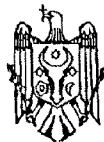




MD/EP 3317286 T2 2019.12.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) MD/EP 3317286 (13) T2

(51) Int. Cl.: *C07D 513/04* (2006.01.01)
C07D 515/04 (2006.01.01)
C07D 291/08 (2006.01.01)
C07D 515/20 (2006.01.01)
C07D 513/20 (2006.01.01)
A61K 31/407 (2006.01.01)
A61P 31/20 (2006.01.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE EUROPEAN VALIDAT

(21) Numărul de depozit: e 2018 0475 (22) Data de depozit: 2016.07.01 (96) Numărul cererii și data de depozit a cererii de brevet european: 16733102.4, 2016.07.01 (97) Numărul de publicare și data publicării de către OEB a cererii de brevet european: 3317286, 2019.09.11 (31) Numărul cererii prioritare: 15175021; 15189903; 15201332; 16157726 (32) Data de depozit a cererii prioritare: 2015.07.02; 2015.10.15; 2015.12.18; 2016.02.26 (33) Țara cererii prioritare: EP; EP; EP; EP	(49) Data publicării traducerii fasciculului de brevet european validat: BOPI nr. 12/2019, 2019.12.31 (80) Data publicării mențiunii eliberării de către OEB: EPB nr. 37/2019, 2019.09.11 (82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 06/2018, 2018.06.30
(71) Solicitant: Janssen Sciences Ireland Unlimited Company, IE (72) Inventatori: VENDEVILLE Sandrine Marie Helene, BE; LAST Stefaan Julien, BE; DEMIN Samuel Dominique, BE; GROSSE Sandrine Celine, BE; HACHE Geerwin Yvonne Paul, BE; HU Lili, BE; PIETERS Serge Maria Aloysius, BE; ROMBOUTS Geert, BE; VANDYCK Koen, BE; VERSCHUEREN Wim Gaston, BE; RABOISSON Pierre Jean-Marie Bernard, BE (73) Titular: Janssen Sciences Ireland Unlimited Company, IE (74) Mandatar autorizat: MARGINE Ion	

MD/EP 3317286 T2 2019.12.31

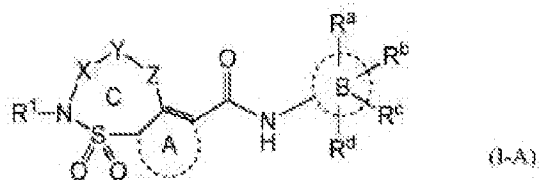
(54) Derivați de sulfamoidarilamidă ciclizați și utilizarea acestora ca medicamente pentru tratamentul hepatitei B

(57) Rezumat:

1

Inhibitori ai replicării VHB cu Formula (I-A), incluzând forme izomere stereochemic, și săruri, hidrați, solvați ai acestora, în care R^a până la R^d și R^1 până la R^8 au semnificația definită aici. Prezenta invenție se referă, de asemenea, la procedee pentru prepararea respectivilor compuși, compoziții farmaceutice care le conțin și utilizarea lor, singure sau în combinație cu alți inhibitori de VHB, în terapia VHB.

2



Revendicări: 22

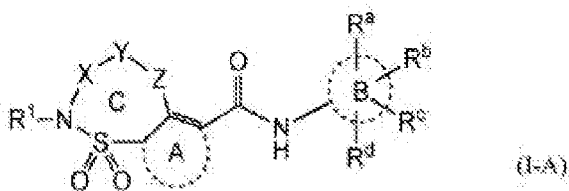
(54) Cyclized sulfamoylarylamide derivatives and the use thereof as medicaments for the treatment of hepatitis B

(57) Abstract:

1

Inhibitors of HBV replication of Formula (I-A), including stereochemically isomeric forms, and salts, hydrates, solvates thereof, wherein R^a to R^d and R^1 to R^8 have the meaning as defined herein. The present invention also relates to processes for preparing said compounds, pharmaceutical compositions containing them and their use, alone or in combination with other HBV inhibitors, in HBV therapy.

2



Claims: 22

Descriere:**(Descrierea se publică în redacția solicitantului)****DOMENIUL INVENȚIEI**

- 5 Prezentă invenție se referă la inhibitori ai replicării HBV. Invenția se referă, de asemenea, la procedee pentru prepararea respectivilor compuși, compoziții farmaceutice care îi conțin și utilizarea lor, individual sau în combinație cu alți inhibitori de HBV, în terapia HBV.

BAZELE INVENȚIEI

- 10 Virusul Hepatitei B (HBV) este un virus ADN parțial dublu catenar (ADNds), anvelopat, din familia Hepadnavirus (*Hepadnaviridae*). Genomul său conține 4 cadre de citire suprapuse: gena precore/nucleu; gena polimerazei; genele L, M și S, care codifică pentru cele 3 proteine de anvelopă; și gena X.

- 15 După infecție, genomul ADN parțial dublu catenar (ADN-ul circular relaxat; ADNrc) este transformat într-un ADN circular închis covalent (ADNccc) în nucleul celulei gazdă și sunt transcrise ARNm-urile virale. Odată încapsidat, ARN-ul pregenomic (ARNpg), care codifică de asemenea, și proteina de bază și Pol, servește ca tipar pentru transcripția inversă, care regenerează parțial genomul ADNc (ADNrc) din nucleocapsidă.

- 20 HBV a provocat epidemii în anumite părți din Asia și Africa și este endemic în China. HBV a infectat aproximativ 2 miliarde de persoane din întreaga lume, dintre care aproximativ 350 de milioane de persoane au dezvoltat infecții cronice. Virusul provoacă boala hepatita B, iar infecția cronică este corelată cu un risc deosebit de ridicat de dezvoltare a cirozei și a carcinomului hepatocelular. În plus, HBV acționează ca un virus helper la virusul hepatitei delta (HDV) și se estimează că, la nivel mondial, peste 15 milioane de persoane pot fi infectate cu HBV/HDV, cu un risc crescut de progresare rapidă la ciroză și decompensare hepatică mărită, decât pacienții care suferă numai de HBV (Hughes, S.A. și colab. Lancet 2011, 378, 73-85).

- 25 Transmiterea virusului hepatitei B rezultă din expunerea la sângele sau la fluidele corporale infecțioase, în timp ce ADN-ul viral a fost detectat în salivă, lacrimi și urină la purtătorii cronici cu ADN cu titru ridicat în ser.

- 30 Există un vaccin eficient și bine tolerat, însă opțiunile de tratament direct sunt limitate în prezent la interferon și la următoarele antivirale; tenofovir, lamivudină, adefovir, entecavir și telbivudină.

- 35 În plus, heteroarildihidropirimidinele (HAP-uri) au fost identificate ca o clasă de inhibitori de HBV în cultură de țesut și pe modele de animale (Weber și colab., Antiviral Res. 54: 69-78).

WO2013/006394, publicat la 10 ianuarie 2013, se referă la o subclasă de sulfamoid-
arilamide active împotriva HBV.

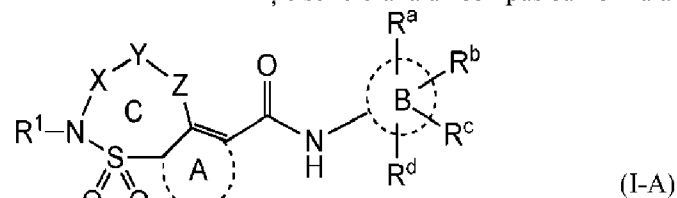
WO2013/096744, publicat pe 26 iunie 2013 se referă la compușii activi împotriva HBV.

- 40 Printre problemele cu care se pot confrunta antivirale directe împotriva HBV sunt toxicitatea, mutagenitatea, lipsa selectivității, eficacitatea slabă, biodisponibilitatea slabă, solubilitatea scăzută și dificultatea de sinteză.

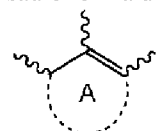
- 45 Există necesitatea de inhibitori suplimentari de HBV care să poată depăși cel puțin unul dintre aceste dezavantaje sau care să prezinte avantaje suplimentare, cum ar fi putere crescută sau o fereastră de siguranță crescută.

REZUMATUL INVENȚIEI

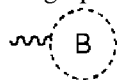
Prezentă invenție se referă la un compus cu Formula (I-A)



sau o formă de stereoisomer sau tautomer al acestuia, în care



reprezintă un aril monociclic cu 5 sau 6 membri conținând opțional unul sau doi heteroatomi, astfel de aril fiind opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți fiecare selectat independent din grupul care constă din C₁-C₃ alchil, în special metil, C₃-C₄cicloalchil, -CN și halogen;



- 5 reprezintă un aril cu 6 membri conținând opțional un atom de azot;
X reprezintă -CR²R³-;
Y reprezintă C₁-C₇alcandiil sau C₂-C₇alchendiil, fiecare opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți fiecare selectat independent din grupul care constă din C₁-C₄alchil, fluor, și -OH;
Z reprezintă un heteroatom, preferabil NH sau oxigen și mai preferabil oxigen, sau o legătură simplă;
- 10 R^a, R^b, R^c și R^d sunt fiecare selectați independent din grupul care constă din hidrogen, halogen, -CHF₂, -CF₂-metil, -CH₂F, -CF₃, -OCF₃, -CN, C₃-C₄cicloalchil și -C₁-C₄alchil;
R¹ este hidrogen sau C₁-C₁₀alchil opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți fiecare selectat independent din grupul care constă din -OH, fluor, și oxo;
- 15 R² este selectat din grupul care constă din hidrogen; C₁-C₁₀alchil opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți fiecare selectat independent din grupul care constă din -OH, fluor, metoxi, oxo, și -C(=O)OC₁-C₄alchil; C₁-C₃alchil-R⁷; C₂-C₄alchinil; a un inel saturat cu 3-7 membri conținând opțional unul sau mai mulți heteroatomi fiecare selectat independent din grupul care constă din O, S și N; și aril monociclic conținând opțional unul sau doi heteroatomi; în care
- 20 respectivii C₁-C₃alchil-R⁷, un inel saturat cu 3-7 membri sau arilul monociclic sunt fiecare opțional substituiți cu unul sau mai mulți substituenți R⁸;
R³ este hidrogen sau C₁₋₆alchil opțional substituit cu -OH; în special, hidrogen sau metil;
sau R² și R³ luați împreună cu atomul de carbon la care sunt atașați formează un inel saturat cu 3-7 membri conținând opțional unul sau mai mulți heteroatomi fiecare selectat independent din grupul
- 25 care constă din O, S și N, și fiind opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți fiecare selectat independent din grupul care constă din -OH, fluor, metoxi, oxo, -C(=O)OC₁-C₄alchil, benzil, și C₁-C₄alchil opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți fiecare selectat independent dintre fluor și/sau -OH;
- 30 R⁷ reprezintă un aril monociclic conținând opțional unul sau doi heteroatomi, și fiind opțional substituit cu unul sau doi substituenți fiecare selectat independent din grupul care constă din halo și C₁₋₃alchil; un inel saturat cu 3-7 membri conținând opțional unul sau mai mulți heteroatomi fiecare selectat independent din grupul care constă din O, S și N; sau -NR⁹R¹⁰;
în care R⁹ și R¹⁰ sunt fiecare selectați independent dintre hidrogen și C₁-C₃alchil opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți fluor;
- 35 fiecare R⁸ este selectat independent din grupul care constă din -OH, fluor, metoxi, oxo, -C(=O)OC₁-C₄alchil, C₁-C₄alchiloxiC₁-C₄alchiloxi, și C₁-C₄alchil opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți fiecare selectat independent dintre fluor și/sau -OH;
sau o sare sau un solvat acceptabile farmaceutic ale acestora.

40 Invenția se referă suplimentar la o compoziție farmaceutică care cuprinde un compus cu Formula (I-A) și un purtător acceptabil farmaceutic.

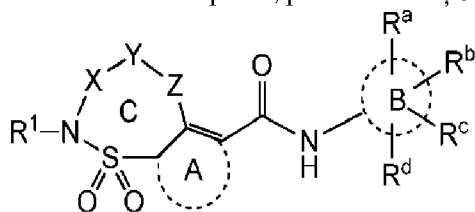
Invenția se referă, de asemenea, la compuși cu Formula (I-A) pentru utilizare ca medicament, de preferință pentru utilizarea în prevenirea sau tratarea unei infecții cu HBV la un mamifer.

45 Intr-un alt aspect, invenția se referă la o combinație dintre un compus cu Formula (I-A) și un alt inhibitor de HBV.

DESCRIEREA DETALIATĂ A INVENȚIEI

Prezenta invenție se referă la un compus cu Formula (I-A) așa cum este definit mai sus.

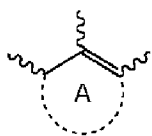
More în special, prezenta invenție se referă la un compus cu Formula (I-A)



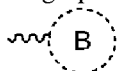
(I-A)

50

sau o formă de stereoisomer sau tautomer al acestuia, în care



reprezintă un aril monociclic cu 5 sau 6 membri conținând opțional unul sau doi heteroatomi, astfel de aril fiind opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți fiecare selectat independent din grupul care constă din C₁-C₃alchil, în special metil, C₃-C₄cicloalchil, -CN și halogen;



5

reprezintă un aril cu 6 membri conținând opțional un atom de azot;

X reprezintă -CR²R³-;

Y reprezintă C₁-C₇alcandiil sau C₂-C₇alchendiil fiecare fiind opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți fiecare selectat independent dintre C₁-C₄alchil și -OH; Z reprezintă un

10

heteroatom, preferabil oxigen, sau o legătură simplă;
R^a, R^b, R^c și R^d sunt fiecare selectați independent din grupul care constă din hidrogen, halogen, -

CHF₂, -CF₂-metil, -CHF₂, -CF₃, -OCF₃, -CN, C₃-C₄cicloalchil și -C₁-C₄alchil;

R¹ este hidrogen sau C₁-C₆alchil, astfel de C₁-C₆alchil fiind opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți fiecare selectat independent din grupul care constă din -OH, fluor, oxo, și C₁-

15

C₄alchil opțional substituit cu unul sau mai mulți fluor și/sau -OH;
R² este selectat din grupul care constă din hidrogen, C₁-C₆alchil, C₁-C₃alchil-R⁷, un inel saturat cu

3-7 membri conținând opțional unul sau mai mulți heteroatomi fiecare selectat independent din grupul care constă din O, S și N, și aril monociclic conținând opțional unul sau doi heteroatomi, astfel de C₁-C₆alchil, C₁-C₃alchil-R⁷, inel saturat cu 3-7 membri sau aril monociclic fiind opțional

20

substituit cu unul sau mai mulți R⁸;
R³ este hidrogen sau C₁-C₆alchil; în special, hidrogen sau metil;
sau R² și R³ luați împreună formează împreună cu atomul de carbon la care sunt atașați a un inel saturat cu 3-7 membri conținând opțional unul sau mai mulți heteroatomi fiecare selectat independent din grupul care constă din O, S și N, un astfel de inel saturat cu 3-7 membri fiind

25

opțional substituit cu unul sau mai mulți R⁸;
R⁷ reprezintă un aril monociclic conținând opțional unul sau doi heteroatomi; un inel saturat cu 3-7 membri conținând opțional unul sau mai mulți heteroatomi fiecare selectat independent din grupul care constă din O, S și N; sau -NR⁹R¹⁰;

în care R⁹ și R¹⁰ sunt fiecare selectați independent dintre hidrogen și C₁-C₃alchil;

30

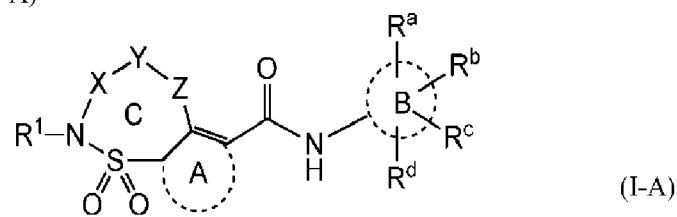
fiecare R⁸ independent este selectat din grupul care constă din -OH, fluor, metoxi, oxo, -C(=O)OC₁-C₄alchil și C₁-C₄alchil opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți fiecare selectat independent dintre fluor și/sau -OH;

sau o sare sau un solvat acceptabile farmaceutic ale acestora.

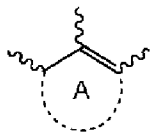
35

Intr-o formă de realizare particularizată, invenția se referă la un compus cu Formula (I-

A)

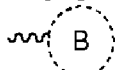


sau o formă de stereoisomer sau tautomer al acestuia, în care:



40

reprezintă un aril monociclic cu 5 sau 6 membri conținând opțional unul sau doi heteroatomi, astfel de aril fiind opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți fiecare selectat independent din grupul care constă din C₁-C₃alchil, în special metil, C₃-C₄cicloalchil, -CN și halogen;



reprezintă un aril cu 6 membri conținând opțional un atom de azot;

X reprezintă -CR²R³-;

Y reprezintă C₁-C₇alcandiil sau C₂-C₇alchendiil fiecare fiind opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți fiecare selectat independent dintre C₁-C₄alchil și -OH;

Z reprezintă un heteroatom, preferabil oxigen, sau o legătură simplă;

R^a, R^b, R^c și R^d sunt fiecare selectați independent din grupul care constă din hidrogen, halogen, -CHF₂, -CF₂-metil, -CH₂F, -CF₃, -OCF₃, -CN, C₃-C₄cicloalchil și -C₁-C₄alchil;

R¹ este hidrogen sau C₁-C₆alchil, astfel de C₁-C₆alchil fiind opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți fiecare selectat independent din grupul care constă din -OH, Fluor, oxo, și C₁-C₄alchil opțional substituit cu unul sau mai mulți Fluor și/sau -OH;

R² este selectat din grupul care constă din hidrogen, C₁-C₆alchil, C₁-C₃alchil-R⁷, a un inel saturat cu 3-7 membri conținând opțional unul sau mai mulți heteroatomi fiecare selectat independent din grupul care constă din O, S și N, și monociclic aril conținând opțional unul sau doi heteroatomi, astfel de C₁-C₆alchil, C₁-C₃alchil-R⁷, un inel saturat cu 3-7 membri sau monociclic aril fiind opțional substituit cu unul sau mai mulți R⁸;

R³ este hidrogen;

sau R² și R³ luați împreună formează împreună cu atomul de carbon la care sunt atașați un inel saturat cu 3-7 membri conținând opțional unul sau mai mulți heteroatomi fiecare selectat independent din grupul care constă din O, S și N, un astfel de inel saturat cu 3-7 membri fiind opțional substituit cu unul sau mai mulți R⁸;

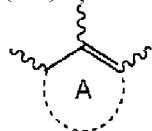
R⁷ reprezintă un aril monociclic conținând opțional unul sau doi heteroatomi; a un inel saturat cu 3-7 membri conținând opțional unul sau mai mulți heteroatomi fiecare selectat independent din grupul care constă din O, S și N; sau -NR⁹R¹⁰;

în care R⁹ și R¹⁰ sunt fiecare selectați independent dintre hidrogen și C₁-C₃alchil;

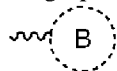
fiecare R⁸ este selectat independent din grupul care constă din -OH, fluor, metoxi, oxo, -C(=O)OC₁-C₄alchil și C₁-C₄alchil opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți fiecare selectat independent dintre fluor și/sau -OH;

sau o sare sau un solvat acceptabile farmaceutic ale acestora.

