3,0 g, 6,2 mmol) para dar el producto deseado que se usó sin más purificación en la siguiente Etapa. EM (ESI): 446,1 $[(\text{M} + \text{H})]^{79}\text{Br}^+$.

Etapa E. 5⁵-Bromo-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclundecafan-4-ona



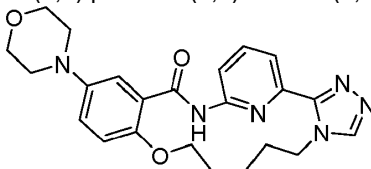
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Ejemplo 1, Etapa E y mediante el uso de 2-((5-(3-(6-aminopiridin-2-il)-4H-1,2,4-triazol-4-il)pentil)oxi)-5-ácido bromobenzoico (231 mg, 0,52 mmol) para dar el producto deseado (100 mg, 45 %). ^{RMN} ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 10,62 (s, 1H), 8,53 (dd, J=8,4, 0,9 Hz, 1H), 8,49 (d, J=2,8 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,17 (dd, J=7,7, 0,9 Hz, 1H), 7,93 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,62 (dd, J=8,7, 2,6 Hz, 1H), 6,92 (d, J=8,8 Hz, 1H), 4,26 - 4,33 (m, 2H), 4,19 - 4,25 (m, 2H), 2,17 - 2,29 (m, 2H), 2,02 - 2,11 (m, 2H), 1,89 - 1,99 (m, 2H). EM (ESI): 428,1[(M + H) (⁷⁹Br)]⁺.

Ejemplo 171: 1⁴H-6-Oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclundecafan-4-ona



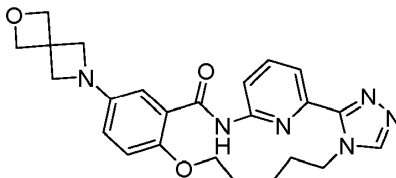
A una suspensión de 5⁵-bromo-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclundecafan-4-ona (40 mg, 0,09 mmol) en THF (2,00 ml) se añadió n-BuLi en hexanos (0,37 ml de una solución 2,5 M, 0,93 mmol) a -78 °C. Después de 2 h a esta temperatura, se añadió MeOH (1 ml). A continuación, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (4 g SiO₂, mediante el uso de un gradiente de elución de MeOH y DCM, de 0 a 15 %) para dar el compuesto del título (8 mg, 25 %) como un sólido blanquecino. ^{RMN} ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 10,76 (s, 1H), 8,60 (dd, J=8,4, 0,9 Hz, 1H), 8,39 (d, J=6,0 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,16 (dd, J=7,7, 0,9 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,51 - 7,60 (m, 1H), 7,19 (td, J=7,6, 0,9 Hz, 1H), 7,01 - 7,07 (m, 1H), 4,30 - 4,38 (m, 2H), 4,22 - 4,29 (m, 2H), 2,17 - 2,34 (m, 2H), 2,03 - 2,15 (m, 2H), 1,91 - 2,03 (m, 2H). EM (ESI): 350,2 [M + H]⁺.

Ejemplo 172: 5⁵-Morfolin-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclundecafan-4-ona



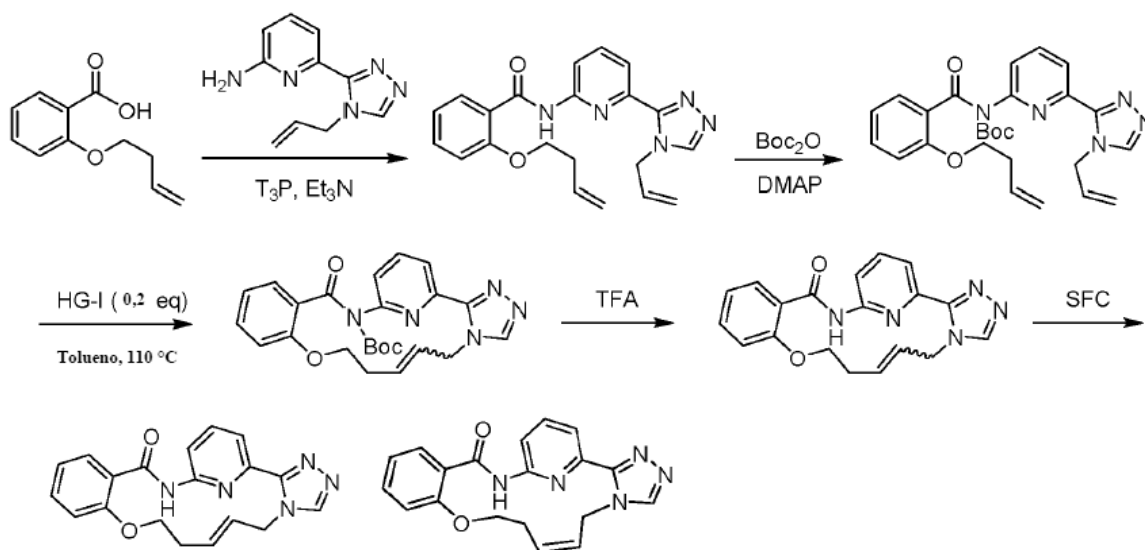
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Ejemplo 3 y mediante el uso de 5⁵-bromo-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclundecafan-4-ona (50 mg, 0,12 mmol) para dar el producto deseado (8 mg, 16 %) como un sólido blanco. ^{RMN} ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 10,81 (s, 1H), 8,70 (br s, 1H), 8,61 (d, J=8,5 Hz, 1H), 8,06 - 8,14 (m, 2H), 7,92 - 8,01 (m, 1H), 7,38 (dd, J=9,0, 3,0 Hz, 1H), 7,03 (d, J=9,0 Hz, 1H), 4,34 - 4,44 (m, 2H), 4,23 (br t, J=5,0 Hz, 2H), 3,93 - 4,03 (m, 4H), 3,25 - 3,38 (m, 4H), 2,26 (br d, J=5,3 Hz, 2H), 2,06 (br s, 2H), 1,95 (br d, J=8,5 Hz, 2H). EM (ESI): 435,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 173: 5⁵-(2-Oxa-6-azaespiro[3.3]heptano-6-ilo)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclundecafan-4-ona

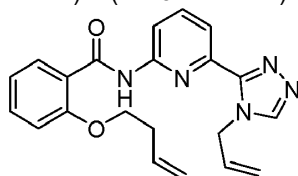


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Ejemplo 4 y mediante el uso de 5⁵-bromo-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclundecafan-4-ona (33 mg, 0,08 mmol) para dar el producto deseado (24 mg, 70 %). ^{RMN} ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 10,74 (s, 1H), 8,44 (dd, J=8,3, 1,0 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,04 (dd, J=7,7, 0,9 Hz, 1H), 7,81 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,36 (d, J=3,0 Hz, 1H), 6,81 (d, J=8,8 Hz, 1H), 6,53 (dd, J=8,7, 3,1 Hz, 1H), 4,77 (s, 4H), 4,16 - 4,23 (m, 2H), 4,05 (t, J=5,0 Hz, 2H), 3,95 (s, 4H), 2,02 - 2,22 (m, 2H), 1,86 - 2,02 (m, 2H), 1,71 - 1,86 (m, 2H). EM (ESI): 447,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 174: (m)-1⁴H-6-Oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclundecafan-9-en-4-ona y Ejemplo 175: (Z)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclundecafan-9-en-4-ona

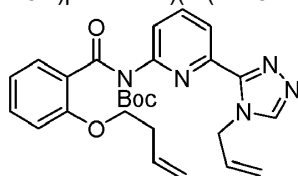


Etapa a *N*-(6-(4-Alilo-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-2-(but-3-en-1-iloxi)benzamida



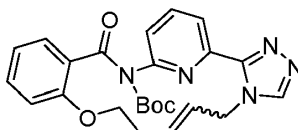
A un agitador de ácido 2-but-3-enoxibenzoico (1,25 g, 6,5 mmol) y 6-(4-alil-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-amina (1,31 g, 6,5 mmol) se añadió T₃P (11,7 ml, ≥50 % en peso en EtOAc) seguido de trietilamina (13,5 ml, 97,5 mmol). La reacción se agitó a reflujo durante 3 h y a temperatura ambiente durante toda la noche. Después de este tiempo, la reacción se repartió entre EtOAc y solución sat. ac. NaHCO₃, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La cromatografía en columna del residuo resultante sobre gel de sílice mediante el uso de heptanos:(EtOH/EtOAc, 1/3), de 1/0 a 1/1 como eluyente, dio el producto deseado (850 mg, 35 %) como una goma amarilla. EM (ESI): 376,2 [M + H]⁺.