Intr-o altă formă de realizare particularizată, invenția se referă la un compus cu Formula (I-A) așa cum este definit aici, sau o formă de stereoisomer sau tautomer al acestuia, în care:



reprezintă un aril monociclic cu 5 sau 6 membri conținând opțional unul sau doi heteroatomi, astfel de aril fiind opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți fiecare selectat independent din grupul care constă din C₁-C₃alchil, în special metil, C₃-C₄cicloalchil, -CN și halogen;



reprezintă un aril cu 6 membri conținând opțional un atom de azot;

X reprezintă -CR²R³;

Y reprezintă a C₁-C₇alcandiil sau C₂-C₇alchendiil fiecare opțional substituit cu unul sau mai mulți C₁-C₄alchil sau -OH;

Z reprezintă un heteroatom, preferabil oxigen, sau o legătură simplă;

R^a, R^b, R^c și R^d sunt selectați independent din grupul care constă din hidrogen, halogen, -CHF₂, -CF₂-metil, -CH₂F, -CF₃, -OCF₃, -CN, C₃-C₄cicloalchil și -C₁-C₄alchil;

R¹ este hidrogen sau C₁-C₆alchil, astfel de C₁-C₆alchil fiind opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți fiecare selectat independent din grupul care constă din -OH, fluor, oxo, și C₁-C₄alchil opțional substituit cu unul sau mai mulți fluor și/sau -OH;

R² este selectat din grupul care constă din hidrogen, C₁-C₆alchil, C₁-C₃alchil-R⁷, un inel saturat cu 3-7 membri conținând opțional unul sau mai mulți heteroatomi fiecare selectat independent din grupul care constă din O, S și N, și aril monociclic conținând opțional unul sau doi heteroatomi, astfel de C₁-C₆alchil, C₁-C₃alchil-R⁷, un inel saturat cu 3-7 membri sau aril monociclic fiind opțional substituit cu unul sau mai mulți R⁸;

R³ este hidrogen;

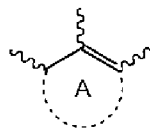
sau R² și R³ luați împreună formează împreună cu atomul de carbon la care sunt atașați un inel saturat cu 3-7 membri conținând opțional unul sau mai mulți heteroatomi fiecare selectat independent din grupul care constă din O, S și N, astfel de inel saturat cu 3-7 membri fiind opțional substituit cu unul sau mai mulți R⁸;

R⁷ reprezintă un aril monociclic conținând opțional unul sau doi heteroatomi;

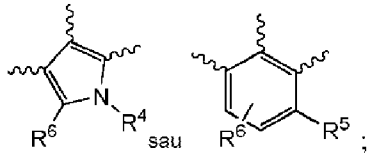
fiecare R⁸ independent este selectat din grupul care constă din -OH, fluor, metoxi, oxo, -C(=O)OC₁-C₄alchil și C₁-C₄alchil opțional substituit cu unul sau mai mulți fluor și/sau -OH;

sau o sare sau un solvat acceptabile farmaceutic ale acestora.

Intr-o altă formă de realizare, invenția se referă la un compus cu Formula (I-A) așa cum este definit aici, sau o formă de stereoizomer sau tautomer al acestuia, în care:



5 reprezintă



în care

R⁴ este hidrogen, -C₁-C₃alchil sau C₃-C₄cicloalchil; în special metil;

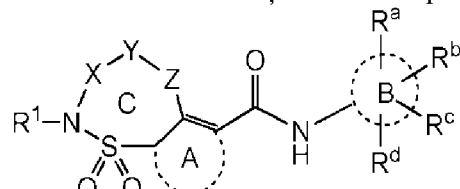
R⁵ este hidrogen sau halogen; în special fluor;

10 și în care R⁶ este selectat dintre hidrogen, metil, -CN și halogen; în special, hidrogen sau metil; în special, hidrogen sau fluor, în special hidrogen;

și toate celelalte variabile sunt așa cum au fost definite în Formula (I-A);

sau o sare sau un solvat acceptabile farmaceutic ale acestora.

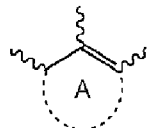
Prezenta invenție se referă în plus în special la un compus cu Formula (A)



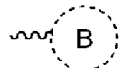
(A)

15

sau o formă de stereoizomer sau tautomer al acestuia, în care:



reprezintă un aril monociclic cu 5 sau 6 membri conținând opțional unul sau doi heteroatomi, astfel de aril fiind opțional substituit cu unul sau mai mulți metil, -CN sau halogen;



20

reprezintă un aril cu 6 membri conținând opțional un atom de azot;

X reprezintă -CR² R³;

Y reprezintă un C₁-C₇alcandiil sau C₂-C₇alchendiil fiecare opțional substituit cu unul sau mai mulți C₁-C₄alchil sau -OH;

25 Z reprezintă un heteroatom, preferabil oxigen, sau o legătură simplă;

R^a, R^b, R^c și R^d sunt selecți independent din grupul care constă din hidrogen, halogen, -CHF₂, -CF₂-metil, -CH₂F, -CF₃, -OCF₃, -CN, C₃-C₄cicloalchil și -C₁-C₄alchil;

R¹ este hidrogen sau C₁-C₆alchil, astfel de C₁-C₆alchil fiind opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți fiecare selectat independent din grupul care constă din -OH, fluor, oxo, și C₁-C₄alchil opțional substituit cu unul sau mai mulți fluor și/sau -OH;

30

R² este selectat din grupul care constă din hidrogen, C₁-C₆alchil, C₁-C₃alchil-R⁷, un inel saturat cu 3-7 membri conținând opțional unul sau mai mulți heteroatomi fiecare selectat independent din grupul care constă din O, S și N, și aril monociclic conținând opțional unul sau doi heteroatomi, astfel de C₁-C₆alchil, C₁-C₃alchil-R⁷, inel saturat cu 3-7 membri sau aril monociclic fiind opțional substituit cu unul sau mai mulți R⁸;

35

R³ este hidrogen;

sau R² și R³ luați împreună formează împreună cu atomul de carbon la care sunt atașați un inel saturat cu 3-7 membri conținând opțional unul sau mai mulți heteroatomi fiecare selectat independent din grupul care constă din O, S și N, astfel de inel saturat cu 3-7 membri fiind opțional substituit cu unul sau mai mulți R⁸;

40

R⁷ reprezintă un aril monociclic conținând opțional unul sau doi heteroatomi;

fiecare R⁸ independent este selectat din grupul care constă din -OH, fluor, metoxi, oxo, -C(=O)OC₁-C₄alchil și C₁-C₄alchil opțional substituit cu unul sau mai mulți fluor și/sau -OH;

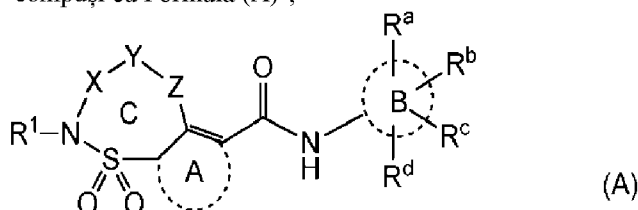
sau o sare sau un solvat acceptabile farmaceutic ale acestora.

Invenția se referă în plus, la o compoziție farmaceutică care cuprinde un compus cu Formula (A) și un purtător acceptabil farmaceutic.

- 5 Invenția se referă, de asemenea, la compuși cu Formula (A) pentru utilizare ca medicament, de preferință pentru utilizarea în prevenirea sau tratarea unei infecții cu HBV la un mamifer.

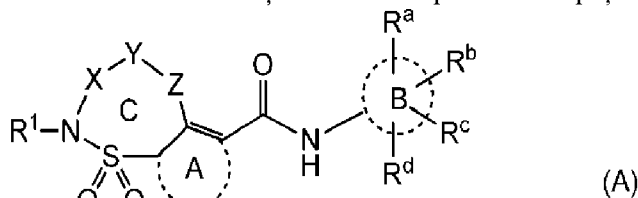
Intr-un alt aspect, invenția se referă la o combinație dintre un compus cu Formula (A) și un alt inhibitor de HBV.

- 10 Ori de cate ori este utilizat în continuare, termenul "compuși cu Formula (I-A)" sau "compuși cu Formula (A)",

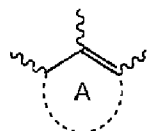


sau "prezenții compuși" sau termeni similari au menirea de a include toți compuși cu formula generală (I-A), (A), (A*), (B) sau (C), săruri, forme stereoisomere și amestecuri racemice sau orice subgrupuri acestora.

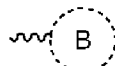
- 15 Prezența invenției se referă în special la compuși cu Formula (A)



sau o formă de stereoisomer sau tautomer al acestuia, în care:



- 20 reprezintă un aril monociclic cu 5 sau 6 membri conținând opțional unul sau doi heteroatomi, astfel de aril fiind opțional substituit cu unul sau mai mulți metil, -CN sau halogen;



reprezintă un aril cu 6 membri conținând opțional un atom de azot;

X reprezintă -CR² R³-;

- 25 Y reprezintă a C₁-C₇alcanoli sau C₂-C₇alchendiil fiecare opțional substituit cu unul sau mai mulți C₁-C₄alchil sau -OH;

Z reprezintă un heteroatom, preferabil oxigen, sau o legătură simplă;

R^a, R^b, R^c și R^d sunt selectați independent din grupul care constă din hidrogen, halogen, -CHF₂, -CF₂-metil, -CH₂F, -CF₃, -OCF₃, -CN, C₃-C₄cicloalchil și -C₁-C₄alchil;

- 30 R¹ este hidrogen sau C₁-C₆alchil, astfel de C₁-C₆alchil fiind opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți fiecare selectat independent din grupul care constă din -OH, fluor, oxo, și C₁-C₄alchil opțional substituit cu unul sau mai mulți fluor și/sau -OH;

R² este selectat din grupul care constă din hidrogen, C₁-C₆alchil, C₁-C₃alchil-R⁷, un inel saturat cu 3-7 membri conținând opțional unul sau mai mulți heteroatomi fiecare selectat independent din grupul care constă din O, S și N, și aril monociclic conținând opțional unul sau doi heteroatomi, astfel de C₁-C₆alchil, C₁-C₃alchil-R⁷, inel saturat cu 3-7 membri sau aril monociclic fiind opțional substituit cu unul sau mai mulți R⁸;

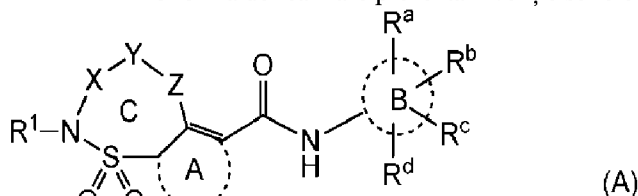
- 35 R³ este hidrogen;

sau R² și R³ luați împreună formează împreună cu atomul de carbon la care sunt atașați un inel saturat cu 3-7 membri conținând opțional unul sau mai mulți heteroatomi fiecare selectat independent din grupul care constă din O, S și N, astfel de inel saturat cu 3-7 membri fiind opțional substituit cu unul sau mai mulți R⁸;

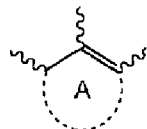
- 40 R⁷ reprezintă un aril monociclic conținând opțional unul sau doi heteroatomi;

fiecare R^8 independent este selectat din grupul care constă din -OH, fluor, metoxi, oxo, -C(=O)OC₁-C₄alchil și C₁-C₄alchil opțional substituit cu unul sau mai mulți fluor și/sau -OH; sau o sare sau un solvat acceptabile farmaceutic ale acestora.

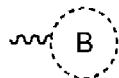
Intr-o formă de realizare prezenta invenție se referă la compuși cu Formula (A)



sau o formă de stereoisomer sau tautomer al acestuia, în care:



reprezintă un aril monociclic cu 5 sau 6 membri conținând opțional unul sau doi heteroatomi, astfel de aril opțional substituit cu unul sau mai mulți metil, -CN sau halogen;



reprezintă un aril cu 6 membri conținând opțional un atom de azot;

X reprezintă -CR² R³-;

Y reprezintă un C₁-C₇alcandiil sau C₂-C₇alchendiil fiecare opțional substituit cu unul sau mai mulți C₁-C₄alchil;

Z reprezintă un heteroatom, preferabil oxigen, sau o legătură simplă;

R^a, R^b, R^c și R^d sunt selectați independent din grupul care constă din hidrogen, halogen, -CHF₂, -CF₂-metil, -CH₂F, -CF₃, -OCF₃, -CN, C₃-C₄cicloalchil și -C₁-C₄alchil;

R¹ este hidrogen sau C₁-C₆alchil, astfel de C₁-C₆alchil fiind opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți fiecare selectat independent din grupul care constă din -OH, fluor, oxo, și C₁-C₄alchil opțional substituit cu unul sau mai mulți fluor și/sau -OH;

R² este selectat din grupul care constă din hidrogen, C₁-C₆alchil, C₁-C₃alchil-R⁷ și aril monociclic conținând opțional unul sau doi heteroatomi, astfel de C₁-C₆alchil, C₁-C₃alchil-R⁷ sau aril monociclic fiind opțional substituit cu unul sau mai mulți R⁸;

R³ este hidrogen;

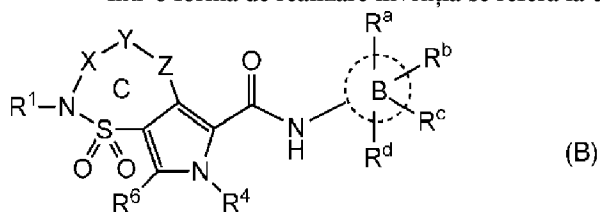
sau R² și R³ luați împreună formează împreună cu atomul de carbon la care sunt atașați un inel saturat cu 3-7 membri conținând opțional unul sau mai mulți heteroatomi fiecare selectat independent din grupul care constă din O, S și N, astfel de inel saturat cu 3-7 membri opțional substituit cu unul sau mai mulți fluor și/sau -OH, sau C₁-C₄alchil opțional substituit cu unul sau mai mulți fluor și/sau -OH;

R⁷ reprezintă un aril monociclic conținând opțional unul sau doi heteroatomi;

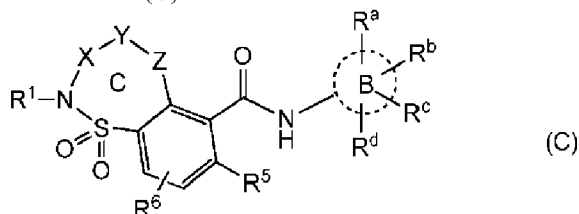
fiecare R⁸ independent este selectat din grupul care constă din -OH, fluor, metoxi, oxo, și C₁-C₄alchil opțional substituit cu unul sau mai mulți fluor și/sau -OH;

sau o sare sau un solvat acceptabile farmaceutic ale acestora.

Intr-o formă de realizare invenția se referă la compuși cu Formula (B)



sau Formula (C)



in care R^a , R^b , R^c și R^d sunt selectați independent din grupul care constă din hidrogen, halogen, -CHF₂, -CF₂-metil, -CH₂F, -CF₃, -OCF₃, -CN, C₃-C₄cicloalchil și -C₁-C₄alchil;

R^1 este hidrogen sau C₁-C₆alchil, astfel de C₁-C₆alchil fiind opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți fiecare selectat independent din grupul care constă din -OH, fluor, oxo, și C₁-C₄alchil opțional substituit cu unul sau mai mulți fluor și/sau -OH;

R^2 este selectat din grupul care constă din hidrogen, C₁-C₆alchil, C₁-C₃alchil- R^7 și aril monociclic conținând opțional unul sau doi heteroatomi, astfel de C₁-C₆alchil, C₁-C₃alchil- R^7 sau aril monociclic fiind opțional substituit cu unul sau mai mulți R^8 ;

R^3 este hidrogen;

sau R^2 și R^3 luați împreună formează împreună cu atomul de carbon la care sunt atașați un inel saturat cu 3-7 membri conținând opțional unul sau mai mulți heteroatomi fiecare selectat independent din grupul care constă din O, S și N, astfel de inel saturat cu 3-7 membri fiind opțional substituit cu unul sau mai mulți fluor și/sau -OH, sau C₁-C₄alchil opțional substituit cu unul sau mai mulți fluor și/sau -OH;

R^4 este hidrogen, -C₁-C₃alchil sau C₃-C₄cicloalchil, preferabil metil;

R^5 este hidrogen sau Halogen, preferabil fluor;

R^6 este selectat dintre hidrogen, metil, -CN și halogen;

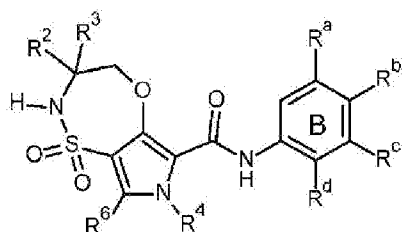
R^7 reprezintă un aril monociclic conținând opțional unul sau doi heteroatomi;

și fiecare R^8 independent este selectat din grupul care constă din -OH, fluor, metoxi, oxo, și C₁-C₄alchil opțional substituit cu unul sau mai mulți fluor și/sau -OH;

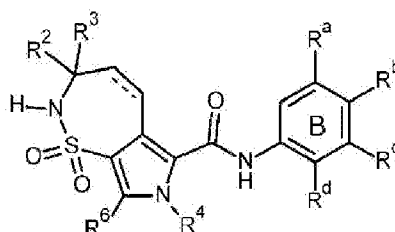
sau o sare sau un solvat acceptabile farmaceutic ale acestora.

Intr-o formă de realizare suplimentară, invenția se referă la compuși cu Formula (I-A), (A), (A*), (B) sau (C) așa cum sunt descriși aici, în care R^1 este hidrogen sau C₁-C₆alchil opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți, în special 1-3 substituenți, fiecare selectat independent din grupul care constă din -OH, și Fluor.

O formă de realizare suplimentară a prezentei invenții se referă la compuși cu Formula (I-A) având, în special, Formula (I-AA1) sau Formula (I-AA2)



(I-AA1), sau



(I-AA2),

in care

inelul B reprezintă fenil sau 4-piridil;

in care in Formula (I-AA2) reprezintă o legătură simplă sau o legătură dublă;

R^2 este selectat din grupul care constă din hidrogen, C₁-C₆alchil, C₁-C₃alchil- R^7 , un inel saturat cu 3-7 membri conținând opțional unul sau mai mulți heteroatomi selectat fiecare independent din grupul care constă din O, S și N, și aril monociclic conținând opțional unul sau doi heteroatomi, astfel de C₁-C₆alchil, C₁-C₃alchil- R^7 , inel saturat cu 3-7 membri sau aril monociclic fiind opțional substituit cu unul sau mai mulți R^8 ;

R^3 este hidrogen sau C₁-C₆alchil, în special hidrogen sau metil;

R^4 este C₁-C₃alchil, în special metil;

R^6 este hidrogen sau metil;

R^7 este selectat din grupul care constă dintr-un aril monociclic conținând opțional unul sau doi heteroatomi; un inel saturat cu 3-7 membri conținând opțional unul sau mai mulți heteroatomi fiecare selectat independent din grupul care constă din O, S și N; sau -NR⁹R¹⁰;

in care R^9 și R^{10} sunt fiecare selectați independent dintre hidrogen și C₁-C₃alchil;

fiecare R^8 este selectat independent din grupul care constă din -OH, fluor, metoxi, oxo, -C(=O)OC₁-C₄alchil și C₁-C₄alchil opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți fiecare selectat independent dintre fluor și/sau -OH;

R^a este selectat dintre hidrogen și halogen, în special hidrogen;

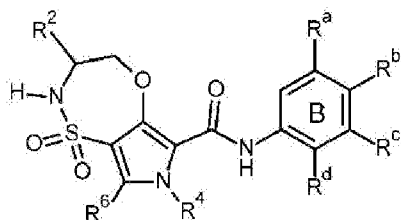
R^b este absent cand inelul B este piridil sau este hidrogen sau un halogen, în special un halogen, cand inelul B este fenil;

R^c este selectat dintre halogen, CH₃, CHF₂, CF₃, și -CN;

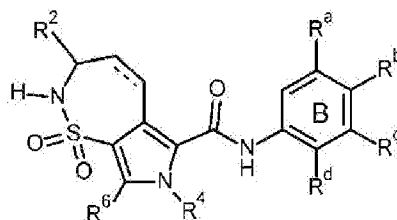
R^d este selectat dintre hidrogen și halogen, în special hidrogen;
sau o sare sau un solvat acceptabile farmaceutic ale acestora.