Etapa B. *tert*-Butilo (6-(4-alilo-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)(2-(but-3-en-1-iloxi)benzoil)carbamato

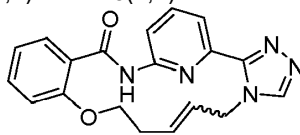


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 153, Etapa F y mediante el uso de *N*-(6-(4-alilo-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-2-(but-3-en-1-iloxi)benzamida (850 mg, 2,26 mmol). El producto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice mediante el uso de heptanos:(EtOH/EtOAc, 1/3), de 1/0 a 1/1 como eluyente para dar el producto deseado (1,07 g, 93 %). EM (ESI): 476,2 [M + H]⁺.

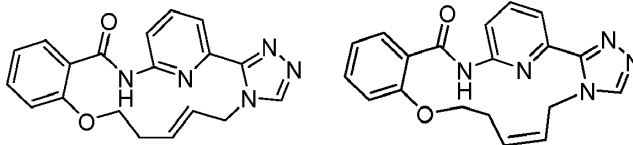
Etapa c *tert*-Butilo 4-oxo-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenocicloudecafan-9-eno-3-carboxilato



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 156, Etapa A y mediante el uso de *tert*-butilo (6-(4-alilo-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)(2-(but-3-en-1-iloxi)benzoil)carbamato (1,0 g, 2,1 mmol). El producto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice mediante el uso de DCM/MeOH (de 1/0 a 9/1) como eluyente para dar el producto deseado (257 mg, 27 %). EM (ESI): 448,1 [M + H]⁺.

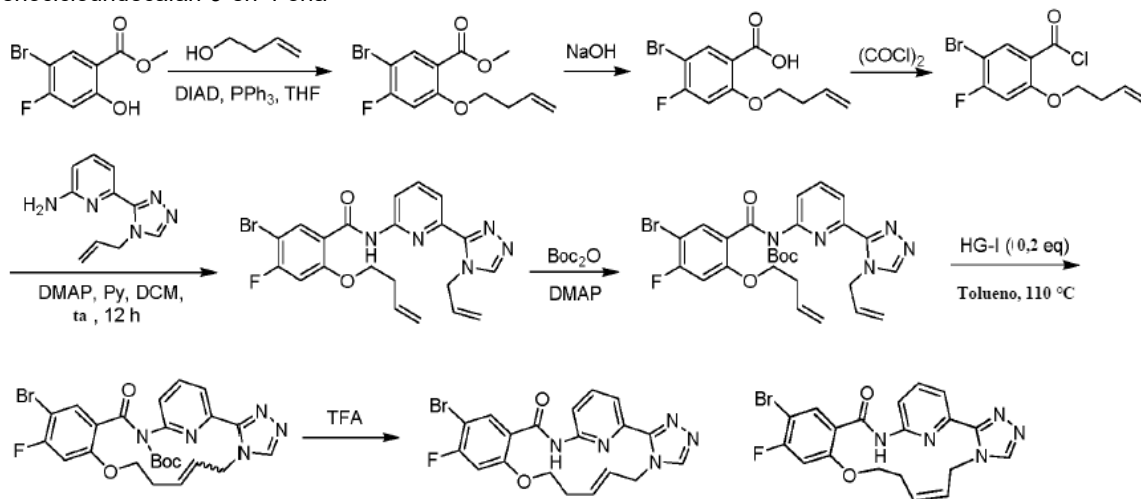
Etapa D. 1⁴H-6-Oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenocicloundecafan-9-en-4-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 154, Etapa B y mediante el uso de *tert*-butilo 4-oxo-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenocicloundecafan-9-eno-3-carboxilato (200 mg, 0,45 mmol). El producto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice mediante el uso de DCM/MeOH (de 1/0 a 9/1) como eluyente para dar el producto deseado (63 mg, 40 %) como una mezcla de estereoisómeros 2,7:1. EM (ESI): 348,1 [M + H]⁺.

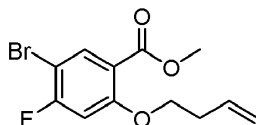
Etapa E. (E)-1⁴H-6-Oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenocicloundecafan-9-en-4-ona y (Z)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenocicloundecafan-9-en-4-ona

1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenocicloundecafan-9-en-4-ona (63 mg, 0,18 mmol) se purificó por SFC (mediante el uso de una columna Chiralpack IB, 30x250 mm y 40 % de MeOH (que contiene 0,1 % de Et₂NH) en CO₂ como fase móvil a un régimen de flujo de 100 ml/min (ABPR 120 bar y MBPR 40 psi)) para dar en orden de elución: (E)-1⁴H-6-Oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenocicloundecafan-9-en-4-ona (31 mg, 49 %) ¹RMN H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,54 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,38 (d, *j*=8,5 Hz, 1H), 8,15 (dd, *j*=1,8, 7,9 Hz, 1H), 8,03 (t, *j* = 7,9 Hz, 1H), 7,84 - 7,98 (m, 1H), 7,62 - 7,73 (m, 1H), 7,31 (d, *j*=7,9 Hz, 1H), 7,18 (t, *j*=7,5 Hz, 1H), 5,76 - 5,92 (m, 2H), 5,04 (s, 2H), 4,35 (br t, *j*=5,5 Hz, 2H), 2,69 (br d, *j*=4,3 Hz, 2H); EM (ESI): 348,1 [M + H]⁺ y (Z)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenocicloundecafan-9-en-4-ona (10 mg, 16 %). ¹RMN H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,91 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,29 - 8,35 (m, 1H), 8,18 (dd, *J*=1,9, 7,9 Hz, 1H), 7,97 - 8,04 (m, 2H), 7,61 - 7,70 (m, 1H), 7,30 (d, *J*=7,8 Hz, 1H), 7,14 - 7,22 (m, 1H), 5,56 - 5,67 (m, 1H), 5,44 - 5,53 (m, 1H), 5,27 (br d, *J*=2,5 Hz, 2H), 4,33 - 4,47 (m, 2H), 2,69 - 2,84 (m, 2H). EM (ESI): 348,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 176: (E)-5⁵-Bromo-5⁴-fluoro-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenocicloundecafan-9-en-4-ona y Ejemplo 177: (Z)-5⁵-Bromo-5⁴-fluoro-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenocicloundecafan-9-en-4-ona



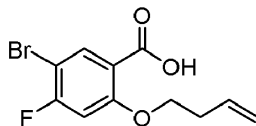
Etapa A. 5-bromo-2-(but-3-en-1-oxi)-4-fluorobenzoato de metilo



A una solución de 5-bromo-4-fluoro-2-hidroxibenzoato de metilo (5 g, 20 mmol), but-3-en-1-ol (1,59 g, 22 mmol) y PPh₃ (6,32 g, 24 mmol) en THF (60 ml) a 0 °C, se añadió DIAD (5,1 ml, 26 mmol) y la mezcla se agitó a 16 °C durante 3 h. Después de este tiempo, la reacción se concentró para dar el producto crudo que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice mediante el uso de éter de petróleo/DCM (1/0 a 10/1) como eluyente

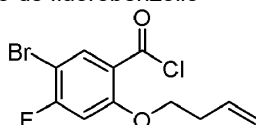
para dar el compuesto del título (5 g, 82 %) como un sólido blanco. EM (ESI): 302,9 [(M + H) (⁷⁹Br)]⁺.