O altă formă de realizare a prezentei invenții se referă la compuși cu Formula (I-A)
avand, in special, Formula (I-A1) sau Formula (I-A2)

5



(I-A1), sau



(I-A2),

in care

inelul B reprezintă fenil sau 4-piridil;

in care in Formula (I-A2) reprezintă o legătură simplă sau o legătură dublă;

10 R^2 este selectat din grupul care constă din hidrogen, C_1 - C_6 alchil, C_1 - C_3 alchil- R^7 , un inel saturat cu 3-7 membri conținând opțional unul sau mai mulți heteroatomi selectat fiecare independent din grupul care constă din O, S și N, și aril monociclic conținând opțional unul sau doi heteroatomi, astfel de C_1 - C_6 alchil, C_1 - C_3 alchil- R^7 , inel saturat cu 3-7 membri sau aril monociclic fiind opțional substituit cu unul sau mai mulți R^8 ;

15 R^4 este C_1 - C_3 alchil, in special metil;

R^6 este hidrogen sau metil;

R^7 este selectat din grupul care constă dintr-un aril monociclic conținând opțional unul sau doi heteroatomi; un inel saturat cu 3-7 membri conținând opțional unul sau mai mulți heteroatomi fiecare selectat independent din grupul care constă din O, S și N; sau - NR^9R^{10} ;

20 in care R^9 și R^{10} sunt fiecare selectați independent dintre hidrogen și C_1 - C_3 alchil;

fiecare R^8 este selectat independent din grupul care constă din -OH, fluor, metoxi, oxo, - $C(=O)OC_1$ - C_4 alchil și C_1 - C_4 alchil opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți fiecare selectat independent dintre fluor și/sau -OH;

R^a este selectat dintre hidrogen și halogen, în special hidrogen;

25 R^b este absent cand inelul B este piridil sau este hidrogen sau un halogen, in special un halogen, cand inelul B este fenil;

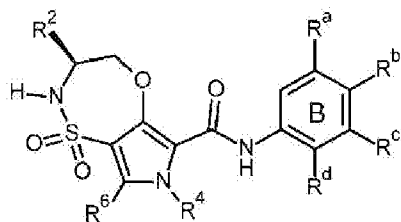
R^c este selectat dintre halogen, CH_3 , CHF_2 , CF_3 , și -CN;

R^d este selectat dintre hidrogen și halogen, în special hidrogen;

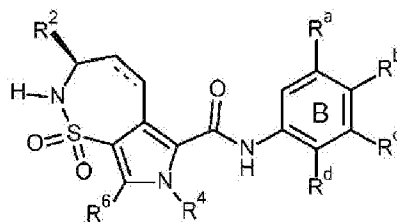
sau o sare sau un solvat acceptabile farmaceutic ale acestora.

30

Intr-o altă formă de realizare prezenta invenție se referă la compuși cu Formula (I-A)
avand, in special, Formula (I-A1') sau Formula (I-A2')



(I-A1'), sau



(I-A2'),

35 in care

inelul B reprezintă fenil sau 4-piridil;

in care in Formula (I-A2) reprezintă o legătură simplă sau o legătură dublă;

40 R^2 este selectat din grupul care constă din C_1 - C_6 alchil, C_1 - C_3 alchil- R^7 , un inel saturat cu 3-7 membri conținând opțional unul sau mai mulți heteroatomi fiecare selectat independent din grupul care constă din O, S și N, și aril monociclic conținând opțional unul sau doi heteroatomi, astfel de C_1 - C_6 alchil, C_1 - C_3 alchil- R^7 , un inel saturat cu 3-7 membri sau aril monociclic fiind opțional substituit cu unul sau mai mulți R^8 ;

R^4 este C_1 - C_3 alchil, in special metil;

R^6 este hidrogen sau metil;

- R^7 este selectat din grupul care constă dintr-un aril monociclic conținând opțional unul sau doi heteroatomi; un inel saturat cu 3-7 membri conținând opțional unul sau mai mulți heteroatomi fiecare selectat independent din grupul care constă din O, S și N; sau $-NR^9R^{10}$; in care R^9 și R^{10} sunt fiecare selectați independent dintre hidrogen și C_1 - C_3 alchil;
- 5 fiecare R^8 independent este selectat din grupul care constă din -OH, fluor, metoxi, oxo, -C(=O)OC₁-C₄alchil și C₁-C₄alchil opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți fiecare selectat independent dintre fluor și/sau -OH;
- R^a este selectat dintre hidrogen și halogen, în special hidrogen;
- R^b este absent cand inelul B este piridil sau este hidrogen sau un halogen, în special un halogen,
- 10 cand inelul B este fenil;
- R^c este selectat dintre halogen, CH₃, CHF₂, CF₃, și -CN;
- R^d este selectat dintre hidrogen și halogen, în special hidrogen;
- sau o sare sau un solvat acceptabile farmaceutic ale acestora.
- 15 Intr-o altă formă de realizare prezenta invenție se referă la compuși cu Formula (I-A) avand, în special, Formula (I-A1') sau Formula (I-A2'), așa cum este definit aici în care R^2 este C₁-C₆alchil opțional substituit cu 1-4 substituenți fiecare selectat independent din grupul care constă din -OH, fluor, și metoxi, în special -OH și fluor; inelul B reprezintă fenil; R^a este selectat dintre hidrogen și halogen;
- 20 R^b este hidrogen sau un halogen, în special un halogen; și R^c este selectat dintre halogen, CH₃, CHF₂, CF₃, și -CN; și restul variabilelor sunt așa cum au fost definite aici.
- O altă formă de realizare a prezentei invenții se referă la acei compuși cu Formula (I-A), Formula (I-AA1), Formula (I-AA2), Formula (I-A1), Formula (I-A2), Formula (I-A1'), Formula (I-A2'), Formula (A), Formula (B), sau Formula (C) sau oricare subgrup al acestora așa cum este
- 25 menționat în oricare dintre formele de realizare, în care se aplică una sau mai multe dintre următoarele restricționări:
- (a) inelul C constă din 6 la 8 atomi, preferabil 7 atomi.
- (b) Y reprezintă C₁-C₇alcandiil sau C₂-C₇alchendiil liniar, fiecare opțional substituit cu 1-3 substituenți fiecare selectat independent din grupul care constă din fluor și -OH.
- 30 (c) Y reprezintă C₁-C₇alcandiil sau C₂-C₇alchendiil liniar, fiecare opțional substituit cu -OH.
- (d) R^2 este C₁-C₆alchil opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți fluor și/sau -OH, fiecare selectat independent. Preferabil, R^2 este un C₁-C₆alchil ramificat substituit cu unul sau mai mulți substituenți fluor.
- (e) R^2 este C₁-C₆alchil opțional substituit cu unul sau mai mulți -OH substituenți. În special, R^2
- 35 este C₁-C₆alchil substituit cu un -OH.
- (f) R^2 este C₁-C₄alchil opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți fluor.
- (g) R^2 este C₃-C₆alchil opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți fluor.
- (h) R^3 este C₁-C₄alchil, în special metil.
- (i) R^3 este C₁-C₄alchil, în special metil; și R^2 este selectat din grupul care constă din C₁-C₆alchil, și
- 40 aril monociclic conținând opțional unul sau doi heteroatomi, astfel de C₁-C₆alchil sau aril monociclic fiind opțional substituit cu unul sau mai mulți R^8 , în care R^8 este așa cum este definit aici.
- (j) R^4 este C₁-C₃alchil, preferabil metil.
- (k) R^b este hidrogen sau fluor.
- 45 (l) R^b și R^c sunt selectați independent dintre hidrogen, fluor și -CN.
- (m) R^b și R^c sunt selectați independent dintre Hidrogen sau Fluor.
- (n) R^b și R^c sunt selectați independent dintre fluor și -CN.
- (o) R^a și/sau R^d este hidrogen
- (p) R^a și R^d sunt ambii Hidrogen.
- 50 (q) R^b și/sau R^c sunt fluor.
- (r) R^1 este hidrogen sau C₁-C₆alchil opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți, în special 1-4 substituenți, fiecare selectat independent din grupul care constă din -OH și fluor.
- (s) R^1 este hidrogen.
- (t)
- 55  reprezintă fenil.
- (u)



reprezintă fenil substituit cu unul sau mai mulți substituenți halogen.

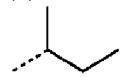
(v)



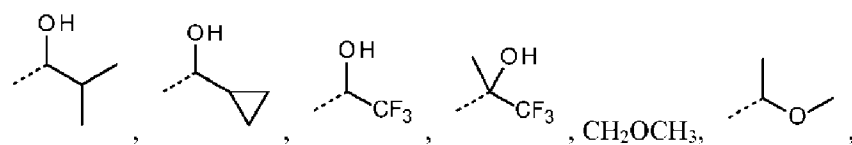
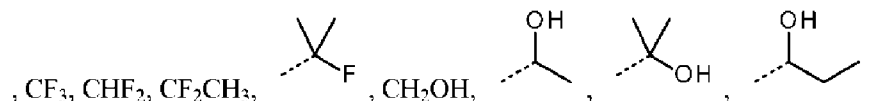
5 reprezintă fenil substituit cu cel puțin un halogen, mai preferabil cel puțin un fluor, chiar mai preferabil 2 fluor.

(w) R^7 este un inel saturat cu 3-7 membri, în special ciclopropil.

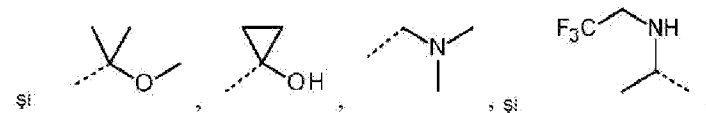
(x) R^2 este selectat din grupul care constă din metil, etil, izopropil,



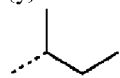
10



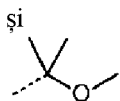
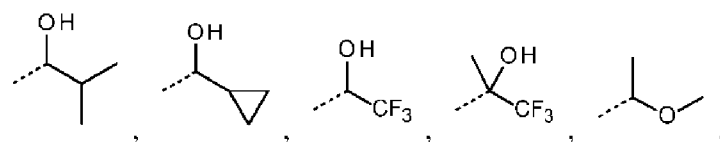
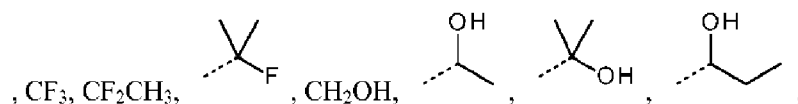
15



(y) R^2 este selectat din grupul care constă din metil, etil, izopropil,



20



25

(z)



reprezintă fenil, și R^a , R^b , R^c și R^d sunt fiecare selectați independent din grupul care constă din hidrogen, halogen, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_2$ -metil, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{CN}$, C_3 - C_4 cicloalchil și $-\text{C}_1$ - C_4 alchil.

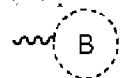
(aa)



30

reprezintă fenil, și R^a este selectat dintre hidrogen și halogen; R^b este hidrogen sau un halogen, în special un halogen; R^c este selectat dintre halogen, CH_3 , CHF_2 , CF_3 , și $-\text{CN}$; și R^d este selectat dintre hidrogen și halogen, în special hidrogen.

(bb)

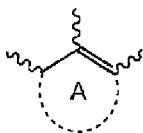


35

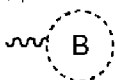
reprezintă fenil, și R^a este selectat dintre hidrogen și halogen; R^b este hidrogen sau un halogen, în special un halogen; R^c este selectat dintre halogen, CH_3 , CF_3 , și $-CN$; și R^d este selectat dintre hidrogen și halogen, în special hidrogen.

- 5 Alte combinații ale oricăreia dintre formele de realizare sunt, de asemenea, avute în vedere a fi cuprinse în scopul prezentei invenții.

Intr-o formă de realizare suplimentară, prezenta invenție se referă la un compus cu Formula (I-A) așa cum este definit aici, sau la un stereoizomer sau o formă tautomerică a acestuia, în care

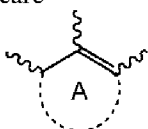


- 10 reprezintă un aril monociclic cu 5 sau 6 membri sau heteroaril selectat din grupul care constă din pirolil, tiofenil, pirazolil, fenil, și piridil, fiecare opțional substituit cu unul sau doi substituenți selectat fiecare independent din grupul care constă din C_1 - C_3 alchil, în special metil, C_3 - C_4 cicloalchil, $-CN$ și halogen;

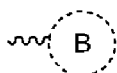


- 15 reprezintă fenil sau piridil;
X reprezintă $-CR^2R^3$;
Y reprezintă C_1 - C_7 alcandil sau C_2 - C_7 alchendiil liniar, fiecare opțional substituit cu unul, doi sau trei substituenți selectat fiecare independent din grupul care constă din fluor și $-OH$;
20 Z reprezintă oxigen, sau o legătură simplă;
 R^a , R^b , R^c și R^d sunt fiecare selectați independent din grupul care constă din hidrogen, halogen, $-CHF_2$, $-CF_2$ -metil, $-CH_2F$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-CN$, C_3 - C_4 cicloalchil și $-C_1$ - C_4 alchil;
 R^1 este hidrogen sau C_1 - C_6 alchil opțional substituit cu unul, doi, trei sau patru substituenți fiecare selectat independent din grupul care constă din $-OH$ și fluor;
25 R^2 este selectat din grupul care constă din hidrogen; C_1 - C_6 alchil opțional substituit cu 1-4 substituenți fiecare selectat independent din grupul care constă din $-OH$, fluor, metoxi, oxo, și $-C(=O)OC_1$ - C_4 alchil; C_1 - C_3 alchil- R^7 C_2 - C_4 alchinil; un inel saturat cu 3-7 membri conținând opțional unul sau doi heteroatomi fiecare selectați independent din grupul care constă din O, S și N; și aril monociclic conținând opțional unul sau doi heteroatomi; în care C_1 - C_3 alchil- R^7 , inelul saturat cu 3-7 membri sau arilul monociclic sunt fiecare opțional substituiți cu unul sau mai mulți R^8 substituenți;
30 R^3 este hidrogen sau C_1 - C_6 alchil opțional substituit cu $-OH$; în special, hidrogen sau metil; sau R^2 și R^3 luați împreună cu atomul de carbon la care sunt atașați formează un inel saturat cu 3-7 membri conținând opțional unul sau mai mulți heteroatomi fiecare selectat independent din grupul care constă din O, S și N, și fiind opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți fiecare selectat independent din grupul care constă din $-OH$, fluor, metoxi, oxo, benzil, și C_1 - C_4 alchil;
35 R^7 reprezintă un aril monociclic conținând opțional unul sau doi heteroatomi, și fiind opțional substituit cu unul sau doi substituenți fiecare selectat independent din grupul care constă din halo și C_1 - C_3 alchil; un inel saturat cu 3-7 membri conținând opțional unul sau mai mulți heteroatomi fiecare selectat independent din grupul care constă din O, S și N; sau $-NR^9R^{10}$;
40 în care R^9 și R^{10} sunt fiecare selectați independent dintre hidrogen și C_1 - C_3 alchil opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți fluor;
fiecare R^8 este selectat independent din grupul care constă din $-OH$, fluor, metoxi, oxo, $-C(=O)OC_1$ - C_4 alchil, C_1 - C_4 alchiloxi- C_1 - C_4 alchiloxi, și C_1 - C_4 alchil opțional substituit cu unul sau
45 mai mulți substituenți fiecare selectat independent dintre fluor și/sau $-OH$;
sau o sare sau un solvat acceptabile farmaceutic ale acestora.

Intr-o formă de realizare suplimentară, prezenta invenție se referă la un compus cu Formula (I-A) așa cum este definit aici, sau o formă de stereoizomer sau tautomer al acestuia, în care



- 50 reprezintă un heteroaril monociclic cu 5 membri selectat din grupul care constă din pirolil, tiofenil și pirazolil, fiecare opțional substituit cu unul sau doi substituenți fiecare selectat independent din grupul care constă din C_1 - C_3 alchil, în special metil;



reprezintă fenil sau piridil;

X reprezintă $-CR^2R^3-$;

Y reprezintă C_1 - C_7 alcandiil sau C_2 - C_7 alchendiil liniar, fiecare opțional substituit cu unul sau doi substituenți fiecare selectat independent din grupul care constă din fluor și $-OH$;

Z reprezintă oxigen, sau o legătură simplă;

R^a , R^b , R^c și R^d sunt fiecare selectați independent din grupul care constă din hidrogen, halogen, $-CHF_2$, $-CF_2$ -metil, $-CH_2F$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-CN$, C_3 - C_4 cicloalchil și $-C_1$ - C_4 alchil;

R^1 este hidrogen sau C_1 - C_3 alchil opțional substituit cu unul, doi sau trei substituenți fiecare selectat independent din grupul care constă din $-OH$ și fluor; mai în special, hidrogen;

R^2 este selectat din grupul care constă din hidrogen; C_1 - C_6 alchil opțional substituit cu unul, doi, trei sau patru substituenți fiecare selectat independent din grupul care constă din

$-OH$, fluor, și metoxi; C_1 - C_3 alchil- R^7 ; C_2 - C_4 alchil; un inel saturat cu 3-7 membri conținând opțional unul sau doi heteroatomi fiecare selectat independent din grupul care constă din O, S și N

selectat din grupul care constă din ciclopropil, tetrahidropirani și piperidinil; și aril monociclic conținând opțional unul sau doi heteroatomi selectat din grupul care constă din fenil, piridil,

pirimidinil, pirazinil, pirazolil, imidazolil, și oxazolil; în care C_1 - C_3 alchil- R^7 , inelul saturat cu 3-7 membri sau arilul monociclic sunt fiecare opțional substituiți cu unul sau mai mulți substituenți R^8 ;

R^3 este hidrogen sau C_1 - C_3 alchil opțional substituit cu $-OH$; în special, hidrogen sau metil;

sau R^2 și R^3 luați împreună cu atomul de carbon la care sunt atașați formează un inel ciclopropil, oxetanil, tetrahidrofurani, tetrahidropirani, pirolidinil sau piperidinil, fiecare fiind opțional substituit cu benzil;

R^7 este selectat din grupul care constă din fenil, piridil, pirazolil, imidazolil, și oxazolil, fiecare opțional substituit cu unul sau doi substituenți fiecare selectat independent din grupul care constă

din halo și C_1 - C_3 alchil; ciclopropil; și $-NR^9R^{10}$;

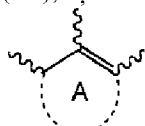
în care R^9 și R^{10} sunt fiecare selectați independent dintre hidrogen și C_1 - C_3 alchil opțional substituiți cu unul sau mai mulți substituenți fluor;

fiecare R^8 este selectat independent din grupul care constă din $-OH$, fluor, metoxi, oxo, $-C(=O)OC_1$ - C_4 alchil, C_1 - C_4 alchiloxi- C_1 - C_4 alchiloxi, și C_1 - C_4 alchil opțional substituit cu unul sau

mai mulți substituenți fiecare selectat independent dintre fluor și/sau $-OH$;

sau o sare sau un solvat acceptabile farmaceutic ale acestora.