Etapas B. 5-bromo-2-(but-3-en-1-iloxi)-4-ácido fluorobenzoico



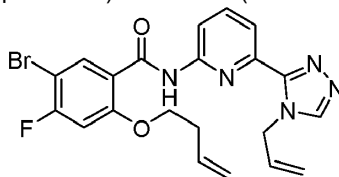
Una solución de 5-bromo-2-(but-3-en-1-iloxi)-4-fluorobenzoato de metilo (4,5 g, 14,8 mmol) y NaOH (1,19 g, 26,7 mmol) en THF/H₂O (4/1, 50 ml) se agitó a 50 °C durante 3 h. Pasado este tiempo la mezcla se concentró y se añadió agua (30 ml). El pH de las mezclas se ajustó a 6 mediante la adición de HCl (solución acuosa 3 M). A continuación, la mezcla se extrajo con EtOAc (3 × 50 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron para dar el compuesto del título (4,2 g, 88 %) como un sólido blanco. EM (ESI): 288,9 [(M + H) (⁸¹Br)]⁺.

Etapas C. 5-Bromo-2-(but-3-en-1-iloxi)-4-cloruro de fluorobenzoilo



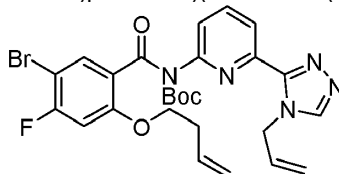
Una solución de ácido 5-bromo-2-(but-3-en-1-iloxi)-4-fluorobenzoico (4 g, 13,8 mmol), (COCl)₂ (5,27 g, 41,5 mmol) y DMF (0,2 ml) en DCM (40 ml) se agitó a 16 °C durante 2 h. Después de este tiempo, los volátiles se eliminaron a presión reducida para dar el compuesto del título (4,26 g, 100 % crudo) como un aceite amarillo.

Etapas D. N-(6-(4-Alilo-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-5-bromo-2-(but-3-en-1-iloxi)-4-fluorobenzamida



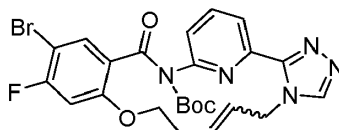
Se agitó una solución de cloruro de 5-bromo-2-(but-3-en-1-iloxi)-4-fluorobenzoilo (4,26 g, 13,8 mmol), 6-(4-alil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-amina (3,34 g, 16,6 mmol) y DMAP (0,85 g, 6,9 mmol) en DCM (40 ml) y Py (3 ml) a 16 °C durante 17 h. Después de este tiempo, la mezcla se concentró para dar el producto crudo que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice mediante el uso de éter de petróleo/EtOAc (1/0 a 0/1) para dar el compuesto del título (3 g, 46 %) como un blanco sólido. EM (ESI): 473,8 [(M + H) (⁸¹Br)]⁺.

Etapas E. *tert*-Butilo (6-(4-alilo-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)(5-bromo-2-(but-3-en-1-iloxi)-4-fluorobenzoil)carbamato



Una mezcla de N-(6-(4-alilo-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-5-bromo-2-(but-3-en-1-iloxi)-4-fluorobenzamida (3 g, 6,3 mmol), DMAP (0,39 g, 3,18 mmol) y Boc₂O (4,16 g, 19 mmol) en DCM (30 ml) se agitó a 16 °C durante 5 h. Después de este tiempo, los volátiles se eliminaron a presión reducida para dar el producto crudo que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice mediante el uso de éter de petróleo/EtOAc (10/1 a 0/1) como eluyente para dar el compuesto del título (2 g, 55 %) como un sólido marrón. EM (ESI): 574,1 [(M + H) (⁸¹Br)]⁺.

Etapas F. *tert*-Butilo 5⁵-bromo-5⁴-fluoro-4-oxo-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenocicoundecafan-9-eno-3-carboxilato

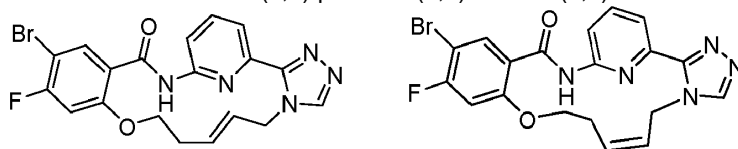


Una mezcla de *tert*-butilo (6-(4-alilo-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)(5-bromo-2-(but-3-en-1-iloxi)-4-fluorobenzoil)carbamato (1,9 g, 3,32 mmol) y el catalizador de 1era generación de Grubb-Hoveyda (415 mg, 0,66 mmol) en tolueno (2 l) se agitó en atmósfera de N₂ a 110 °C durante 17 h. Después de este tiempo, los volátiles

se eliminaron a presión reducida para dar el producto crudo que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice mediante el uso de DCM/MeOH (1/0 a 30/1) como eluyente para dar el compuesto del título (600 mg, 31 %, mezcla de isómeros Z/E) como un sólido marrón. EM (ESI): 545,9 [(M + H) (⁸¹Br)]⁺.

- 5 Etapa G. (E)-5⁵-Bromo-5⁴-fluoro-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenocicoundecafan-9-en-4-ona y (Z)-5⁵-Bromo-5⁴-fluoro-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenocicoundecafan-9-en-4-ona

10



15

Una solución de *tert*-butilo (E)-5⁵-bromo-5⁴-fluoro-4-oxo-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenocicoundecafan-9-eno-3-carboxilato y *tert*-butilo (Z)-5⁵-bromo-5⁴-fluoro-4-oxo-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenocicoundecafan-9-eno-3-carboxilato (600 mg, 1,1 mmol) en TFA (10 ml) y DCM (10 ml) se agitó a 16 °C durante 2 h. Después de este tiempo, los volátiles se eliminaron a presión reducida para dar el producto crudo que se purificó por SFC (mediante el uso de una columna N OD, 250x30 mm x 10 µm y 40 % de MeOH (que contiene 0,1 % de NH₄OH) en CO₂ a un régimen de flujo de 60 ml/min) para dar en orden de elución:

20

Pico 1: (E)-5⁵-Bromo-5⁴-fluoro-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenocicoundecafan-9-en-4-ona (240 mg, 49 %) como un sólido blanco. ^{RMN} ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,31 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,23 - 8,33 (m, 2H), 7,97 - 8,04 (m, 1H), 7,91 (d, *J*=7,0 Hz, 1H), 7,44 (d, *J*=11,0 Hz, 1H), 5,77 - 5,81 (m, 2H), 4,95 - 5,04 (m, 2H), 4,27 - 4,38 (m, 2H), 2,61 - 2,69 (m, 2H). EM (ESI): 444,1 [(H + H) (⁷⁹Br)]⁺.