Intr-o altă formă de realizare, invenția se referă la compuși cu Formula (I-A), (A) sau (A*), așa cum este definită aici, în care



este selectat din grupul care constă din pirolil, tienil și pirazolil, fiecare opțional substituit cu unul sau doi substituenți fiecare selectat independent din grupul care constă din C_1 - C_3 alchil, în special metil, $-CN$ și halo.

Intr-o formă de realizare suplimentară, invenția se referă la compuși conform invenției, așa cum sunt definiți aici, în care

R^2 este selectat din grupul care constă din hidrogen, C_1 - C_6 alchil opțional substituit cu 1-4 substituenți fiecare selectat independent din grupul care constă din $-OH$, fluor și metoxi; C_1 - C_3 alchil- R^7 opțional substituit cu $-OH$; un heterocicil selectat dintre piperidinil și tetrahidropirani,

fiecare opțional substituit cu C_1 - C_4 alchil, care poate fi opțional substituit cu 1-3 substituenți fluor; și aril sau heteroaril selectați din grupul care constă din fenil, piridil, pirazinil, pirimidinil, și

oxazolil, fiecare opțional substituit cu metil; în care R^7 este selectat din grupul care constă din ciclopropil, fenil, piridil, oxazolil, pirazolil și imidazolil, fiecare opțional substituit cu 1-3

substituenți fiecare selectat independent dintre halo și metil; și $-NR^9R^{10}$, în care R^9 și R^{10} sunt

fiecare selectați independent dintre hidrogen, C_1 - C_3 alchil și C_1 - C_3 alchil substituit cu 1-3 substituenți fluor;

R^3 este hidrogen sau C_1 - C_6 alchil opțional substituit cu $-OH$; în special, hidrogen sau metil;

sau R^2 și R^3 luați împreună cu atomul de carbon la care sunt atașați formează un inel ciclopropil, un inel oxetanil, un inel tetrahidrofurani sau un inel pirolidinil opțional substituit cu benzil, în special un inel oxetanil sau un inel tetrahidrofurani.

Intr-o formă de realizare suplimentară, invenția se referă la compuși conform invenției, așa cum sunt definiți aici, în care

- R^2 este selectat din grupul care constă din C_1 - C_6 alchil opțional substituit cu 1-4 substituenți fiecare selectat independent din grupul constând din -OH și fluor; C_1 - C_3 alchil- R^7 ; opțional substituit cu -OH;
- 5 piperidinil sau tetrahidropirani, dintre care fiecare poate fi opțional substituit cu C_1 - C_4 alchil, care poate fi opțional substituit cu 1-3 substituenți fluor;
- fenil, piridil, pirazinil, pirimidinil, oxazolil, dintre care fiecare fiind opțional substituit cu metil; în care R^7 este selectat dintre ciclopropil, fenil, piridil, oxazolil, pirazolil și imidazolil, dintre care fiecare fiind opțional substituit cu 1-3 substituenți fiecare selectat independent dintre halo și metil; și - NR^9R^{10} , în care R^9 și R^{10} sunt fiecare selectați independent dintre hidrogen și C_1 - C_3 alchil;
- 10 R^3 este hidrogen sau C_1 - C_6 alchil; în special, hidrogen sau metil;
- sau R^2 și R^3 luați împreună cu atomul de carbon la care sunt atașați formează un inel ciclopropil, un inel oxetanil sau un inel tetrahidrofuranil, în special un inel oxetanil sau un inel tetrahidrofuranil.
- Compuși preferați conform invenției sunt compuși sau un stereoizomer sau o formă tautomerică a acestora cu o formulă așa cum este reprezentată în secțiunea de sinteză a compuşilor și a cărei activitate este afișată în tabelul 1.
- 15

DEFINIȚII

- Termenul "aril" înseamnă un inel aromatic monociclic care cuprinde atomi de carbon, și atomi de hidrogen. Dacă este indicat, astfel de aromatic inel poate include unul sau mai mulți heteroatomi (atunci este de asemenea denumit ca heteroaril), selectat independent dintre azot, oxigen, și sulf, preferabil azot. Așa cum este cunoscut de către cei de specialitate în domeniu, inelele heteroaril au un caracter mai puțin aromatic decât omologii lor care conțin numai carbon. Astfel, pentru scopurile prezentei invenții, o grupare heteroaril trebuie să aibă numai un anumit grad de caracter aromatic. Exemple ilustrative de grupări aril sunt fenil opțional substituit. Exemple ilustrative de grupări heteroaril conform invenției includ pirol, piridină, și imidazol opțional substituit. Astfel, termenul aril monociclic conținând opțional unul sau mai mulți heteroatomi, de exemplu unul sau doi heteroatomi, se referă de exemplu, la o grupare aril sau heteroaril cu 5- sau 6-membri precum, dar fără a se limita la, fenil, piridil, pirimidinil, pirazinil, piridazinil, pirolil, tienil, pirazolil, imidazolil și oxazolil.
- 20
- 25
- 30

Termenii " C_{1-x} alchil" și C_1 - C_x alchil se pot utiliza interschimbabil.

- Termenul " C_{1-10} alchil", " C_{1-6} alchil", " C_{1-3} alchil" ca o grupare sau parte a unei grupări se referă la un radical hidrocarbیل cu Formula C_nH_{2n+1} în care n este un număr variind de la 1 la 10, de la 1 la 6, sau de la 1 la 3. De exemplu, în cazul în care C_{1-3} alchil este cuplat la un alt radical, se referă la grupări cu formula C_nH_{2n} . C_{1-3} alchil care cuprind de la 1 la 3 atomi de carbon, mai preferabil 1 la 2 atomi de carbon. C_{1-3} alchil include toate grupările complet liniare, sau ramificate având între 1 și 3 atomi de carbon, și astfel include ca de exemplu metil, etil, *n*-propil, și *i*-propil.
- 35

- C_{1-4} alchil ca o grupare sau parte a unei grupări definește un radical hidrocarbonat saturat cu lanț liniar sau ramificat având de la 1 la 4 atomi de carbon precum gruparea definită pentru C_{1-3} alchil și butil și altele asemenea.
- 40

C_{1-6} alchil și C_{2-6} alchil ca o grupare sau parte a unei grupări definește radicali hidrocarbonați saturați cu lanț liniar sau ramificat având de la 1 la 6 atomi de carbon, sau de la 2 la 6 atomi de carbon precum grupările definite pentru C_{1-4} alchil și pentil, hexil, 2-metilbutil și altele asemenea.

- Termenul " C_{1-7} alcandiil" ca o grupare sau parte a unei grupări definește radicali hidrocarbonați saturați cu lanț liniar sau ramificat bivalenți având de la 1 la 7 atomi de carbon precum, de exemplu, metandiil, etandiil, propandiil, butandiil, pentandiil, hexandiil și heptandiil.
- 45

- Termenul " C_{2-7} alchendiil" ca o grupare sau parte a unei grupări definește radicali hidrocarbonați cu lanț liniar sau ramificat bivalenți având de la 2 la 7 atomi de carbon și având cel puțin o dublă legătură, preferabil o dublă legătură, precum etendiil, propendiil, butendiil, pentendiil, hexendiil și heptendiil și alții asemenea.
- 50

Termenul " C_3 - C_4 cicloalchil" este generic pentru ciclopropil și ciclobutil.

- Așa cum se utilizează aici, termenul "inel saturat cu 3-7 membri" înseamnă o hidrocarbură ciclică saturată (cicloalchil) cu 3, 4, 5, 6 sau 7 atomi de carbon și este generic pentru ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil și cicloheptil.
- 55

- Astfel de inel saturat conține opțional unul sau mai mulți heteroatomi (la care se face referire de asemenea ca heterocicli), astfel încât cel puțin un carbon atom este înlocuit cu un heteroatom selectat dintre N, O și S, în special dintre N și O. Exemplele includ oxetanil, tetrahidro-2H-pirani, piperidinil, tetrahidrofuranil, morfolinil, tiolan 1,1-dioxid și pirolidinil. Se preferă hidrocarburi ciclice saturate cu 3 sau 4 atomi de carbon și 1 atom de oxigen. Exemplele includ oxetanil, și tetrahidrofuranil.
- 60

Trebuie remarcat faptul că izomerii diferiților heterocicli pot exista în cadrul definițiilor așa cum este utilizat în întreaga descriere. De exemplu, pirolil poate fi 1H-pirolil sau 2H-pirolil.

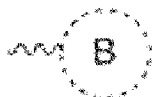
Termenul halo și halogen este generic pentru fluor, clor, brom sau iod. Halogenii preferați sunt brom, fluor și clor.

5 Termenul "heteroatom" se referă la un atom altul decât carbon sau hidrogen într-o structură de inel sau o catenă principală saturată așa cum este definit aici. Heteroatomi tipici includ N(H), O, S.

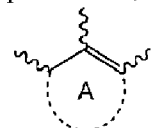
10 Termenul *R și *S ilustrați într-o formulă structurală indică faptul că un amestec racemic al compusului este separat în cei 2 enantiomeri ai săi. Primul enantiomer care este eluat este indicat cu *R iar al doilea enantiomer care este eluat este indicat cu *S. Ambele *R și *S indică, așadar, un enantiomer specific separat, dar conformația stereocentrului nu este stabilă.

De asemenea, trebuie remarcat că pozițiile radicale ale oricărui rest de moleculă utilizat în definiții pot fi oriunde pe un astfel de rest, atât timp cât este chimic stabil. De exemplu piridil include 2-piridil, 3-piridil și 4-piridil; pentil include 1-pentil, 2-pentil și 3-pentil.

15 Termenul



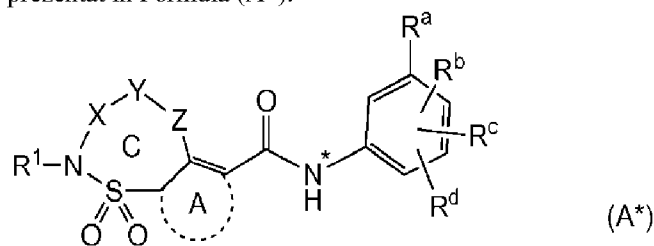
sau inel B reprezintă un aril cu 6 membri conținând opțional un atom de azot. Inelul B poate fi, prin urmare, denumit fenil sau piridil.



20 reprezintă un aril monociclic cu 5 sau 6 membri conținând opțional unul sau doi heteroatomi, cum ar fi aril opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți fiecare selectat independent din grupul care constă din C₁-C₃alchil, în special metil, C₃-C₄cicloalchil, -CN și halogen. Astfel de grupări aril sau heteroaril monociclice cu 5 sau 6 membri, așa cum sunt definite aici, includ, dar nu se limitează la fenil, piridil, pirimidinil, pirazinil, piridazinil, pirolil, tienil, pirazolil, imidazolil și oxazolil. Inelul A poate fi ilustrat alternativ ca purtând substituenții opționali C₁-C₃alchil, C₃-C₄cicloalchil, -CN și halogen în poziții specifice, așa cum este definit aici, prin referirea la astfel de substituenți ca R⁴, R⁵ și R⁶, după cum este aplicabil.

25 Liniile trasate de la substituenți în sistemele inelare indică faptul că legătura poate fi atașată la oricare dintre atomii din inel adecvați.

30 Pozițiile indicate pe inelul B (de exemplu, *orto*, *meta* și/sau *para*) sunt indicate în raport cu legătura care leagă arilul B de structura principală. Un exemplu în ceea ce privește poziția *meta* R^a, locația este indicată în raport cu azotul (*) conectat la structura principală, așa cum este prezentat în Formula (A*).



35 Atunci când orice variabilă (de exemplu halogen sau C₁₋₄alchil) apare mai mult decât o dată în orice constituent, fiecare definiție este independentă.

Expresia "unul sau mai mulți substituenți" se referă în special la 1, 2, 3, 4, sau mai mulți substituenți, în special la 1, 2, 3, sau 4 substituenți, mai în special, la 1, 2, sau 3 substituenți.

40 Combinațiile de substituenți și/sau variabile sunt permisibile numai dacă astfel de combinații au ca rezultat compuși stabili din punct de vedere chimic. "Compus stabil" este menit să indice un compus suficient de robust pentru a supraviețui izolării până la un grad util de puritate dintr-un amestec de reacție și formulării într-un agent terapeutic.

Pentru utilizarea terapeutică, sărurile compusilor cu Formula (I-A), (A), (B), (C), sunt cele în care contra ionul este acceptabil farmaceutic sau fiziologic. Cu toate acestea, sărurile care au un contra ion inacceptabil farmaceutic, își pot găsi de asemenea utilizare, de exemplu, la prepararea sau purificarea unui compus acceptabil farmaceutic cu Formula (I-A), (A), (B), (C). Toate sărurile, acceptabile sau nu farmaceutic sunt incluse în întinderea prezentei invenții.

Formele de sare de adiție acceptabile farmaceutic sau fiziologic tolerabile, pe care compușii din prezenta invenție sunt capabili să le formeze pot fi preparate în mod convenabil folosind acizii adecvați, cum ar fi, de exemplu, acizi anorganici precum acizi hidrohalici, de exemplu acid clorhidric sau bromhidric, sulfuric, hemisulfuric, nitric, fosforic și acizi asemănători; sau acizi organici precum, de exemplu, acetic, aspartic, dodecil-sulfuric, heptanoic, hexanoic, nicotinic, propanoic, hidroxiacetic, lactic, piruvic, oxalic, malonic, succinic, maleic, fumaric, malic, tartric, citric, metan-sulfonic, etansulfonic, benzensulfonic, *p*-toluensulfonic, ciclamic, salicilic, *p*-aminosalicilic, pamoic și acizii asemănători.

În schimb, formele de sare de adiție de acid pot fi transformate prin tratament cu o bază adecvată în forma de bază liberă.

Termenul "solvat" cuprinde formele de adiție de solvent, precum și sărurile acestora, pe care compușii din prezenta invenție sunt capabili să le formeze. Exemple de astfel de forme de adiție de solvent sunt, de exemplu hidrați, alcoolați și altele asemenea.

Prezenții compuși pot exista și în formele lor tautomere. De exemplu, forme tautomere de grupări de amidă ($-C(=O)-NH-$) sunt iminoalcooli ($-C(OH)=N-$). Formele tautomerice, deși nu sunt indicate în mod explicit în formulele structurale reprezentate aici, sunt destinate a fi incluse în scopul prezentei invenții.

Termenul forme izomerice stereochemice ale compușilor conform prezentei invenții, așa cum este utilizat aici, definește toți compușii posibili constituiți din aceiași atomi legați cu aceeași secvență de legături, dar care au structuri tridimensionale diferite care nu sunt interschimbabile, pe care compușii din prezenta invenție pot avea. Cu excepția cazului în care este menționat sau indicat altfel, denumirea chimică a unui compus cuprinde amestecul tuturor formelor izomerice stereochemice posibile pe care respectivul compus le poate avea. Amestecul menționat poate conține toți diastereomerii și/sau enantiomerii structurii moleculare de bază a respectivului compus. Toate formele izomerice stereochemice ale compușilor conform prezentei invenții atât sub formă pură cât și într-un amestec a uneia cu cealaltă sunt destinate să fie cuprinse în scopul prezentei invenții.

Formele pure stereoizomerice ale compușilor și intermediarilor menționate aici sunt definite ca izomeri substanțial liberi de alte forme enantiomerice sau diastereomerice ale aceleiași structuri moleculare de bază ale respectivilor compuși sau intermediari menționați. În special, termenul "pur stereoizomeric" se referă la compuși sau intermediari care au un exces stereoizomeric de cel puțin 80% (adică minimum 90% dintr-un izomer și maximum 10% din ceilalți izomeri posibili) la un exces stereoizomeric de 100% (adică 100% dintr-un izomer și nici unul dintre ceilalți), mai ales, compuși sau intermediari care au un exces stereoizomeric de 90% la 100%, cu atât mai mult cu un exces stereoizomeric de 94% la 100% și mai ales în special având un exces stereoizomeric de 97% la 100%. Termenii "pur enantiomeric" și "pur diastereomeric" trebuie să fie înțeleși într-un mod similar, dar având în vedere excesul enantiomeric sau, respectiv, excesul diastereomeric al amestecului în cauză.

Formele pure stereoizomerice ale compușilor și intermediarilor conform acestei invenții pot fi obținute prin aplicarea procedurilor cunoscute în domeniu. De exemplu, enantiomerii pot fi separați unul de celălalt prin cristalizarea selectivă a sărurilor diastereomerice cu acizi sau baze optice active. Exemple ale acestora sunt acidul tartric, acidul dibenzoiltartric, acidul ditoluoiltartric și acidul camfosofonic. Alternativ, enantiomerii pot fi separați prin tehnici cromatografice utilizând faze staționare chirale. Respectiv formele izomerice stereochemice pure pot fi, de asemenea, derivate din formele izomerice stereochemice pure corespunzătoare ale materialelor de pornire adecvate, cu condiția ca reacția să aibă loc stereospecific. De preferință, dacă se dorește un stereoizomer specific, respectivul compus va fi sintetizat prin metode de preparare stereospecifice. Aceste metode vor folosi în mod avantajos materiale de pornire pure enantiomerice.

Formele stereomerice ale compușilor cu formula (I-A), (A), (B) sau (C), pot fi obținute separat prin metode convenționale. Metodele de separare fizică adecvate care pot fi utilizate în mod avantajos sunt, de exemplu, cristalizarea selectivă și cromatografia, de exemplu cromatografie pe coloană.

Prezenta invenție este de asemenea destinată să includă toți izotopii atomilor care apar în prezenții compuși. Izotopii includ acei atomi care au același număr atomic, dar numere de masă diferite. Ca exemplu general și fără limitare, hidrogenul include izotopii de tritium și deuteriu. Carbonul include izotopii C-13 și C-14.

Într-un alt aspect, prezenta invenție se referă la o compoziție farmaceutică cuprinzând o cantitate eficientă terapeutic sau profilactic dintr-un compus cu Formula (I-A), sau cu Formula (A), (B) sau (C), după cum este specificat aici, și un purtător acceptabil farmaceutic. O cantitate eficientă profilactic în acest context este o cantitate suficientă pentru a preveni infecția cu HBV la subiecții care riscă să fie infectați. O cantitate eficientă terapeutic în acest context este o cantitate

suficientă pentru a stabili infecția cu HBV, pentru a reduce infecția cu HBV sau pentru a eradică infecția cu HBV, la subiecții infectați. Încă într-un alt aspect, această invenție se referă la un procedeu de preparare a unei compoziții farmaceutice așa cum este specificat aici, care cuprinde amestecarea intimă a unui purtător acceptabil farmaceutic cu o cantitate eficientă terapeutică sau

5 profilactică dintr-un compus cu Formula (I-A), (A) (B)) sau (C), după cum este specificat aici.

Prin urmare, compușii conform prezentei invenții sau orice subgrup al acestora pot fi formulați în diferite forme farmaceutice în scopuri de administrare. Ca și compoziții adecvate, pot fi citate toate compozițiile folosite în mod uzual pentru administrarea sistemică a medicamentelor. Pentru a se prepara compozițiile farmaceutice din această invenție, o cantitate eficientă din

10 compusul specific, opțional, în plus, sub formă de sare sau sub formă de solvat, deoarece ingredientul activ este combinat în amestec intim cu un purtător acceptabil farmaceutic, care purtător poate adopta o mare varietate de forme în funcție de forma de preparare dorită pentru administrare. Aceste compoziții farmaceutice sunt de dorit să fie sub formă de dozare unitară adecvată, în special, pentru administrare orală, rectală, percutanată sau prin injecție parenterală. De

15 exemplu, în prepararea compozițiilor sub formă de dozare orală, pot fi folosite oricare dintre mediile farmaceutice uzuale, cum ar fi, de exemplu, apă, glicoli, uleiuri, alcoolii și altele asemenea în cazul preparatelor lichide orale, cum ar fi suspensii, siropuri, elixiruri, emulsii și soluții; sau purtători solizi, cum ar fi amidonuri, zaharuri, caolin, lubrifianți, lianți, agenți de dezintegrare și altele asemenea, în cazul pulberilor, pastilelor, capsulelor și tabletelor. Datorită ușurinței lor în

20 administrare, tabletele și capsulele reprezintă cele mai avantajoase forme de unitate de dozare orală, caz în care sunt folosiți purtători farmaceutici solizi. Pentru compoziții parenterale, purtătorul va conține în mod uzual apă sterilă, cel puțin în mare parte, deși pot fi incluse și alte ingrediente, de exemplu pentru a ajuta solubilitatea. Pot fi preparate soluții injectabile, de exemplu, în care purtătorul cuprinde soluție salină, soluție de glucoză sau un amestec de soluție salină și

25 glucoză. Pot fi, de asemenea, preparate suspensii injectabile, caz în care pot fi utilizați purtători lichizi adecvați, agenți de suspendare și altele asemenea. De asemenea, sunt incluse preparatele sub formă solidă destinate a fi transformate, cu puțin timp înainte de utilizare, în preparate sub formă lichidă. În compozițiile adecvate pentru administrare percutanată, purtătorul cuprinde în mod opțional un agent de îmbunătățire a penetrației și/sau un agent de umectare adecvat, combinat

30 opțional cu aditivi adecvați de orice natură în proporții minore, care aditivi nu introduc un efect dăunător semnificativ asupra pielii. Compușii din prezenta invenție pot fi, de asemenea, administrați prin inhalare orală sau insuflare sub formă de soluție, suspensie sau pulbere uscată utilizând orice sistem de eliberare cunoscut în domeniu.

Este deosebit de avantajos să se formuleze compozițiile farmaceutice menționate mai

35 sus, sub formă de doză unitară, pentru ușurința administrării și uniformitatea dozajului. Forma de dozare unitară așa cum este utilizată aici se referă la unități discrete din punct de vedere fizic adecvate ca doze unitare, fiecare unitate conținând o cantitate predeterminată de ingredient activ calculată pentru a produce efectul terapeutic dorit în asociere cu purtătorul farmaceutic necesar. Exemple de astfel de forme de dozare unitare sunt tabletele (inclusiv tabletele marcate sau

40 acoperite), capsulele, pastilele, supozitoarele, pachetele de pulbere, napolitanele, soluțiile sau suspensiile injectabile și altele asemenea și multiple segregate ale acestora.

Compușii cu Formula (I-A), (A), (B) sau (C) sunt activi ca inhibitori ai ciclului de replicare a HBV și pot fi utilizați în tratamentul și profilaxia infecției cu HBV sau a bolilor asociate cu HBV. Acestea din urmă includ fibroza hepatică progresivă, inflamația și necroza care

45 conduc la ciroză, afecțiuni hepatice în stadiu final și carcinom hepatocelular. HBV acționează ca un virus helper al HDV, care infectează numai subiecții care suferă de infecție cu HBV. Prin urmare, într-o formă de realizare particularizată, respectivii compuși cu Formula (I-A), (A), (B) sau (C) pot fi utilizați în tratamentul și/sau profilaxia co-infecției cu HBV/HDV sau a bolilor asociate cu o co-infecție HBV/HDV.

50 Datorită proprietăților lor antivirale, în special a proprietăților anti-HBV, compușii cu Formula (I-A), (A), (B) sau (C) sau orice subgrup al acestora sunt utili în inhibarea ciclului de replicare al HBV, în special în tratamentul animalelor cu sange cald, în special a oamenilor, infectați cu HBV și pentru profilaxia infecțiilor cu HBV. Prezenta invenție se referă, de asemenea, la compușii conform invenției pentru utilizarea într-o metodă de tratare a unui animal cu sange cald, în special un om, infectat cu HBV, sau cu risc de infecție cu HBV, respectiva metodă

55 menționată cuprinzând administrarea unui tratament terapeutic cantitate eficientă dintr-un compus cu Formula (I-A), (A), (B) sau (C). Într-o realizare particularizată, animalul cu sange cald, în special omul, poate fi co-infectat cu HBV/HDV sau poate fi expus riscului de co-infecție cu HBV/HDV.

60 Compușii cu Formula (I-A), (A), (B) sau (C), după cum este specificat aici, pot fi prin urmare utilizați ca medicament, în special ca medicament pentru a trata sau a preveni infecția cu

HBV. Utilizarea menționată ca medicament sau metodă de tratament cuprinde administrarea sistemică la subiecți infectați cu HBV sau la subiecți susceptibili la infecția cu HBV a unei cantități eficiente pentru a combate condițiile asociate cu infecția cu HBV sau o cantitate eficientă pentru a preveni infecția cu HBV. Într-o realizare particularizată, respectiva infecție cu HBV este

5 in special co-infecția cu HBV/HDV.

Prezenta invenție se referă, de asemenea, la utilizarea prezenților compuși la fabricarea unui medicament. Prezenta invenție se referă, de asemenea, la utilizarea prezenților compuși la fabricarea unui medicament pentru tratamentul sau prevenirea infecției cu HBV. Într-o formă de realizare particularizată, invenția se referă la utilizarea prezenților compuși la fabricarea unui

10 medicament pentru tratamentul sau prevenirea co-infecției cu HBV/HDV.

În general, se consideră că o cantitate zilnică eficientă antivirală ar putea fi de la aproximativ 0,01 la aproximativ 50 mg/kg sau aproximativ 0,01 la aproximativ 30 mg/kg greutate corporală. Poate fi adecvat să se administreze doza necesară ca două, trei, patru sau mai multe subdoze la intervale adecvate de-a lungul zilei. Subdozele menționate pot fi formulate ca forme de

15 doze unitare, de exemplu, care conțin de la aproximativ 1 la aproximativ 500 mg sau de la aproximativ 1 la aproximativ 300 mg sau de la aproximativ 1 la aproximativ 100 mg sau de la aproximativ 2 la aproximativ 50 mg de ingredient activ per formă de dozare unitară.

Prezenta invenție se referă, de asemenea, la combinații ale unui compus cu Formula (I-A), (A), (B) sau (C) sau a oricărui subgrup al acestora, după cum este specificat aici cu alți agenți anti-HBV. Termenul "combinație" se poate referi la un produs sau kit care conține (a) un compus cu Formula (I-A), (A), (B) sau (C), după cum este specificat mai sus, și (b) cel puțin un alt compus/agent capabil să trateze infecția cu HBV (denumit aici agent anti-HBV), ca un preparat combinat pentru utilizarea simultană, separată sau secvențială în tratamentul infecțiilor cu HBV. Într-o formă de realizare, invenția se referă la o combinație a unui compus cu Formula (I-A), (A),

25 (B) sau (C) sau a oricărui subgrup al acestuia cu cel puțin un agent anti-HBV. Într-o formă de realizare particularizată, invenția se referă la o combinație a unui compus cu Formula (I-A), (A), (B) sau (C), sau orice subgrup al acestuia cu cel puțin doi agenți anti-HBV. Într-o formă de realizare particularizată, invenția se referă la o combinație a unui compus cu Formula (I-A), (A), (B) sau (C), sau orice subgrup al acestuia cu cel puțin trei agenți anti-HBV. Într-o formă de realizare particularizată, invenția se referă la o combinație a unui compus cu Formula (I-A), (A),

30 (B) sau (C), sau orice subgrup al acestuia cu cel puțin patru agenți anti-HBV.

Termenul agent anti-HBV include, de asemenea, compuși care sunt acizi nucleici terapeutici, anticorpi sau proteine fie în forma lor naturală, fie modificate chimic și/sau stabilizate. Termenul acid nucleic terapeutic include, dar nu se limitează la nucleotide și nucleozide, oligonucleotide, polinucleotide, dintre care exemple nelimitate sunt oligonucleotide antisens, ARNmi, ARNsi, ARNsh, vectori terapeutici și componente de editare ADN/ARN.

35 Termenul agent anti-HBV include, de asemenea, compuși capabili să trateze infecția cu HBV prin imunomodulare. Exemple de imunomodulatori sunt interferonul- α (IFN- α), interferonul α -pegilat sau stimulânții sistemului imunitar înăscut, cum ar fi agoniști ai receptorului 7 și/sau 8 Toll-like și vaccinurile terapeutice sau profilactice. O formă de realizare a prezentei invenții se referă la combinații ale unui compus cu Formula (I-A), (A), (B) sau (C) sau a oricărui subgrup al acestuia, așa cum este specificat aici, cu un compus imunomodulator, mai precis un agonist al receptorului 7 și/sau 8 Toll-like.

Antiviralul(e) HBV suplimentar(e) poate(pot) fi selectat(e), de exemplu, dintre vaccinuri terapeutice; ARNIG oligonucleotide terapeutice/antisens care interferează cu ARN (ARNsi, ARNdd, ARNsh); imunomodulatoare (agoniști TLR (agoniști TLR7, TLR8 sau TLR9); agoniști de STING; modulatori de RIG-I; modulatori de NKT; agoniști de IL; interleukină sau alte proteine imune active, vaccinuri terapeutice și profilactice și modulatori de verificare a imunității); inhibitori de intrare HBV; modulatori de ADNccc; inhibitori/modulatori ai capsidului; agenți de țintire a nucleului sau proteinei X; analogi nucleotidici; analogi nucleozidici; interferoni sau interferoni modificați; antivirale HBV cu mecanism distinct sau necunoscut; inhibitori de ciclofilină; și inhibitori de eliberare sAg.

50 În special, combinația de agenți anti-HBV cunoscuți anterior, cum ar fi interferon- α (IFN- α), interferon- α pegilat, 3TC, tenofovir, lamivudină, entecavir, telbivudină și adefovir sau o combinație a acestora și, un compus cu Formula (I-A), (A), (B) sau (C) sau orice subgrup al acestuia poate fi utilizat ca medicament într-o terapie combinată.

60 În particular, combinația de agenți anti-HBV cunoscuți anterior, cum ar fi interferonul- α (IFN- α), interferonul - α pegilat, 3TC, tenofovirus, lamivudina, entecavirul, telbivudina și adefovirus sau o combinație a acestora și, compusul cu Formula (I-A), (A), (B) sau (C) sau orice subgrup al acestora pot fi utilizate ca medicament într-o terapie combinată.

Exemple specifice de astfel de antiviral(e) HBV include, dar nu sunt limitate la:

- terapeutice de interferență cu ARN (iARN): TKM-HBV (cunoscute de asemenea și ca ARB-1467), ARB-1740, ARC-520, ARC-521, BB-HB-331, REP-2139, ALN-HBV, ALN-PDL, LUNAR-HBV, GS3228836, și GS3389404;
- inhibitori de intrare a HBV: Myrcludex B, IVIG-Tonrol, GC-1102;
- 5 - inhibitor/modulatori de capsidă HBV, agenți care țintesc nucleul sau X, inhibitori direcți de cccADN, inhibitori de formare de cccADN sau modifikatori epigenetici de cccADN: BAY 41-4109, NVR 3-778, GLS-4, NZ-4 (cunoscuți de asemenea și ca W28F), Y101, ARB-423, ARB-199, ARB-596, JNJ-56136379, ASMB-101 (cunoscuți de asemenea și ca AB-V102), ASMB-103, CHR-101, CC-31326; AT-130
- 10 - inhibitori de polimerază HBV: entecavir (Baraclude, Entavir), lamivudină (3TC, Zeffix, Heptovir, Epivir, and Epivir-HBV), telbivudină (Tyzeka, Sebivo), clevudină, besifovir, adefovir (hepsera), tenofovir (in special tenofovir fumarat de disoproxil (Viread), tenofovir fumarat de alafenamidă (TAF)), tenofovir orotat de disoproxil (cunoscut de asemenea și ca DA-2802), tenofovir aspartat de dizoproxil (cunoscut de asemenea și ca CKD-390), AGX-1009, și
- 15 CMX157);
- Zidovudină, Didanosină, Zalcitabină, Stavudină, și Abacavir;
- inhibitori de ciclofilină: OCB-030 (cunoscuți de asemenea și ca NVP-018), SCY-635, SCY-575, și CPI-431-32;
- dinucleotide: SB9200;
- 20 - compuși cu mecanism distinct sau necunoscut, cum ar fi dar fără a se limita la AT-61 ((E)-N-(1-clor-3-oxo-1-fenil-3-(piperidin-1-il)prop-1-en-2-il)benzamidă), ((E)-N-(1-brom-1-(2-metoxifenil)-3-oxo-3-(piperidin-1-il)prop-1-en-2-il)-4-nitrobenzamidă), și analogi similari; REP-9AC (cunoscuți de asemenea și ca REP-2055), REP-9AC' (cunoscut de asemenea și ca REP-2139), REP-2165 și HBV-0259;
- 25 - agoniști de TLR (TLR7, 8 și/sau 9): RG7795 (cunoscut de asemenea și ca RO-6864018), GS-9620, SM360320 (9-benzil-8-hidroxi-2-(2-metoxi-etoxi)adenină) și AZD 8848 ([3-([3-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-pirin-9-il)propil][3-(4-morpholinil)propil]amino}metil)fenil]acetat de metil); ARB-1598;
- modulatori de RIG-I: SB-9200;
- 30 - inhibitor de SMAC: Birinapant
- inhibitor Check Point: BMS-936558 (Opdivo (nivolumab)), KEYTRUDA® (pembrolizumab);
- vaccinuri terapeutice: HBsAG-HBIG, HB-Vac, ABX203, NASVAC, GS-4774, GX- 110 (cunoscute de asemenea și ca HB-110E), CVI-HBV-002, RG7944 (cunoscute de asemenea și ca
- 35 INO-1800), TG-1050, FP-02 (Hepsyn-B), AIC649, VGX-6200, KW-2, TomegaVax-HBV, ISA-204, NU-500, INX-102-00557 HBV MVA, PepTcell;
- agoniști de IL și protein cu acțiune imună: INO-9112; IL12 recombinant;
- interferoni: interferon alfa (IFN- α), interferon alfa-2a, interferon alfa-2a recombinant, peginterferon alfa-2a (Pegasys), interferon alfa-2b (Intron A), recombinant interferon alfa -2b,
- 40 interferon alfa -2b XL, peginterferon alfa -2b, interferon alfa -2b glicozilat, interferon alfa -2c, interferon alfa -2c recombinant, interferon beta, interferon beta-1a, peginterferon beta-1a, interferon delta, interferon lambda (IFN- λ), peginterferon lambda-1, interferon omega, interferon tau, interferon gamma (IFN- γ), interferon alfacon-1, interferon alpha-nl, interferon alpha-n3, albinterferon alfa-2b, BLX-883, DA-3021, P1101 (cunoscut de asemenea și ca AOP2014), PEG-
- 45 infergen, Belerofon, INTEFEN-IFN, protein de fuziune albumină/interferon alfa 2a, rHSA-IFN alfa 2a, rHSA-IFN alfa 2b, PEG-IFN-SA, interferon alfa biobetter; in special, peginterferon alfa-2a, peginterferon alfa-2b, interferon alfa-2b glicozilat, peginterferon beta-1a, și peginterferon lambda-1; mai in special, peginterferon alfa-2a;
- agent de țintire a HDV: Lonafarnib.
- 50 Intr-o altă formă de realizare compusul antiviral HBV suplimentar este selectat dintre compuși dezvăluiți în WO2013102655, WO2013174962, WO2014033167, WO2014033170, WO2014033176, WO2014131847, WO2014161888, WO2014184350, WO2014184365, WO2015011281, WO2015059212, WO2015118057, WO2013/096744, WO2014/165128, WO2015/073774, WO2015/109130.
- 55 Intr-o altă formă de realizare, compusul antiviral HBV suplimentar este selectat dintre compuși pe bază de schelet de HAP, în mod special cei dezvăluiți în Roche US20160083383, în mod special compușii 19, 21, 22, 25, 27, 30, 34, 36; 38, 42, 43, 54, 55, 59, 62, 73, 76, 82B, 86B, 87B, 88B and 91B WO2014184328, WO2014037480, US20150252057, WO2015132276(A1), WO 2013144129.
- 60 Medshine Discovery Inc
WO 2015180631

Sunshine lake pharma co
WO 2015144093

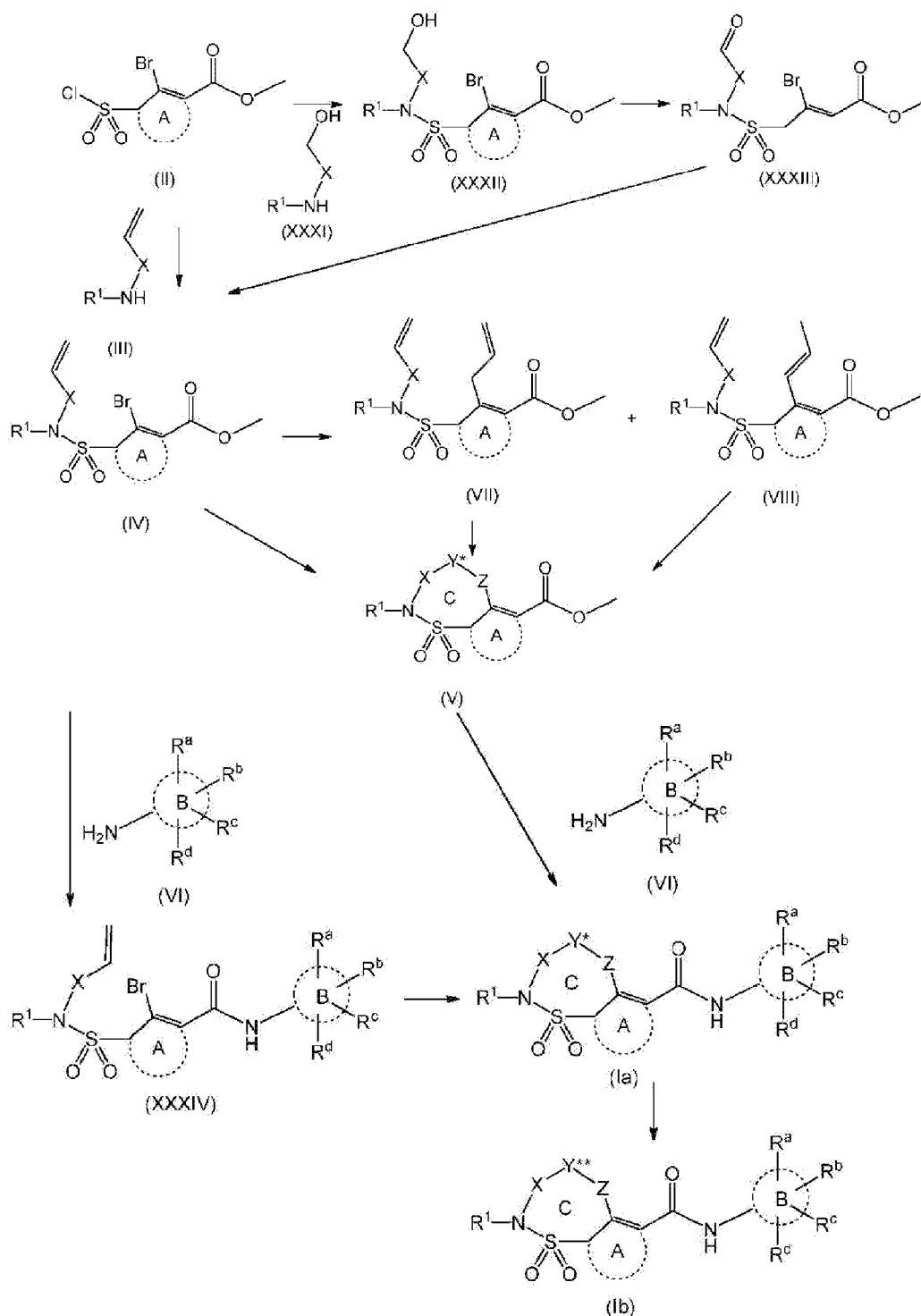
SINTEZA GENERICĂ

5 Substituenții reprezentați prin $R^{a,b,c,d}$ sau R^1 în această secțiune de sinteză generală, sunt mențiți să includă orice substituent sau specie reactivă care este adecvată pentru transformarea în oricare substituent $R^{a,b,c,d}$ sau R^1 în conformitate cu prezenta invenție fără a fi o sarcină excesivă pentru o persoană de specialitate în domeniu.