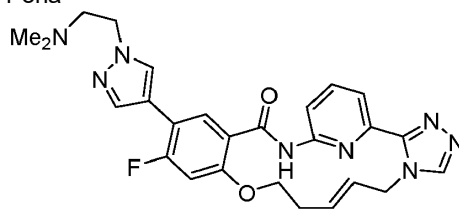
25

Pico 2: (Z)-5⁵-Bromo-5⁴-fluoro-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenocicoundecafan-9-en-4-ona (40 mg, 8 %) como un sólido marrón. ^{RMN} ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,68 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,34 (d, *J*=7,8 Hz, 1H), 8,23 - 8,29 (m, 1H), 8,03 (d, *J*=3,9 Hz, 2H), 7,47 (d, *J*=10,8 Hz, 1H), 5,45 - 5,64 (m, 2H), 5,22 - 5,29 (m, 2H), 4,40 - 4,47 (m, 2H), 2,73 - 2,78 (m, 2H). 446,1 [(M + H) (⁸¹Br)]⁺.

30

Ejemplo 178: (E)-5⁵-(1-(2-(Dimetilamino)etilo)-1H-pirazol-4-il)-5⁴-fluoro-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenocicoundecafan-9-en-4-ona

35



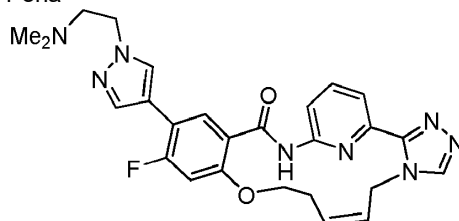
40

A una solución de (E)-5⁵-bromo-5⁴-fluoro-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenocicoundecafan-9-en-4-ona (60 mg, 0,135 mmol) en DME/H₂O (10/1, 5 ml) bajo una atmósfera de N₂ se agregó *N,N*-dimetil-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)etano-1-amina (49 mg, 0,27 mmol), Cs₂CO₃ (132 mg, 0,4 mmol) y Pd(dtbpf)Cl₂ (9,1 mg, 0,014 mmol) y la mezcla se agitó a 85 °C durante 18 h. Pasado este tiempo la mezcla se concentró a presión reducida para dar el producto crudo que se purificó por HPLC (mediante el uso de una columna Xtimate C18, 5µm 150x25mm y mediante el uso de agua (que contiene 10 mM NH₄HCO₃)/CH₃CN, del 23 % al 43 % como fase móvil a un régimen de flujo de 25 ml/min) para dar el compuesto del título (3 mg, 4 %) como un sólido marrón. ^{RMN} ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,43 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,36 - 8,40 (m, 2H), 8,23 (s, 1H), 8,05 (t, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,94 (d, *J*=6,8 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,32 (d, *J*=13,2 Hz, 1H), 5,84 (s, 2H), 5,04 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 4,25 (s, 2H), 3,33 - 3,35 (m, 2H), 2,69 (s, 2H), 2,19 (s, 6H). EM (ESI): 503,2 [M + H]⁺.

50

Ejemplo 179: (Z)-5⁵-(1-(2-(Dimetilamino)etilo)-1H-pirazol-4-il)-5⁴-fluoro-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenocicoundecafan-9-en-4-ona

55



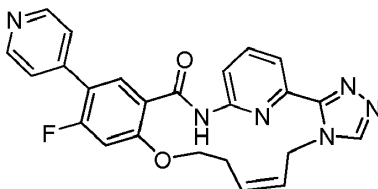
60

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Ejemplo 178 y mediante el uso de (Z)-5⁵-bromo-5⁴-fluoro-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenocicoundecafan-9-en-4-ona (30 mg, 0,067 mmol). Purificación por HPLC (mediante el uso de una columna Phenomenex Synergi C18, 150x30mm x 4µm y mediante el uso de agua (que contiene 0,05 % HCl) y CH₃CN, del 20 % al 40 %, como fase

65

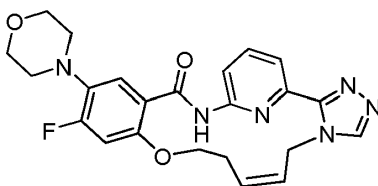
móvil a un régimen de flujo de 25 ml/min) dio el compuesto del título como la sal de HCl (28 mg, 62 %) como un sólido blanco. $^1\text{RMN H}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10,71 (s, 1H), 10,51 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,38 (d, $J=9,2$ Hz, 1H), 8,28 - 8,33 (m, 2H), 7,96 - 8,04 (m, 3H), 7,23 - 7,27 (m, 1H), 5,48 - 5,56 (m, 2H), 5,24 - 5,30 (m, 2H), 4,61-4,64 (m, 2H), 4,35-4,41 (m, 2H), 3,58-3,60 (m, 2H), 2,77 (s, 6H), 2,71-2,73 (m, 2H). EM (ESI): 503,2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 180: (Z)-5⁴-Fluoro-5⁵-(piridina-4-ilo)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclundecafan-9-en-4-ona



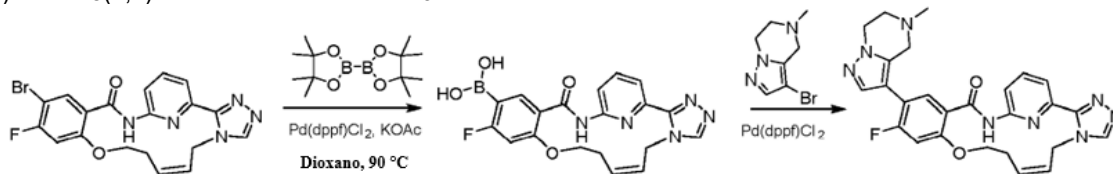
A una solución de (Z)-5⁵-bromo-5⁴-fluoro-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclundecafan-9-en-4-ona (50 mg, 0,112 mmol) en EtOH/H₂O (10/1, 2 ml) se añadió ácido piridin-4-ilborónico (28 mg, 0,22 mmol), K₂CO₃ (31 mg, 0,22 mmol) y PEPPSI-Ipr (8 mg, 0,011 mmol) bajo una atmósfera de N₂ y la reacción se agitó a 90 °C durante 1 h. Pasado este tiempo la mezcla se concentró para dar el producto bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice mediante el uso de DCM/MeOH (100/1 a 10/1) como eluyente para dar el compuesto del título (13 mg, 26 %) como un sólido blanco. $^1\text{RMN H}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10,74 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,69 (d, $J=4,4$ Hz, 2H), 8,37 (d, $J=9,2$ Hz, 1H), 8,28 (m, 1H), 8,03 (s, 2H), 7,62 (d, $J=3,6$ Hz, 2H), 7,44 (d, $J=12,4$ Hz, 1H), 5,42 - 5,68 (m, 2H), 5,27 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 2,78 (s, 2H). EM (ESI): 443,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 181: (Z)-5⁴-Fluor-5⁵-morfolino-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclundecafan-9-en-4-ona

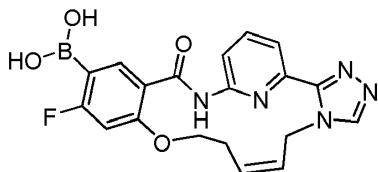


Una mezcla de (Z)-5⁵-bromo-5⁴-fluoro-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclundecafan-9-en-4-ona (30 mg, 0,067 mmol), morfolina (29 μL , 0,34 mmol), *t*-BuONa (13 mg, 0,13 mmol), Pd₂(dba)₃ (6 mg, 0,007 mmol) y RuPhos (6 mg, 0,014 mmol) en dioxano/THF (2 ml, 1/1) se agitó con atmósfera de N₂ a 110 °C durante 4 h. Pasado este tiempo la mezcla se purificó por HPLC (mediante el uso de una columna Waters Xbridge Prep OBD C18, 5 μm 150x30mm y mediante el uso de agua (que contiene 0,05 % NH₃·H₂O)/CH₃CN, del 30 % al 60 % como fase móvil a un régimen de flujo de 25 ml/min) para dar el compuesto del título (5 mg, 16 %) como un sólido blanco. $^1\text{RMN H}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10,79 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,26 ($J=2,8, 6,8$ Hz, 1H), 7,98 - 8,02 (m, 2H), 7,80 (d, $J=10,0$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J=14,0$ Hz, 1H), 5,54 (br s, 1H), 5,40 - 5,49 (m, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,35 (t, $J=4,0$ Hz, 2H), 3,72 - 3,76 (m, 4H), 2,95 - 2,98 (m, 4H), 2,71 (s, 2H). EM (ESI): 451,0 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 182: (Z)-5⁴-Fluoro-5⁵-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-il)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclundecafan-9-en-4-ona



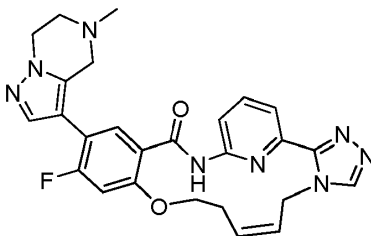
Etapa A. (Z)-(5⁴-Fluoro-4-oxo-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclundecafan-9-en-5⁵-il)ácido borónico



A una solución del compuesto (Z)-5⁵-bromo-5⁴-fluoro-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclundecafan-9-en-4-ona (50 mg, 0,11 mmol) en dioxano (3 ml) se añadió 4,4,4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-

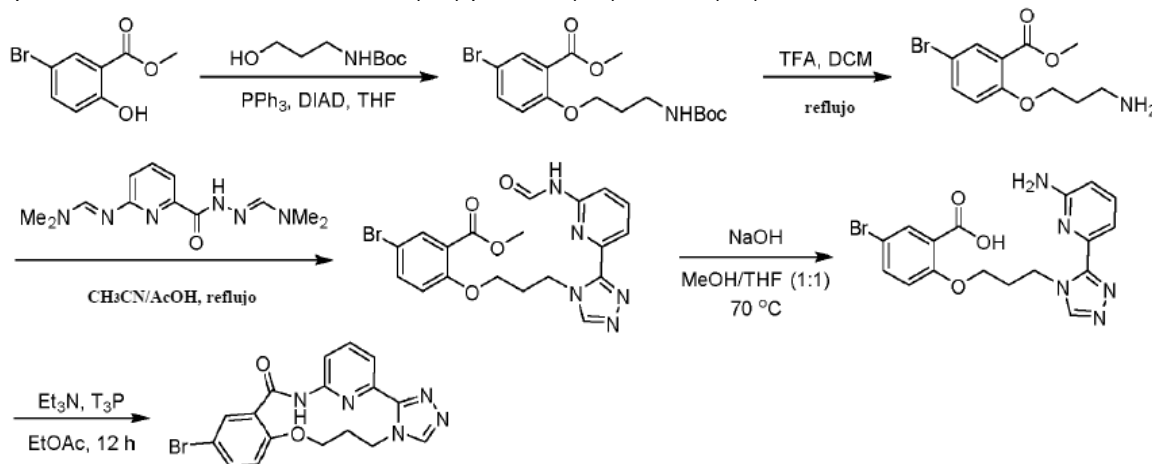
bi(1,3,2-dioxaborolano) (143 mg, 0,55 mmol) y KOAc (54 mg, 0,55 mmol) seguido de Pd(dppf)Cl₂ (6 mg, 0,01 mmol) bajo una atmósfera de N₂ y la mezcla se agitó a 90 °C durante 18 h. Después de este tiempo, la mezcla se concentró para dar el producto crudo (180 mg) como una goma oscura, que se usó sin más purificación en la siguiente Etapa. EM (ESI): 409,9 [M + H]⁺.

Etapa B. (Z)-5⁴-Flúor-5⁵-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-il)-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenocicloundecafan-9-en-4-ona

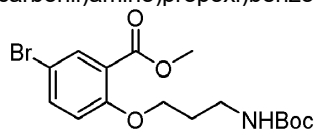


A una solución de (Z)-(5⁴-fluoro-4-oxo-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenocicloundecafan-9-en-5⁵-il)ácido borónico (180 mg, bruto, 0,11 mmol) en DME/H₂O (10/1, 6 ml) se añadió 3-bromo-5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (48 mg, 0,22 mmol), K₂CO₃ (46 mg, 0,33 mmol) y Pd(dtbpf)Cl₂ (6 mg, 0,01 mmol) bajo una atmósfera de N₂ y la mezcla se agitó a 90 °C durante 18 h. Pasado este tiempo la mezcla se concentró para dar el producto crudo que se purificó por HPLC (mediante el uso de una columna Phenomenex Synergi C18, 4µm 150x30mm y mediante el uso de agua (que contiene 0,225 % HCOOH)/CH₃CN, del 15 % al 45 % como fase móvil a un régimen de flujo de 25 ml/min) para dar el compuesto del título (4,2 mg, 11 %, dos Etapas) como un sólido marrón. ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,75 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,28 (t, *J*=4,4 Hz, 1H), 8,09 (d, *J*=9,2 Hz, 1H), 8,01 (d, *J*=4,4 Hz, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,32 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 5,49 - 5,57 (m, 2H), 5,24 (s, 2H), 4,43 (s, 2H), 4,24 (s, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,74 (s, 2H), 2,59 - 2,60 (m, 4H). EM (ESI): 501,2 [M + H]⁺.

Ejemplo 183: 5⁵-Bromo-1⁴H-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclounafano-4-ona

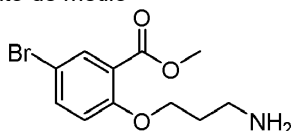


Etapa A. Metil 5-bromo-2-(3-((*Tercio*-butoxicarbonil)amino)propoxi)benzoato



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Ejemplo 1, Etapa A y mediante el uso de 5-bromo-2-hidroxibenzoato de metilo (2,5 g, 10,9 mmol) para dar el producto deseado (3,7 g, 89 %) como un aceite incoloro.

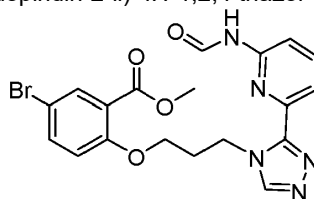
Etapa B. 2-(3-aminopropoxi)-5-bromobenzoato de metilo



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Ejemplo 1, Etapa B y mediante el uso de metilo 5-bromo-2-(3-(*terc*-butoxicarbonilamino)propoxi)benzoato (1,6 g, 4,0 mmol) para dar el

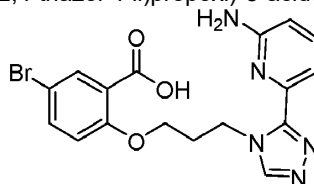
producto deseado (1,1 g, 93%) como un aceite incoloro.

Etapas C. Metil 5-bromo-2-(3-(3-(6-formamidopiridin-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)propoxi)benzoato



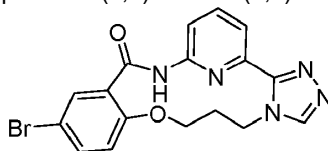
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Ejemplo 1, Etapa C y mediante el uso de 2-(3-aminopropoxi)-5-bromobenzoato de metilo (1,18 g, 4,10 mmol) y (*E*)-*N*-(6-(2-((*E*)-(dimetilamino)metileno)hidrazina-1-carbonil)piridin-2-il)-*N,N*-dimetilformimidamida (538 mg, 2,05 mmol) para dar el compuesto del título (670 mg, 71 %) como producto principal como un sólido amarillo que se usó sin más purificación en la siguiente Etapa. EM (ESI): 460,0 [(M + H) (⁷⁹Br)]⁺.