10 O posibilă sinteză a compusului cu formula generală (I) este descrisă în schemele 1, 2, 3 și 4.

Compusul cu formula generală (II) poate fi reacționat cu o amină cu formula generală (III), în care X are semnificația definită în revendicări, de exemplu un C_1 - C_6 alcandiil care este în mod opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți, fiecare selectat independent dintre grup format din -OH, fluor și oxo, de exemplu într-un solvent organic cum ar fi acetonitril sau DCM
15 posibil în prezența unei baze organice cum ar fi, de exemplu, trietilamina sau DIPEA, sau a unei baze anorganice cum ar fi de exemplu bicarbonatul de sodiu. Compusul cu formula generală (IV) format poate fi supus unei închideri de inel în condiții Heck cu un ligand precum bis (tri-*terț*-butilfosfin) paladiu (0) la un compus cu formula generală (V). Compusul cu formula generală (IV) poate fi, de asemenea, reacționat cu aliltrifluorborat de potasiu în condiții Suzuki cu un ligand precum bis (tri-*terț*-butilfosfin)paladiu(0) în prezența unei baze anorganice precum CS_2CO_3 pentru
20 a da un amestec de compus cu formula generală (VII) și un compus cu formula generală (VIII). Compusul cu formula generală (VII) sau compusul cu formula generală (VIII) poate fi supus unei închideri de inel în condiții de metateză cu un catalizator precum catalizatorul Grubbs de a doua generație, rezultând formarea unui compus cu formula generală (V). Compusul cu formula generală (V) poate fi reacționat cu o amină cu formula generală (VI) în prezența unei baze, ca de exemplu bis(trimetilsilil)amida de litiu, într-un solvent ca de exemplu THF, ceea ce conduce la formarea unei compus cu formula generală (Ia), în care Y^* reprezintă un alcendiil și Z o legătură simplă. Hidrogenarea dublei legături formează un compus cu formula generală (Ib), în care Y^{**} reprezintă un alcandiil și Z o legătură simplă. Alternativ, amida poate fi formată pe căile clasice cunoscute de către specialiștii în domeniu, cum ar fi - fără nicio limitare - prin acid și un reactiv de
30 cuplare precum HATU sau prin activarea la clorura acidă și reacția cu o amină cu formula generală (VI). Compusul cu formula generală (IV) poate fi, de asemenea, reacționat cu o amină cu formula generală (VI), în prezența unei baze, cum ar fi, de exemplu, bis(trimetilsilil)amida de litiu, într-un solvent ca de exemplu THF, care are ca rezultat formarea unei compus cu formula generală (XXXIV). Compusul cu formula generală (XXXIV) format poate fi suferi o închidere de inel în condiții Heck cu un ligand precum bis (tri-*terț*-butilfosfin)paladiu(0) la un compus cu formula generală (Ia), în care Y^* reprezintă un alcendiil și Z o legătură simplă.

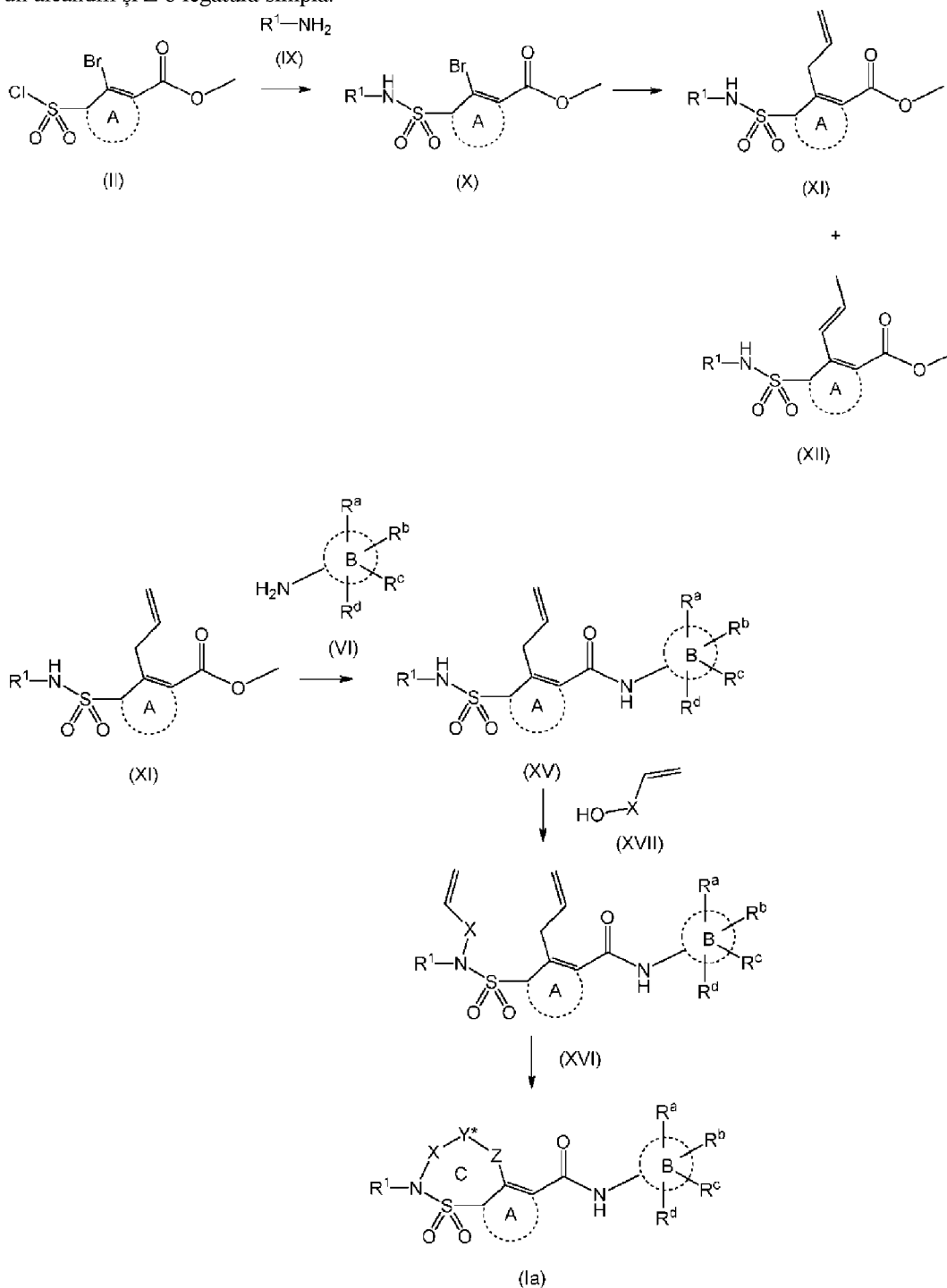
Compusul cu formula generală (II) poate fi reacționat cu un aminoalcool cu formula generală (XXXI), în care X are semnificația definită în revendicări, de exemplu, un C_1 - C_6 alcandiil fiind
40 opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți, fiecare selectat independent din grupul care constă din -OH, fluor și oxo, de exemplu într-un solvent organic cum ar fi acetonitril sau DCM posibil în prezența unei baze organice cum ar fi, de exemplu, trietilamina sau DIPEA, sau a unei baze anorganice cum ar fi, de exemplu, bicarbonatul de sodiu. Compusul cu formula generală (XXXII) format poate fi oxidat într-un solvent precum THF cu un oxidant ca acidul 2-iodoxibenzoic rezultând un compus cu formula generală (XXXIII). Compusul cu formula generală (XXXIII) poate fi reacționat în condiții Wittig la un compus cu formula generală (IV).

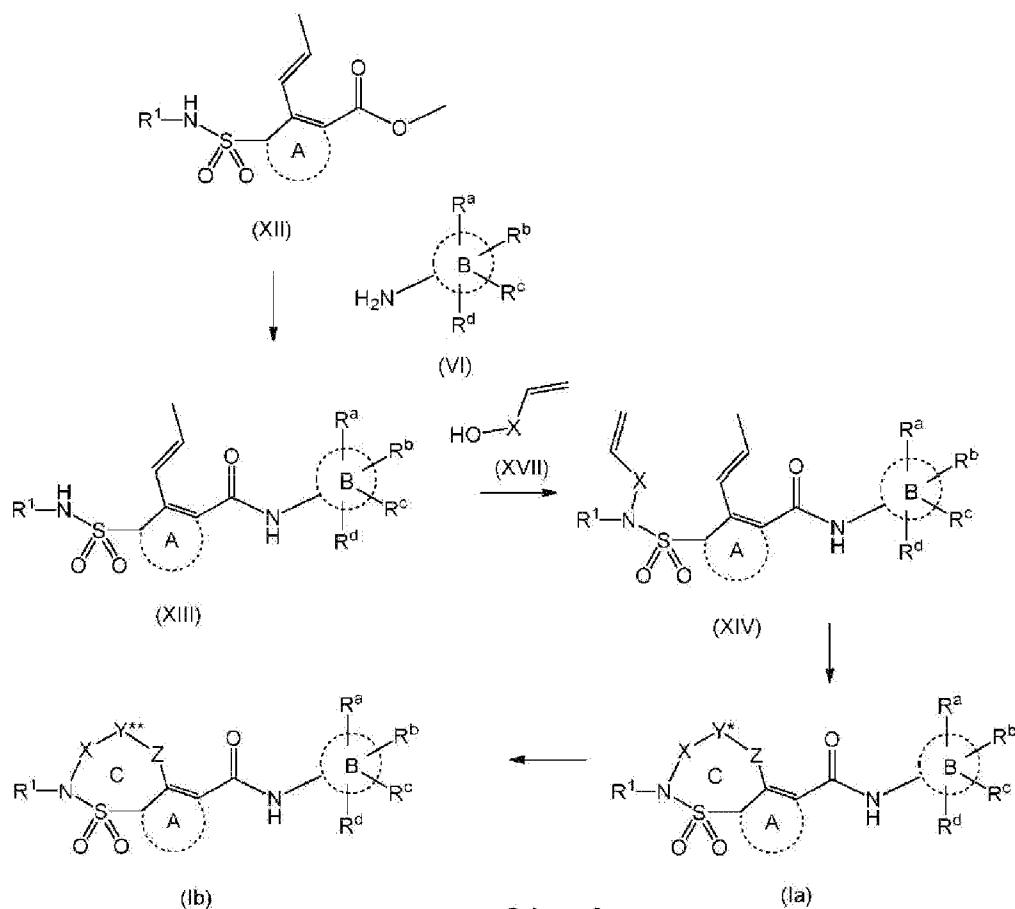


Schema 1

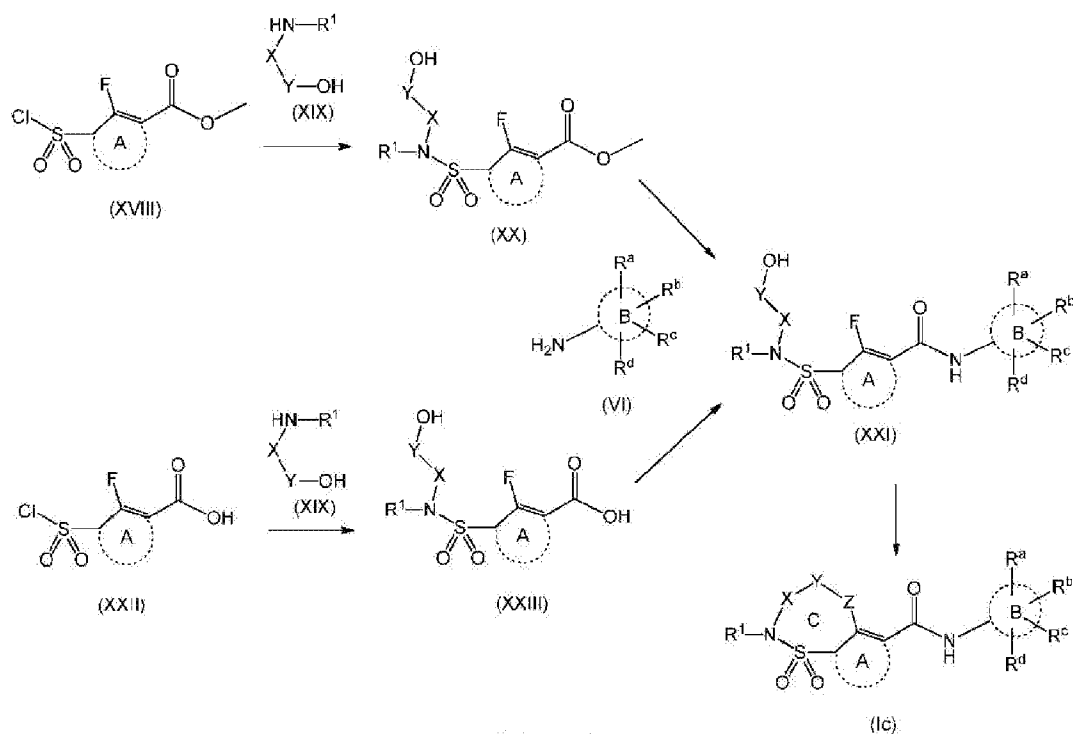
- Alternativ, așa cum este descris în Schema 2, un compus cu formula (II) poate fi reacționat cu o amină cu formula generală (IX), de exemplu într-un solvent organic precum acetonitril sau DCM, posibil în prezența unei baze organice, cum ar fi, de exemplu trietilamina sau DIPEA, sau a unei baze anorganice, de exemplu, bicarbonatul de sodiu. Compusul cu formula generală (X) format poate fi reacționat cu alitrifluorborat de potasiu în condiții Suzuki cu un ligand precum bis (tri-*tert*-butilfosfin)paladiu(0) în prezența unei baze anorganice precum Cs₂CO₃ pentru a da un amestec dintr-un compus de formula generală (XI) și un compus cu formula generală (XII). Un compus cu formula generală (XI) sau un compus cu formula generală (XII) poate fi reacționat cu o amină cu formula generală (VI) în prezența unei baze, ca de exemplu de bis(trimetilsilil)amida de litiu, într-un solvent ca exemplu THF, și are ca rezultat formarea unui

- compus cu formula generală (XIII) sau cu formulă generală (XV). Un compus cu formula generală (XIII) sau un compus cu formula generală (XV) poate fi reacționat în condiții Mitsunobu cu un alcool cu formula generală (XVII), în care X are semnificația definită în revendicări, de exemplu un C₁-C₆alcandiil fiind opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți, selectat fiecare independent din grupul format din -OH, fluor și oxo și are ca rezultat un compus cu formula generală (XIV) sau un compus cu formula generală (XVI). Un compus cu formula generală (XIV) sau un compus cu formula generală (XVI) poate fi supus unei închideri de inel în condiții de metateză cu un catalizator precum catalizatorul Grubbs de a 2-a generație, rezultând formarea unui compus cu formula generală (Ia), în care Y* reprezintă un alchendiil și Z o legătură simplă.
- 10 Hidrogenarea dublei legături formează un compus cu formula generală (Ib), în care Y** reprezintă un alcandiil și Z o legătură simplă.



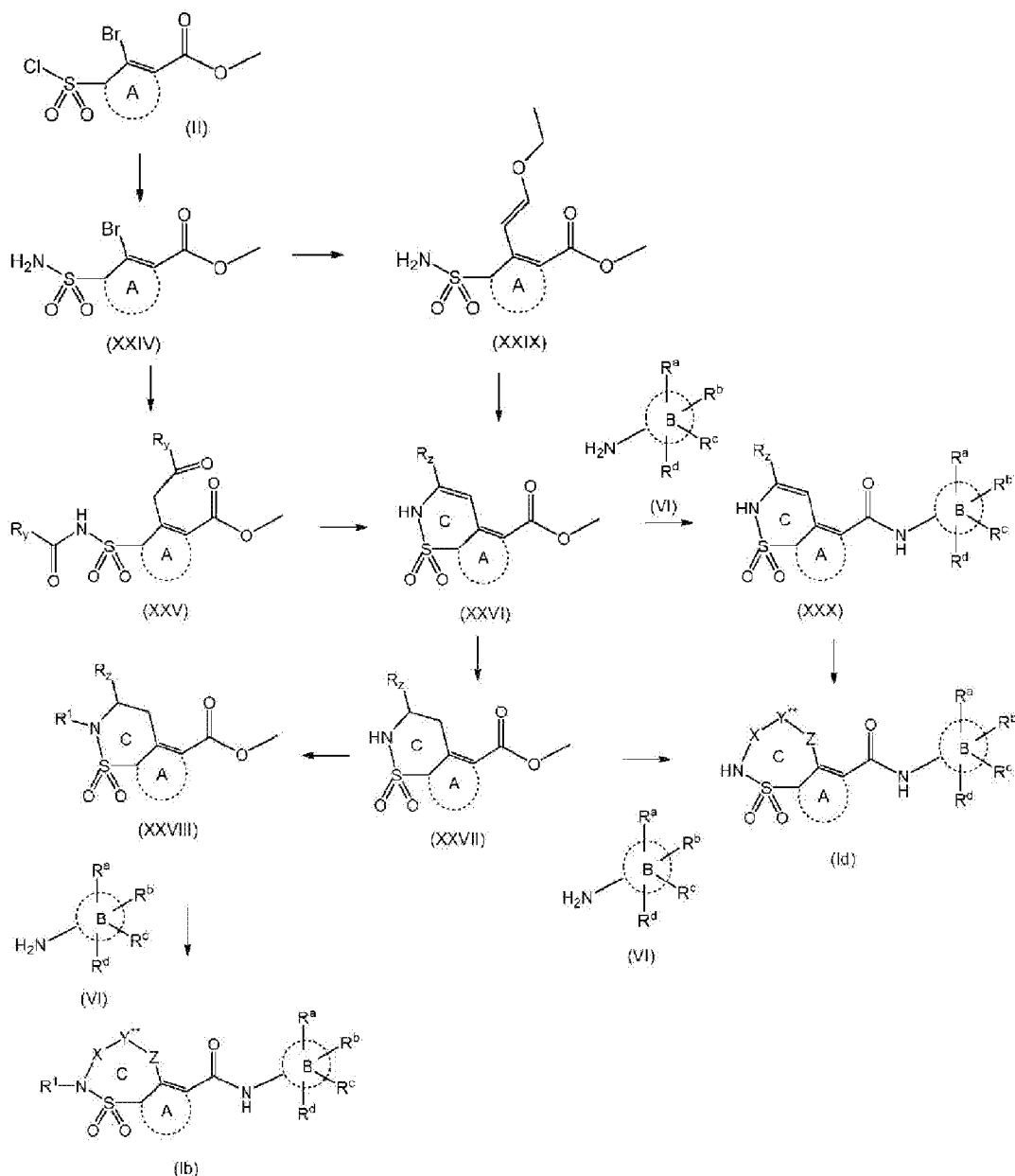


- Alternativ, așa cum este descris în Schema 3, un compus cu formula (XVIII) poate fi reacționat cu un alcool cu formula generală (XIX), de exemplu într-un solvent organic precum THF sau DCM, posibil în prezența unei baze organice, cum ar fi de exemplu trietilamina sau DIPEA, sau o bază anorganică, de exemplu, bicarbonatul de sodiu. Compusul format cu formula generală (XX) poate fi cuplat cu o amină cu formula generală (VI) în prezența unei baze, cum ar fi de exemplu bis(trimetilsilil) amida de litiu, într-un solvent ca de exemplu THF. Compusul cu formula generală (XXI) format poate fi supus unei închideri de inel în prezența unei baze precum CsF, rezultând un compus cu formula generală (Ic) în care Z este oxigen.
- Un compus cu formula (XXII) poate fi reacționat cu un alcool cu formula generală (XIX), de exemplu într-un amestec de solvent organic cum ar fi THF sau DCM cu apă, posibil în prezența unei baze organice precum de exemplu trietilamina sau DIPEA sau a unei baze anorganice cum ar fi de exemplu carbonatul de sodiu. Compusul cu formula generală (XXIII) format poate fi cuplat
- cu o amină cu formula generală (VI) în prezența unui reactiv de activare, cum ar fi de exemplu HATU și o bază organică precum trietilamina sau DIPEA, rezultând un compus cu formula generală (XXI).