Etapas D. 2-(3-(3-(6-Aminopiridin-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)propoxi)-5-ácido bromobenzoico



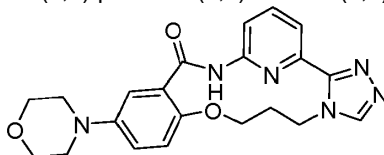
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Ejemplo 1, Etapa D y mediante el uso de metilo 5-bromo-2-(3-(3-(6-formamidopiridina-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)propoxi)benzoato (275 mg, 0,6 mmol) para dar el producto deseado (471 mg) como un sólido amarillo que se usó sin más purificación en la siguiente Etapa. EM (ESI): 418,1 [(M + H) (⁷⁹Br)]⁺.

Etapas E. 5⁵-Bromo-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclononafano-4-ona



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Ejemplo 1, Etapa E y mediante el uso de ácido 2-(3-(3-(6-aminopiridin-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)propoxi)-5-bromobenzoico (471 mg, 1,1 mmol) para dar el compuesto del título (140 mg, 31 %) como un sólido blanco. ^{RMN} ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,42 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,95 (d, *J*=7,8 Hz, 1H), 7,85 (dd, *J*=7,5, 0,8 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,44 (d, *J*=2,5 Hz, 1H), 7,32 (d, *J*=7,8 Hz, 1H), 7,01 (d, *J*=9,0 Hz, 1H), 4,78 (br s, 2H), 4,07 (br s, 2H), 2,19 (br s, 2H). EM (ESI): 400,0 [(M + H) (⁷⁹Br)]⁺.

Ejemplo 184: 5⁵-Morfolin-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclononafano-4-ona



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general del Ejemplo 3 y mediante el uso de 5⁵-bromo-1⁴*H*-6-oxa-3-aza-2(2,6)-piridina-1(3,4)-triazol-5(1,2)-bencenociclononafano-4-ona (70 mg, 0,17 mmol) para dar el producto deseado (50 mg, 70 %) como un sólido blanco. ^{RMN} ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9,50 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,90 - 7,99 (m, 2H), 7,68 (dd, *J*=7,5, 1,3 Hz, 1H), 7,44 (d, *J*=3,0 Hz, 1H), 7,06 (dd, *J*=9,0, 3,0 Hz, 1H), 6,89 (d, *J*=9,0 Hz, 1H), 4,15 - 4,26 (m, 2H), 3,84 - 3,90 (m, 4H), 3,10 - 3,17 (m, 4H), 2,49 (br s, 2H), 1,86 (br s, 2H). EM (ESI): 407,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 185: Breve descripción del ensayo ASK1 TR-FRET

La actividad de la proteína cinasa de 5 nM GST-hASK1 (Life Technologies PV4011) se analizó con 100 μM de ATP y 2 μM de sustrato 3 de STK biotinilado con HTRF (Kit CisBio 62ST3PEJ), a temperatura ambiente en 25 mM de Hepes, pH 7,5, 50 mM de NaCl, MgCl 10 mM₂, Brij-35 al 0,02 %, DTT 1 mM y DMSO al 1 %.

Brevemente, se distribuyeron alícuotas de 20 µL de una reserva de 1,5x de ASK1, STK Substrate 3 y Assay Buffer en los pocillos de una Optiplate blanca de 384 pocillos, antes de agregar 0,3 µL de una reserva de compuesto de 100x en DMSO, o DMSO solo como blanco y 100% Controles de actividad. Después de una pre-incubación de 10 minutos, se inició la actividad de la proteína cinasa ASK1 mediante la adición de 10 µl de ATP 300 µM. Después de 5 horas, la actividad de la cinasa se extinguió mediante la adición de 30 µL de los compuestos del CisBio Kit 62ST3PEJ: 0,5 µM de estreptavidina XL665; y 100x STK Anticuerpo-Eu Criptato; en tampón de detección que contiene suficiente EDTA para quelar Mg²⁺ en el tampón de ensayo. Las placas se leyeron después de 65 minutos en un lector de placas Envision, con los siguientes compuestos y configuraciones: Espejo superior, Lance Delfia Dual (662); filtro UV Ex, 320 nm (111); Filtro de emisión para donante, 615 nm (203); Filtro de emisión para aceptador; 665 nm (205); y retardo de 100 u sec, con salida de relación 665/615.

Después de restar el blanco de los valores de los pocillos de prueba y de control, se graficó la salida de la relación 665/615 dependiente de ASK1 frente al logaritmo de la concentración del compuesto, y el IC₅₀ valores obtenidos de un ajuste de 4 parámetros en Graphpad Prism.

Los compuestos descritos en la presente descripción se analizaron en el ensayo bioquímico anterior. Los resultados se proporcionan más abajo, en donde el número compuesto corresponde a los números establecidos en los ejemplos anteriores, "+" representa un IC₅₀ de menos de 10 µM, pero mayor de 1 µM, "++" representa un IC₅₀ menor o igual a 1 µM, pero mayor a 0,1 µM, y "+++" representa un IC₅₀ menor o igual a 0,1 µM.

Tabla 1.

IC50	Compuestos
+++	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 32, 33, 34, 42, 44, 89, 91, 93, 94, 96, 97, 153, 156, 159, 160, 161, 162, 169, 170, 171, 172, 173,
++	31, 90, 92, 95, 98, 154, 155, 157, 158, 163, 184
+	166, 183
Mayor o igual a 10 µM	152, 164, 167

Alternativamente, la actividad de la proteína cinasa de los compuestos descritos en la presente descripción se analizó mediante el uso del ensayo ASK1/MAP3K5 de Reaction Biology Corp. El procedimiento del ensayo se puede encontrar en el sitio web de Reaction Biology Corp. en http://www.reactionbiology.com/webapps/site/KinasePDFs/ASK1_MAP3K5.pdf. Se usó ASK1/MAP3K5 como proteína cinasa y se usaron 20 µM de proteína básica de mielina (MBP) y 10 µM de ATP como sustrato.

Los resultados se proporcionan más abajo, en donde el número compuesto corresponde a los números establecidos en los ejemplos anteriores, "+" representa un IC₅₀ de menos de 10 µM, pero mayor de 1 µM, "++" representa un IC₅₀ menor o igual a 1 µM, pero mayor a 0,1 µM, y "+++" representa un IC₅₀ menor o igual a 0,1 µM.

Tabla 2.

IC50	Compuestos
+++	2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 15, 17, 18, 20, 21, 22, 23, 26, 27, 29, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 91, 93, 94, 96, 97, 99, 101, 103, 104, 106, 107, 108, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 122, 124, 127, 130, 134, 135, 136, 137, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 151, 156, 168, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181
++	45a, 100, 125, 138, 139, 150, 165,
+	102, 121, 123,
Mayor o igual a 10 µM	

Ejemplo 186: Breve descripción del ensayo ASK1 (AUTO PHOS T838)

La autofosforilación de ASK1 T838 se midió en células HEK-293T mediante el uso del formato de ensayo MSD. Se sembraron células HEK 293T en placas de 15 cm a una densidad de 18 millones de células y 20 ml de DMEM con FBS al 10 %, medio Pen/Strep. Las placas se incubaron a 37 °C durante toda la noche. Los medios de las placas se cambiaron a OPTI-MEM, los medios libres de suero y las células se transfectaron con 9 µg de plásmido de longitud completa marcado con ASK1-V5 mediante el uso de Lipofectamine 2000 (Invitrogen) y las placas se incubaron a 37 °C durante toda la noche. Las células se tripsinizaron, se contaron en Nexcellometer y se sembraron en placas de cultivo de tejidos de 96 pocillos con 100 000 células/pocillo y 200 µl de medio. Las células se incubaron durante 4 horas a 37 °C y luego se añadieron los compuestos ASK1 mediante el uso de un HP 300e. Los compuestos se ensayaron a 20 µM con 3 veces, puntos de dilución de 10 puntos y luego se incubaron durante 1 hora a 37 °C. Se preparó un tampón de lisis (Cell Signaling) con inhibidor de proteasa y fosfatasa y se mantuvo a 4 °C hasta su uso.

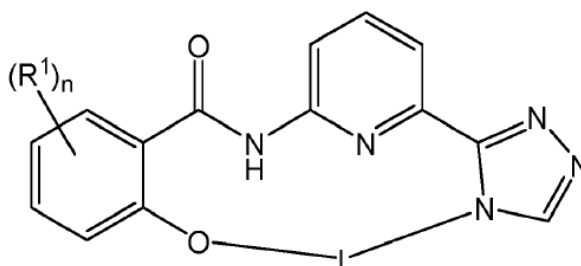
Se descartó el medio de las células y se añadieron 120 µl de tampón de lisis frío a las células, la placa se agitó a 4 °C durante 1 hora. El lisado se mezcló mediante el uso de un manipulador de líquidos Apricot; aspirando hacia arriba y hacia abajo 16 veces a alta velocidad mediante el uso de un volumen de 50 µL. Se transfirieron 50 µl de lisados celulares a placas MSD recubiertas previamente que contienen anticuerpo anti-V5 de ratón (dilución 1:500) y se lavaron 3 veces con tampón de lavado MSD (TBST) y se bloquearon con una solución de BSA al 3 %. A continuación, las placas se incubaron en un agitador de placas durante toda la noche a 4 °C. Las placas se lavaron 3 veces con tampón de lavado MSD y se añadieron 50 µl de anticuerpo anti-pASK1 T838 de conejo a los pocillos y se incubaron durante 2 horas a temperatura ambiente en un agitador de placas. A continuación, se lavaron las placas y se añadieron a los pocillos 50 µl de sulfa-tag anti-conejo de cabra (dilución 1:500) y se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente en un agitador de placas. Las placas se lavaron 3 veces y se añadieron a los pocillos 150 µl de tampón de lectura MSD 2X. Las placas se leyeron inmediatamente en un lector de instrumentos MSD donde se midió la señal de quimioluminiscencia. Los datos se analizaron mediante el uso de Graph Pad o Genedata, los datos se normalizaron y representaron, % de actividad frente al logaritmo de la concentración del compuesto. Los valores de IC₅₀ se obtuvieron a partir de un ajuste de 4 parámetros.

Los compuestos descritos en la presente descripción se analizaron en el ensayo basado en células anterior. Los resultados se proporcionan más abajo, en donde el número de compuesto corresponde a los números establecidos en los ejemplos anteriores, "+" representa un IC₅₀ de más de 10 µM, "++" representa un IC₅₀ igual o inferior a 10 µM, pero superior a 1 µM, y "+++" representa un IC₅₀ igual o inferior a 1 µM.

IC ₅₀	Compuestos
+++	3, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 26, 27, 29, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 91, 93, 94, 96, 97, 99, 101, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 122, 124, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 153, 156, 159, 160, 168, 169, 172, 173, 174, 175, 178, 179, 180, 181, 182,
++	2, 8, 25, 28, 30, 45a, 90, 92, 95, 100, 123, 125, 137, 138, 154, 155, 157, 158, 161, 162, 165, 171, 176, 177
+	98, 102, 121, 152, 163, 164, 166, 167,

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula (I):



Fórmula (I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

n se selecciona de 0, 1 y 2;

L se selecciona de alquileo C₃₋₅ y alquenileno C₃₋₅, en donde dicho alquileo C₃₋₅ y alquenileno C₃₋₅ están opcionalmente sustituidos con uno o dos R²;

R¹ en cada aparición se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, carbociclilo, heterociclilo, halo, -CN, -C(O)R^{1a}, -C(O)₂R^{1a}, -C(O)N(R^{1a})₂, -N(R^{1a})₂, -N(R^{1a})C(O)R^{1a}, -N(R^{1a})C(O)₂R^{1a}, -N(R^{1a})C(O)N(R^{1a})₂, -N(R^{1a})S(O)₂R^{1a}, -OR^{1a}, -OC(O)R^{1a}, -OC(O)N(R^{1a})₂, -SR^{1a}, -S(O)R^{1a}, -S(O)₂R^{1a}, -S(O)N(R^{1a})₂, y -S(O)₂N(R^{1a})₂, en donde dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, carbociclilo y heterociclilo, están opcionalmente sustituidos con uno o más R¹⁰;

R^{1a} en cada aparición se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, carbociclilo y heterociclilo, en donde dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, carbociclilo y heterociclilo en cada aparición están opcionalmente e independientemente sustituidos con uno o más R¹⁰;

R¹⁰ en cada aparición se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, carbociclilo, heterociclilo, halo, -CN, -C(O)R^{10a}, -C(O)₂R^{10a}, -C(O)N(R^{10a})₂, -N(R^{10a})₂, -N(R^{10a})C(O)R^{10a}, -N(R^{10a})C(O)₂R^{10a}, -N(R^{10a})C(O)N(R^{10a})₂, -N(R^{10a})S(O)₂R^{10a}, -OR^{10a}, -OC(O)R^{10a}, -OC(O)N(R^{10a})₂, -SR^{10a}, -S(O)R^{10a}, -S(O)₂R^{10a}, -S(O)N(R^{10a})₂, y -S(O)₂N(R^{10a})₂;

R^{10a} en cada aparición se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, carbociclilo y heterociclilo;

R² en cada aparición se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆, -CN, -C(O)R^{2a}, -C(O)₂R^{2a}, -C(O)N(R^{2a})₂, -NO₂, -N(R^{2a})₂, -N(R^{2a})C(O)R^{2a}, -N(R^{2a})C(O)₂R^{2a}, -N(R^{2a})C(O)N(R^{2a})₂, -N(R^{2a})S(O)₂R^{2a}, -OR^{2a}, -OC(O)R^{2a}, -OC(O)N(R^{2a})₂, -SR^{2a}, -S(O)R^{2a}, -S(O)₂R^{2a}, -S(O)N(R^{2a})₂, y -S(O)₂N(R^{2a})₂, en donde dicho alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno o más R²⁰;

R^{2a} en cada aparición se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, carbociclilo y heterociclilo en donde dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, carbociclilo y heterociclilo en cada aparición están opcionalmente e independientemente sustituidos con uno o más R²⁰;

y R²⁰ se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆, halo y -OR^{20a}; y

R^{20a} en cada aparición se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, carbociclilo y heterociclilo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde L es alquileo C₃₋₅ opcionalmente sustituido con uno o dos R²; o L es alquileo C₄ opcionalmente sustituido con uno o dos R²; o L es alquenileno C₄ opcionalmente sustituido con uno o dos R².

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde:

R² en cada aparición se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆, -CN, -C(O)R^{2a}, -C(O)₂R^{2a}, -C(O)N(R^{2a})₂, -NO₂, -N(R^{2a})₂, -N(R^{2a})C(O)R^{2a}, -N(R^{2a})C(O)₂R^{2a}, -OR^{2a}, -OC(O)R^{2a}, y -OC(O)N(R^{2a})₂, en donde dicho alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno a cuatro R²⁰;

R^{2a} en cada aparición se selecciona independientemente de H o alquilo C₁₋₆, en donde dicho alquilo C₁₋₆ en cada aparición está opcionalmente e independientemente sustituido con uno a tres R²⁰; y

R²⁰ es independientemente halo u -OR^{20a}; y

R^{20a} en cada aparición es independientemente H o alquilo C₁₋₆.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en donde R² es alquilo C₁₋₄; o R² es metilo.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde L es -(CH₂)₄-, -CH₂-CH(CH₃)-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-, -(CH₂)₅-, -(CH₂)₃- o -CH₂-CH=CH-CH₂-.