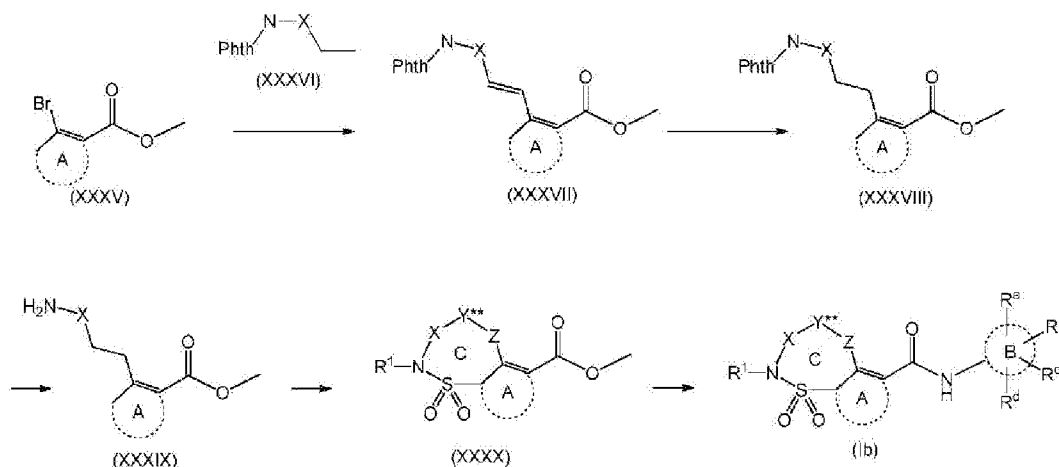
Schema 3

- Alternativ, așa cum este descris în Schema 4, un compus cu formula (II) poate fi tratat cu amoniac într-un solvent precum dioxanul, rezultând un compus cu formula generală (XXIV).
- 5 Compusul (XXIV) format poate fi cuplat cu un 1-3-dicetoalcan precum pentan-2,4-diona sau heptan-3,5-diona rezultând un compus cu formula generală (XXV) în care R_y este C₁-C₄ alchil sau în condiții Stille cu un stanan precum (Z)-1-etoxi-2-(tributylstanil)etena rezultând un compus cu formula generală (XXIX). Compușii cu formula generală (XXV) pot fi supuși unei închideri de inel în condiții acide folosind un acid ca TFA la un compus cu formula generală (XXVI) în care
- 10 R_z este un C₁-C₄alchil. Compușii cu formula generală (XXIX) pot fi supuși unei închideri de inel în condiții acide folosind un acid ca TFA la un compus cu formula generală (XXVI) în care R_z este hidrogen. Compusul cu formula generală (XXVI) format poate fi hidrogenat pentru a forma un compus cu formula generală (XXVII) fie cuplat cu o amină cu formula generală (VI) în prezența unei baze precum de exemplu bis(trimetilsilil)amida de litiu, într-un solvent ca de exemplu THF,
- 15 rezultând un compus cu formula generală (XXX). Compusul cu formula generală (XXVII) poate fi alchilat, de exemplu, cu o bromură de alchil, urmat de o cuplare cu o amină cu formula generală (VI) în prezența unei baze precum de exemplu bis(trimetilsilil)amida de litiu, într-un solvent ca de exemplu THF, rezultând un compus cu formula generală (Ib), în care Y** reprezintă un alcandiil și Z o legătură simplă. Compusul cu formula generală (XXX) poate fi hidrogenat la un compus cu formula generală (Id), în care Y** reprezintă un alcandiil și Z o legătură simplă. Un compus cu formula generală (XXVII) poate fi cuplat cu o amină cu formula generală (VI) în prezența unei baze precum de exemplu bis(trimetilsilil)amida de litiu, într-un solvent ca de exemplu THF,
- 20 rezultând un compus cu formula generală (Id), în care Y** reprezintă un alcandiil și Z o legătură simplă.



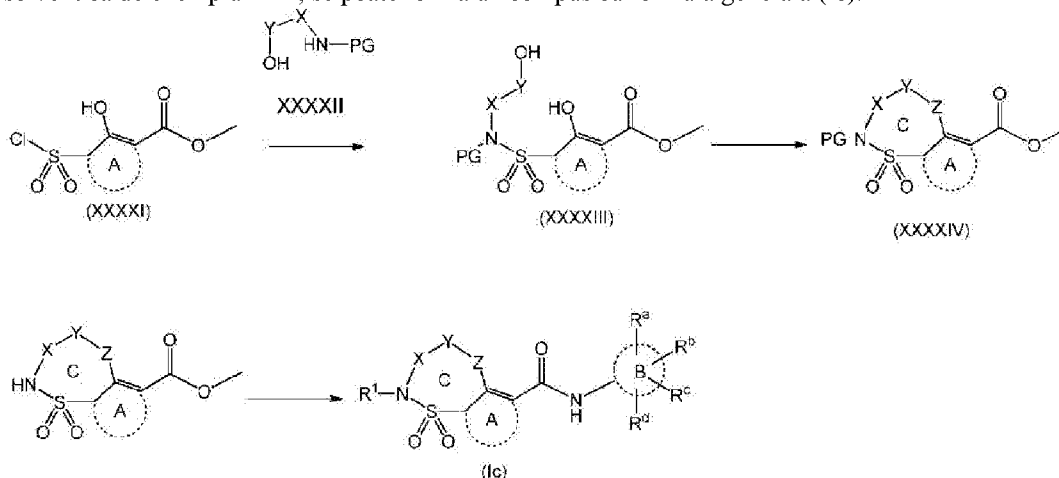
Schema 4

- Alternativ, așa cum este descris în Schema 5, un compus cu formula (XXXV) poate fi reacționat cu un compus cu formula generală (XXXVI), în care X are semnificația definită în
- 5 revindicări, de exemplu un C₁-C₆alcandiil fiind opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați în mod independent din grupul format din -OH, fluor și oxo, de exemplu într-un solvent ca DMF în condiții Suzuki cu un ligand precum bis (tri-*terț*-butilfosfin)paladiu (0) în prezența unei baze organice precum baza Hunig. Compusul cu formula generală (XXXVIII) format poate fi redus în condiții catalitice folosind paladiu pe carbon sub atmosferă de hidrogen.
- 10 Compusul cu formula generală (XXXVIII) format poate fi deprotejat cu un reactiv precum etilendiamina într-un solvent precum n-butanolul pentru a se forma un compus cu formula generală (XXXIX). Un compus cu formula generală (XXXIX) poate fi clorosulfonat în prezența acidului clorosulfonic și a clorurii de tionil și apoi supus unei închideri de inel prin stingere într-o soluție apoasă saturată a unei baze anorganice precum NaHCO₃ or Na₂CO₃ cu obținerea unui
- 15 compus cu formula generală (XXXX) în care Y** reprezintă un alcandiil și Z o legătură simplă. Compusul cu formula generală (XXXX) poate fi reacționat cu o amină cu formula generală (VI) în prezența unei baze precum, de exemplu, bis(trimetilsilil)amida de litiu, într-un solvent ca de exemplu THF, ceea ce conduce la formarea unui compus de formulă generală (Ib).



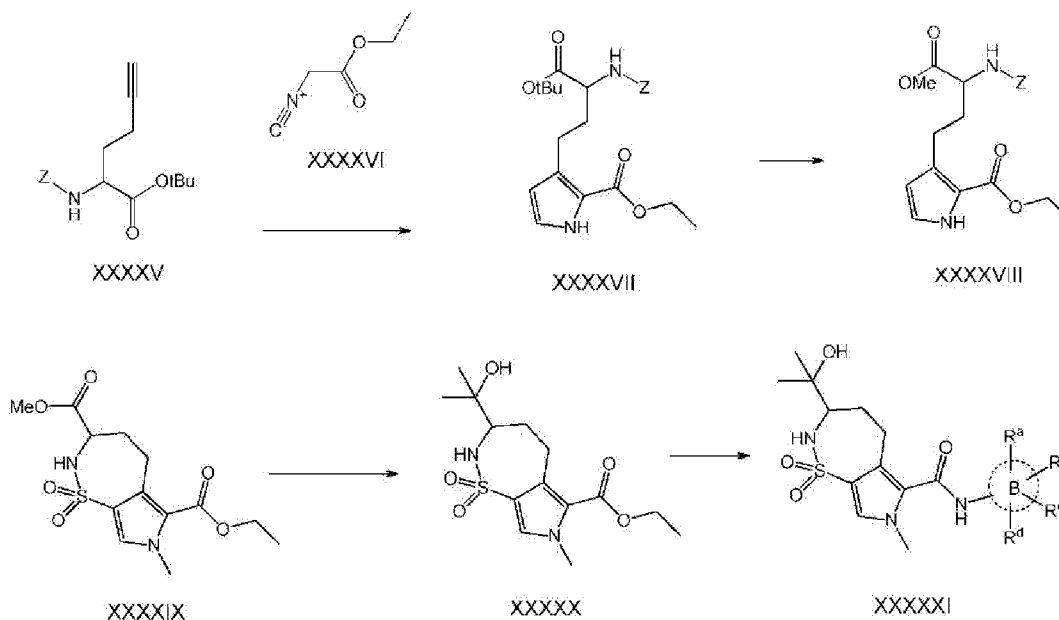
Schema 5

- Alternativ, așa cum este descris în Schema 6, un compus cu formula (XXXXI) poate fi reacționat cu un compus cu formula generală (XXXXII), în care X are semnificația definită în revendicări, de exemplu un C₁-C₆alcandiil fiind opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați în mod independent din grupul format din -OH, fluor și oxo, de exemplu într-un solvent precum ACN în prezența unei baze organice precum baza Hunigs. Compusul format cu formula generală (XXXXIII) poate suferi o închidere de inel în condiții Mitsunobu. După deprotejarea compusului format cu formula generală (XXXXIV) și reacție cu o amină cu formula generală (VI) în prezența unei baze precum de exemplu de bis(trimetilsilil)amida de litiu, într-un solvent ca de exemplu THF, se poate forma un compus cu formula generală (Ic).



Schema 6

- Alternativ, așa cum este descris în Schema 7, un compus cu formula (XXXXV) poate fi reacționat cu un compus cu formula generală (XXXXVI), de exemplu într-un solvent ca dioxanul în prezență de carbonat de argint. Esterul *tert*-butilic al compusului format cu formula generală (XXXXVII) poate fi scindat folosind TFA într-un solvent precum DCM. Esterificarea consecutivă într-un solvent precum DMF cu iodură de metil în prezența unei baze anorganice precum Cs₂CO₃ poate conduce la obținerea unui compus cu formula generală (XXXXVIII). Un compus cu formula generală (XXXXVIII) poate fi clorosulfonat în prezența acidului clorosulfonic și a clorurii de tionil și apoi poate fi supus închiderii de inel prin stingerea într-o soluție apoasă saturată a unei baze anorganice precum NaHCO₃ sau Na₂CO₃. Compusul cu formula (XXXXIX) rezultat poate fi reacționat cu un reactiv Grignard precum bromura de metilmagneziu într-un solvent ca THF pentru a se forma un compus cu formula generală (XXXXX). Compusul cu formula generală (XXXXX) format poate fi reacționat cu o amină cu formula generală (VI) în prezența unei baze ca de exemplu bis(trimetilsilil)amida de litiu, într-un solvent ca de exemplu THF, ceea ce conduce la formarea unui compus cu formulă generală (XXXXXI).



Schema 7

Procedura generală a metodelor LCMS

Măsurarea prin cromatografi de lichide de înaltă performanță (HPLC) a fost efectuată folosind o pompă LC, un tablou de diode (DAD) sau un detector UV și o coloană, așa cum este specificat în metodele respective. Dacă este necesar, au fost incluși detectori suplimentari (a se vedea tabelul de metode de mai jos).

Fluxul de la coloană a fost adus la spectrometrul de masă (MS) care a fost configurat cu o sursă de ioni la presiune atmosferică. Face parte dintre cunoștințele persoanelor de specialitate să stabilească parametrii de reglare (de exemplu, intervalul de scanare, timpul de repaus...) pentru a se obține ioni care să permită identificarea masei moleculare monoizotopice nominale a compusului (MW). Achiziția de date a fost efectuată cu ajutorul unui software adecvat. Compușii sunt descriși după timpul lor de retenție experimental (R_t) și ioni. Dacă nu este specificat diferit în tabelul de date, ionul molecular raportat corespunde la $[M+H]^+$ (moleculă protonată) și/sau $[M-H]^-$ (moleculă deprotonată). În cazul în care compusul nu a fost direct ionizabil, este specificat tipul de aduct (adică $[M+NH_4]^+$, $[M+HCOO]^-$, etc...). Toate rezultatele au fost obținute cu incertitudini experimentale care sunt asociate în mod obișnuit cu metoda folosită.

În continuare, "SQD" înseamnă un singur detector simplu cvadrupolar, "MSD", Detector selectiv de masă, "RT" temperatura camerei, "BEH" hibrid de etilsiloxan/silice cu punte, "DAD", detector cu matrice de diodă, "HSS", silice de mare rezistență., "Q- Tof" Spectrometre de masă în timp de zbor cvadrupolar, "CLND", Detector de azot ChemiLuminiscent, Detector de scanare a luminii evaporative "ELSD",

Metode LCMS

Flux exprimat în mL/min; temperatură coloană (T) în °C; timp de trecere în minute).

Cod metodă	Instrument	Coloană	Fază mobilă	Gradient	$\frac{Flu}{Col}$	Timp trecere
A	Waters: Acquiti® UPLC® DAD și SQD	Waters: HSS T3 (1,8μm, 2,1 □ 100 mm)	A: 10mM CH ₃ COONH ₄ in 95% H ₂ O + 5% CH ₃ CN B: CH ₃ CN	De la 100% A la 5% A in 2,10min, la 0% A in 0,90min, la 5% A in 0,5min	$\frac{0,8}{55}$	3,5
B	Waters: Acquiti® UPLC® DAD și SQD	Waters: BEH C18 (1,7μm, 2,1 □ 50m)	A: 10mM CH ₃ COONH ₄ in 95% H ₂ O + 5% CH ₃ CN B: CH ₃ CN	De la 95% A la 5% A in 1,3 min, și menținere 0,7 min.	$\frac{0,8}{55}$	2

Flux exprimat în mL/min; temperatură coloană (T) în °C; timp de trecere în minute).						
Cod metodă	Instrument	Coloană	Fază mobilă	Gradient	$\frac{Flux}{Col}$	Timp trecere
		m)	CH ₃ CN			
C	Waters: Acquiti® UPLC® DAD și SQD	Waters: HSS T3 (1,8μm, 2,1 x 100 mm)	A: 10mM CH ₃ COONH ₄ in 95% H ₂ O + 5% CH ₃ CN B: CH ₃ CN	De la 95% A la 0% A in 2,5min, la 5% A in 0,5min	$\frac{0,8}{55}$	3
D	Waters: Acquiti® UPLC® DAD și SQD	Waters: HSS T3 (1,8μm, 2,1 x 100 mm)	A: 10mM CH ₃ COONH ₄ in 95% H ₂ O + 5% CH ₃ CN B: CH ₃ CN	De la 100% A la 5% A in 2,10min, la 0% A in 0,90min, la 5% A in 0,5min	$\frac{0,7}{55}$	3,5
Z	Waters: Alliance®-DAD-ZMD și CLND 8060 Antek	Atlantis T3 coloană (5 μm, 4,6 x 100 mm)	A: 70% CH ₃ OH, 30% H ₂ O B: 0,1 formic acid in H ₂ O/CH ₃ OH 95/5	100% B la 5% B in 9 min, menținere 3,0 min la 100% B in 1 min și menținere 0,5 min	$\frac{1,5}{55}$ $\frac{1,5}{45}$	13,5

Procedura generală a metodelor SFC-MS

- 5 Măsurarea SFC a fost efectuată folosind un sistem de cromatografie de fluide analitice supercritice (SFC) compus dintr-o pompă binară pentru furnizarea de dioxid de carbon (CO₂) și modificator, un autoamplificator, un cuptor cu coloane, un *detector* cu matrice de diode echipat cu o celulă cu flux de înaltă presiune în picioare. la 400 de baruri. Dacă a fost configurat cu un spectrometru de masă (MS), fluxul din coloană a fost adus la (MS). Este de la cunoștința persoanelor de specialitate să stabilească parametrii de ton (de exemplu, intervalul de scanare, timpul de repaus...) pentru a obține ioni care să permită identificarea masei moleculare
- 10 monoisotopice nominale a compusului (MW). Achiziția de date a fost efectuată cu ajutorul unui software adecvat.

Metode analitice SFC-MS (debit exprimat in ml/min; temperatura coloanei (T) in °C: timp de rulare in minute, contrapresiune (BPR) in bare).