6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde n es 0.

7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde:

(i) R^1 en cada aparición se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , heterociclilo no aromático monocíclico de 4 a 7 miembros, heteroarilo que contiene N de 5 a 6 miembros, espiro de 6 a 8 miembros o heterociclilo bicíclico con puente, halo, -CN, $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)_2R^{1a}$, $-C(O)N(R^{1a})_2$, $-S(O)_2R^{1a}$, y $-S(O)_2N(R^{1a})_2$, en donde dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , heterociclilo no aromático monocíclico de 4 a 7 miembros, heteroarilo que contiene N de 5 a 6 miembros y heterociclilo bicíclico con puente o espiro de 6 a 8 miembros, están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro R^{10} ;

R^{1a} en cada aparición se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} , y heterociclilo no aromático que contiene N monocíclico de 4 a 7 miembros, en donde dicho alquilo C_{1-6} , y heterociclilo no aromático que contiene N monocíclico de 4 a 7 miembros en cada aparición están opcionalmente e independientemente sustituidos con uno o tres R^{10} ; y

R^{10} en cada aparición se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6} , halo y cicloalquilo C_{3-6} .

8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde:

R^1 en cada aparición se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} seleccionado de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, heterociclilo monocíclico de 4 a 7 miembros seleccionado de azetidino, pirrolidino, tetrahydrofuranilo, tianilo, imidazolidino, pirazolidino, oxazolidino, isoxazolidino, tiazolidino, isotiazolidino, dioxolanilo, ditiolanilo, oxatiolanilo, piperidino, tetrahidropiranilo, tianilo, piperazino, morfolino, tiomorfolino, dioxanilo, ditianilo, trioxanilo, tritiano, azepanilo, oxepanilo, tiepanilo, dihydrofuranilo, imidazolinilo, dihydropiranilo, pirrolilo, furanilo, tiofenilo (o tienilo), imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, furazanilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, ditiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridinilo, piranilo, tiopiranilo, pirazinilo, pirimidino, piridazinilo, oxazinilo, tiazinilo, dioxinilo, ditiinilo, oxatianilo, triazinilo, tetrazinilo, azepinilo, oxepinilo, tiepinilo, diazepinilo y tiazepinilo, espiro de 6 a 8 miembros o heterociclilo bicíclico con puente seleccionado de 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabicyclo[3.1.1]heptanilo, 2-azaespiro[3.3]heptanilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptanilo, 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octanilo, 6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptanilo, 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octanilo, 3-oxa-6-azabicyclo[3.1.1]heptanilo y 5-azaespiro[2.3]hexanilo, halo, -CN, $-C(O)R^{1a}$, y $-S(O)_2R^{1a}$, en donde dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , heterociclilo monocíclico de 4 a 7 miembros y heterociclilo bicíclico con puente o espiro de 6 a 8 miembros están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro R^{10} ;

R^{1a} en cada aparición es H, alquilo C_{1-6} o heterociclilo monocíclico de 4 a 7 miembros seleccionado de azetidino, pirrolidino, imidazolidino, pirazolidino, oxazolidino, isoxazolidino, tiazolidino, isotiazolidino, piperidino, piperazino, morfolino y azepanilo; y

R^{10} en cada aparición se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} seleccionado de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, y halo.

9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde:

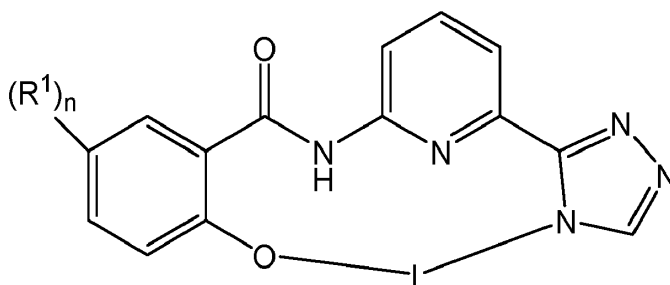
n es 1;

R^1 en cada aparición se selecciona independientemente de $-CH_3$, $-CF_3$, $-CH=CH_2$, heterociclilo seleccionado de azetidino, pirrolidino, tetrahydrofuranilo, piperidino, tetrahidropiranilo, piperazino, morfolino, dihydrofuranilo, dihydropiranilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, piridinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptanilo, 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octanilo, 6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptanilo, 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octanilo y 3-oxa-6-azabicyclo[3.1.1]heptanilo, -Br, -F, -CN, $-C(O)R^{1a}$, y $-S(O)_2R^{1a}$, en donde dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o dos R^{10} ;

R^{1a} en cada aparición es H, $-CH_3$ o pirrolidino;

R^{10} en cada aparición se selecciona independientemente de $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, ciclopropilo y -F.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto está representado por la Fórmula (II):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

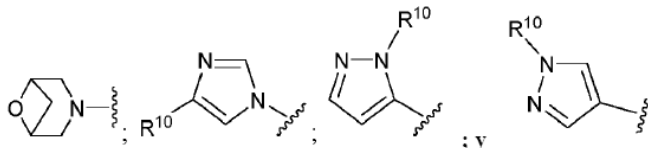
L es $-(CH_2)_4-$ o $-CH_2-CH_2-CH_2-CH(CH_3)-$;

n es 0 o 1;

R¹ es heterociclilo seleccionado de imidazolilo, pirazolilo y 6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptanilo, en donde dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido con un R¹⁰; y

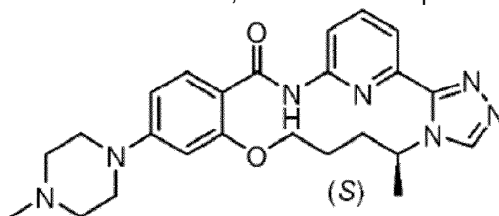
R¹⁰ es alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en donde R¹ es heterociclilo seleccionado de lo siguiente:



12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en donde R¹⁰ es $-CH_3$ o ciclopropilo.

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-13 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usar en el tratamiento de un trastorno que responde a la inhibición de la cinasa 1 reguladora de la señal de apoptosis (ASK1) en un sujeto, en donde:

(i) el trastorno se selecciona del grupo que consiste en trastorno neurodegenerativo, enfermedad cardiovascular, trastorno metabólico, enfermedad inflamatoria, trastorno autoinmunitario, trastorno óseo destructivo, enfermedad por poliglutamina, neurotoxicidad por glutamato, dolor, lesión cerebral traumática, accidente cerebrovascular hemorrágico, isquemia, hipoxia aguda, fibrosis del riñón (fibrosis renal), lesión renal, enfermedad renal diabética, nefropatía diabética, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), hipertensión arterial pulmonar (HAP), neuritis óptica, enfermedad hepática, enfermedad respiratoria, lesión por reperfusión cardíaca, hipertrofia cardíaca, fibrosis cardíaca, trastorno metabólico energético, cáncer e infección;

(ii) el trastorno es un trastorno neurodegenerativo, opcionalmente en donde el trastorno neurodegenerativo se selecciona de enfermedad de Alzheimer (EA), enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington y esclerosis lateral amiotrófica (ALS);

(iii) el trastorno es una enfermedad autoinmunitaria, en donde opcionalmente la enfermedad autoinmunitaria es esclerosis múltiple; o

(iv) el trastorno es una enfermedad cardiovascular, en donde opcionalmente la enfermedad cardiovascular es isquemia.