Cod metodă	Coloană	Fază mobilă	gradient	$\frac{Flux}{Col}$	$\frac{Timp\ trecere}{BPR}$
E	Coloană Daicel Chiralpak® AD-H (5,0 μm, 250 x 4,6 mm)	A: CO ₂ EtOH+0,2% iPrNH ₂	B: 25% B menținere 4 min, la 50% in 1 min menținere 2 min	$\frac{5}{40}$	$\frac{7}{110}$
F	Coloană Daicel Chiralpak® AD-H (5,0 μm, 250 x 4,6 mm)	A: CO ₂ EtOH+0,2% iPrNH ₂	B: 30% B menținere 4 min, la 50% in 1 min menținere 2 min		

Cod metodă	Coloană	Fază mobilă	gradient	<i>Flux</i> <i>Col 1</i>	<i>Timp trecere</i> <i>BPR</i>
	mm)			5 ----- 40	7 ----- 110
G	Coloană Whelk®-O-(R,R) (5,0 µm, 250 x 4,6 mm)	A:CO ₂ MeOH+0,2% iPrNH ₂	B: 35% B menținere 4 min, la 50% in 1 min menținere 2 min	5 ----- 40	7 ----- 110
H	Coloană Daicel Chiralpak® AD-H (5,0 µm, 250 x 4,6 mm)	A:CO ₂ EtOH+0,2% iPrNH ₂	B: 10% B menținere 4 min, la 50% in 1 min menținere 2 min	5 ----- 40	7 ----- 110
I	Coloană Daicel Chiralpak® AD-H (5,0 µm, 250 x 4,6 mm)	A:CO ₂ EtOH+0,2% iPrNH ₂	B: 20% B menținere 4 min, la 50% in 1 min menținere 2 min	5 ----- 40	7 ----- 110
J	Coloană Daicel Chiralpak® AD-H (5,0 µm, 250 x 4,6 mm)	A:CO ₂ EtOH+0,2% iPrNH ₂	B: 45% B menținere 4 min, la 50% in 1 min menținere 2 min	5 ----- 40	7 ----- 110
K	Coloană Daicel Chiralpak® AD-H (5,0 µm, 250 x 4,6 mm)	A:CO ₂ EtOH+0,2% iPrNH ₂	B: 40% B menținere 4 min, la 50% in 1 min menținere 2 min	5 ----- 40	7 ----- 110
L	Coloană Whelk®-O-(R,R) (5,0 µm, 250 x 4,6 mm)	A:CO ₂ EtOH+0,2% iPrNH ₂	B: 40% B menținere 4 min, la 50% in 1 min menținere 2 min	5 ----- 40	7 ----- 110
M	Coloană Whelk®-O-(R,R) (5,0 µm, 250 x 4,6 mm)	A:CO ₂ iPrOH+0,2% iPrNH ₂	B: 40% B menținere 4 min, la 50% in 1 min menținere 2 min	5 ----- 40	7 ----- 110
N	Coloană Daicel Chiralpak® AD-H (5,0 µm, 250 x 4,6 mm)	A:CO ₂ EtOH+0,2% iPrNH ₂	B: 35% B menținere 4 min, la 50% in 1 min menținere 2 min	5 ----- 40	7 ----- 110
O	Coloană Daicel Chiralpak® ID-H (5,0 µm, 250 x 4,6 mm)	A:CO ₂ EtOH+0,2% iPrNH ₂	B: 35% B menținere 4 min, la 50% in 1 min menținere 2 min	5 ----- 40	7 ----- 110
P	Coloană Daicel Chiralpak® AD-H (5,0 µm, 250 x 4,6 mm)	A:CO ₂ EtOH-iPrOH+0,2% iPrNH ₂	B: 35% B menținere 4 min, la 50% in 1 min menținere 2 min	5 ----- 40	7 ----- 110
Q	Coloană Daicel Chiralpak® AD-H (5,0 µm, 250 x 4,6 mm)	A:CO ₂ EtOH+0,2% iPrNH ₂	B: 5% B menținere 4 min, la 50% in 1 min menținere 2 min	5 ----- 40	7 ----- 110

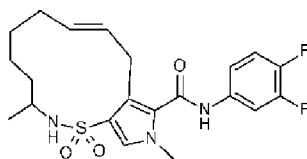
Cod metodă	Coloană	Fază mobilă	gradient	Flux Col 1	Timp trecere BPR
R	Coloană Daicel Chiralpak® AD3 (3,0 µm, 150 x 4,6 mm)	A:CO ₂ EtOH+0,2% iPrNH ₂ B:	10%-50% B in 6 min, menținere 3,5 min	2.5 ----- 40	9.5 ----- 110
S	Coloană Whelk®-O-(R,R)(5,0 µm, 250 x 4,6 mm)	A:CO ₂ EtOH-iPrOH+0,2% iPrNH ₂ B:	35% B menținere 4 min, la 50% in 1 min menținere 2 min	5 ----- 40	7 ----- 110
T	Coloană Daicel Chiralpak® AS3 (3,0 µm, 150 x 4,6 mm)	A:CO ₂ EtOH+0,2% iPrNH ₂ +3%H ₂ O B:	10%-50% B in 6 min, menținere 3,5 min	2.5 ----- 40	9.5 ----- 110
U	Coloană Daicel Chiralpak® ID-H (3,0 µm, 150 x 4,6 mm)	A:CO ₂ EtOH+0,2% iPrNH ₂ +3%H ₂ O B:	10%-50% B in 6 min, menținere 3,5 min	2.5 ----- 40	9.5 ----- 110
V	Coloană Daicel Chiralpak® AD-H (3,0 µm, 150 x 4,6 mm)	A:CO ₂ MeOH+0,2% iPrNH ₂ +3%H ₂ O B:	10%-50% B in 6 min, menținere 3,5 min	2.5 ----- 40	9.5 ----- 110
w	Coloană Daicel Chiralpak® AD-H (3,0 µm, 150 x 4,6 mm)	A:CO ₂ iPrOH+0,2% iPrNH ₂ +3%H ₂ O B:	10%-50% B in 6 min, menținere 3,5 min	2.5 ----- 40	9.5 ----- 110
X	Coloană Whelk®-O-(R,R)(5,0 µm, 250 x 4,6 mm)	A:CO ₂ EtOH+0,2% iPrNH ₂ B:	10%-50% B in 6 min, menținere 3,5 min	2.5 ----- 40	9.5 ----- 110
Y	Coloană Daicel Chiralpak® OD-H (3,0 µm, 150 x 4,6 mm)	A:CO ₂ EtOH+0,2% iPrNH ₂ +3%H ₂ O B:	10%-50% B in 6 min, menținere 3,5 min	2.5 ----- 40	9.5 ----- 110
AA	Coloană Daicel Chiralpak® IC-H (3,0 µm, 150 x 4,6 mm)	A:CO ₂ EtOH+0,2% iPrNH ₂ +3%H ₂ O B:	10%-50% B in 6 min, menținere 3,5 min	2.5 ----- 40	9.5 ----- 110
AB	Coloană Daicel Chiralpak® AS3 (3,0 µm, 150 x 4,6 mm)	A:CO ₂ MeOH+0,2% iPrNH ₂ B:	10%-50% B in 6 min, menținere 3,5 min	2.5 ----- 40	9.5 ----- 110
AC	Coloană Daicel Chiralpak® AS3 (3,0 µm, 150 x 4,6 mm)	A:CO ₂ iPrOH+0,2% iPrNH ₂ B:	10%-50% B in 6 min, menținere 3,5 min	2.5 ----- 40	9.5 ----- 110
AD	Coloană Daicel Chiralpak® AD-H (3,0 µm, 150 x 4,6 mm)	A:CO ₂ EtOH-iPrOH+0,2% B:	10%-50% B in 6 min, menținere 3,5 min		

Cod metodă	Coloană	Fază mobilă	gradient	Flux Col 1	Timp trecere BPR
	mm)	iPrNH ₂		2.5	9.5
				40	110

Punctele de topire (MP) raportate în °C se referă la picul observat în calorimetria de scanare diferențială (DSC): De la 30 la 300°C la 10°C/min.

5 SINTEZA COMPUȘILOR

Compusul 1: (9E)-N-(3,4-difluorfenil)-4,14-dimetil-2,2-dioxo-2λ⁶-tia-3,14-diazabicyclo[10,3,0]pentadeca-1(15),9,12-trien-13-carboxamida.



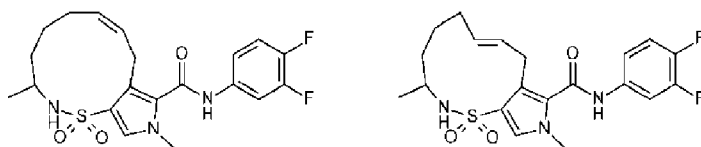
3-Brom-4-clorsulfonil-1-metil-pirol-2-carboxilat de metil (500 mg, 1,58 mmoli), oct-7-en-2-amină (221 mg, 1,74 mmoli) și bază Hunig (0,82 mL, 0,75 g/mL, 4,74 mmoli) s-au dizolvat în THF (5 mL) și s-au agitat peste noapte la temperatura camerei. Volatilele s-au îndepărtat sub presiune redusă și reziduul s-a purificat pe silice utilizând un gradient de heptan la EtOAc pentru a se obține 3-brom-1-metil-4-(1-metilhept-6-enilsulfamoil)pirol-2-carboxilat de metil (507 mg) ca un ulei care s-a solidificat la ședere. ¹H RMN (400 MHz, cloroform-d) δ ppm 1,09 (d, J=6,6 Hz, 3 H), 1,22 - 1,36 (m, 4 H), 1,37 - 1,50 (m, 2 H), 1,89 - 2,06 (m, 2 H), 3,11 - 3,38 (m, 1 H), 3,91 (s, 3 H), 3,92 - 3,95 (m, 3 H), 4,53 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 4,89 - 5,01 (m, 2 H), 5,76 (ddt, J=17,1, 10,3, 6,7, 6,7 Hz, 1 H), 7,35 (s, 1 H).

3-Brom-1-metil-4-(1-metilhept-6-enilsulfamoil)pirol-2-carboxilat de metil (100 mg, 0,25 mmoli), aliltrifluorborat de potasiu (109 mg, 0,74 mmoli), bis(tri-*tert*-butilfosfin)paladiu (0) (12,6 mg, 0,025 mmoli) și Cs₂CO₃ (240 mg, 0,74 mmoli) s-au dizolvat într-un amestec de DME (5 mL) și apă (1 mL) și s-a încălzit în cuptorul cu microunde la 120°C timp de 30 minute. Volatilele s-au îndepărtat sub presiune redusă și reziduul s-a purificat pe silice utilizând un gradient de heptan la EtOAc pentru a se obține 3-alil-1-metil-4-(1-metilhept-6-enilsulfamoil)pirol-2-carboxilat de metil (62 mg) ca un ulei limpede.

3-Alil-1-metil-4-(1-metilhept-6-enilsulfamoil)pirol-2-carboxilat de metil (62 mg, 0,17 mmoli) s-a dizolvat în DCE (50 mL) și s-a încălzit la 80°C timp în care, prin amestecul reacție, s-a barbotat N₂. S-a adăugat catalizator Grubbs generația a-2-a (14,3 mg, 0,017 mmoli) și încălzirea s-a continuat timp de 2 ore. Volatilele s-au îndepărtat sub presiune redusă și reziduul s-a purificat pe silice utilizând un gradient de heptan la EtOAc pentru a se obține (9Z)-4,14-dimetil-2,2-dioxo-2-tia-3,14-diazabicyclo-[10,3,0]pentadeca-1(15),9,12-trien-13-carboxilat de metil (35 mg). Metoda B; Rt: 1,19 min. m/z: 341 (M+H)⁺ Masa exactă: 340,1.

(9Z)-4,14-Dimetil-2,2-dioxo-2-tia-3,14-diazabicyclo[10,3,0]pentadeca-1(15),9,12-trien-13-carboxilat de metil (35 mg, 0,1 mmoli) și 3,4-difluoranolină (12,4 μL, 1,29 g/mL, 0,12 mmoli) s-au dizolvat în THF (5 mL). S-a adăugat bis(trimetilsilil)-amidă de litiu (0,31 mL, 1 M în TF, 0,31 mmoli) și amestecul de reacție s-a agitat peste noapte la temperatura camerei. Amestecul de reacție s-a stins cu NH₄Cl (aq., sat., 5 mL). Stratul organic s-a îndepărtat și stratul apos s-a extras cu DCM (2 X 5 mL). Straturile organice combinate s-au evaporat la sec și reziduul s-a purificat pe silice utilizând un gradient de heptan la EtOAc. Produsul obținut s-a cristalizat dintr-un amestec de DCM:DIPE pentru a se obține compusul 1 ca o pulbere alb-murdar. ¹H RMN (600 MHz, cloroform-d) δ ppm 1,15 - 1,21 (m, 1 H) 1,22 (d, J=6,5 Hz, 3 H) 1,23 - 1,30 (m, 1 H) 1,41 - 1,49 (m, 3 H) 1,66 - 1,73 (m, 1 H) 2,02 - 2,10 (m, 1 H) 2,32 (br d, J=13,5 Hz, 1 H) 3,27 (dt, J=12,3, 6,2 Hz, 1 H) 3,64 (br d, J=18,5 Hz, 1 H) 3,85 (br dd, J=18,3, 5,0 Hz, 1 H) 3,91 (s, 3 H) 4,24 (d, J=6,2 Hz, 1 H) 5,28 - 5,36 (m, 1 H) 5,93 (br d, J=15,6 Hz, 1 H) 7,01 - 7,06 (m, 1 H) 7,06 - 7,12 (m, 1 H) 7,31 (s, 1 H) 7,58 (ddd, J=12,0, 7,1, 2,6 Hz, 1 H) 7,94 (br s, 1 H). Metoda B; Rt: 1,17 min. m/z: 438 (M+H)⁺ Masa exactă: 437,2.

Compușii 2a și 2b: 8Z-N-(3,4-difluorfenil)-4,13-dimetil-2,2-dioxo-2λ⁶-tia-3,13-diazabicio[9,3,0]tetradeca-1(14),8,11-trien-12-carboxamida și 8E-N-(3,4-difluorfenil)-4,13-dimetil-2,2-dioxo-2λ⁶-tia-3,13-diazabicio[9,3,0]tetradeca-1(14),8,11-trien-12-carboxamida.



5

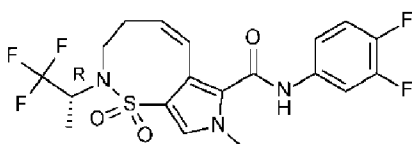
3-Brom-1-metil-4-[(1-metilhept-6-enilsulfamoil)pirol-2-carboxilat de metil (420 mg, 1,03 mmoli), aliltrifluorborat de potasiu (458 mg, 3,09 mmoli), bis(tri-*tert*-butilfosfin)paladiu (0) (52,7 mg, 0,1 mmoli) și Cs₂CO₃ (1008 mg, 3,09 mmoli) s-au dizolvat într-un amestec de DME (5 mL) și apă (1 mL) și s-au încălzit în cuptorul cu microunde la 120°C timp de 30 minute. Volatilele s-au îndepărtat sub presiune redusă și reziduul s-a purificat pe silice utilizând un gradient de heptan la EtOAc pentru a se obține 3-alil-1-metil-4-[(E)-1-metilhept-5-enil]sulfamoil]pirol-2-carboxilat de metil (258 mg) ca un ulei limpede.

3-Alil-1-metil-4-[(E)-1-metilhept-5-enil]sulfamoil]pirol-2-carboxilat de metil (258 mg, 0,7 mmoli) s-a dizolvat în DCE (50 mL) și prin amestecul reacție s-a barbotat N₂. S-a adăugat catalizator Grubbs generația a-2-a (38,7 mg, 0,046 mmoli) și amestecul de reacție s-a încălzit timp de 5 ore. Volatilele s-au îndepărtat sub presiune redusă și reziduul s-a purificat pe silice utilizând un gradient de heptan la EtOAc pentru a se obține (8Z)-4,13-dimetil-2,2-dioxo-2-tia-3,13-diazabicio[9,3,0]tetradeca-1(14),8,11-trien-12-carboxilat de metil ca o pulbere alb-murdar.

(8Z)-4,13-Dimetil-2,2-dioxo-2-tia-3,13-diazabicio[9,3,0]tetradeca-1(14),-8,11-trien-12-carboxilat de metil (22 mg, 0,067 mmoli) și 3,4-difluoranilină (8,2 μL, 1,29 g/mL, 0,081 mmoli) s-au dizolvat în THF (5 mL). S-a adăugat bis(trimetilsilil)-amidă de litiu (1M în TF) (202 μL, 1 M în THF, 0,2 mmoli) și amestecul de reacție s-a agitat peste noapte la temperatura camerei. Amestecul de reacție s-a stins cu NH₄Cl (aq., sat., 5 mL). Stratul organic s-a îndepărtat și stratul apos s-a extras cu DCM (2 X 5 mL). Straturile organice combinate s-au evaporat la sec și reziduul s-a purificat pe silice utilizând un gradient de heptan la EtOAc. Produsul obținut s-a purificat prin HPLC prep (Faza staționară: RP XBridge Prep C18 ODB- 5μm, 30x250mm, Faza mobilă: 0,25% NH₄HCO₃ soluție în apă, ACN) pentru a se obține compusul **2a** (7,2 mg) ¹H RMN (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 1,30 (d, *J*=6,4 Hz, 3 H), 1,36 - 1,48 (m, 4 H), 1,84 (br dd, *J*=13,0, 5,1 Hz, 1 H), 1,93 - 2,10 (m, 1 H), 3,30 - 3,41 (m, 1 H), 3,56 - 3,68 (m, 1 H), 3,77 - 3,84 (m, 1 H), 3,85 (s, 3 H), 4,02 - 4,26 (m, 1 H), 5,54 - 5,74 (m, 2 H), 7,09 - 7,19 (m, 2 H), 7,26 (s, 1 H), 7,65 - 7,72 (m, 1 H), 8,11 (s l, 1 H). Metoda D; Rt: 2,05 min. m/z: 424 (M+H)⁺ Masa exactă: 423,1 și compusul **2b** (18,2 mg) ¹H RMN (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm -0,05 - 0,05 (m, 1 H), 1,25 (d, *J*=6,2 Hz, 3 H), 1,36 - 1,45 (m, 1 H), 1,47 - 1,65 (m, 3 H), 2,00 - 2,27 (m, 2 H), 3,05 (s l, 1 H), 3,48 - 3,69 (m, 2 H), 3,75 - 3,90 (m, 3 H), 4,34 (s l, 1 H), 5,34 (dt, *J*=15,6, 7,5 Hz, 1 H), 5,84 (dt, *J*=15,7, 4,1 Hz, 1 H), 7,08 - 7,22 (m, 2 H), 7,63 - 7,72 (m, 1 H), 7,91 (s l, 1 H). Metoda D; Rt: 2,09 min. m/z: 424 (M+H)⁺ Masa exactă: 423,1.

Compusul 3: (5Z)-N-(3,4-difluorfenil)-8-metil-1,1-dioxo-2-[(1R)-2,2,2-trifluor-1-metil-etil]-3,4-dihidropirol[3,4-g]tiazocine-7-carboxamida.

40



3-Brom-4-clorsulfonil-1-metil-pirol-2-carboxilat de metil (5 g, 15,79 mmoli), (R)-1,1,1-trifluor-2-propilamină (2,68 g, 23,7 mmoli), NaHCO₃ (3,98 g, 47,4 mmoli) și site moleculare (10 g) s-au distribuit în ACN (75 mL) într-un vas de presiune de 150 mL. Această suspensie s-a agitat peste noapte la 80°C. Amestecul de reacție s-a filtrat și volatilele s-au îndepărtat sub presiune redusă. Reziduul s-a purificat pe silice utilizând un gradient de heptan la EtOAc. Fracțiunile conținând produsul s-au evaporat la sec pentru a se obține 3-brom-1-metil-4-[(1R)-2,2,2-trifluor-1-metil-etil]sulfamoil]pirol-2-carboxilat de metil (4,89 g) ca o pulbere albă.

3-Brom-1-metil-4-[(1R)-2,2,2-trifluor-1-metil-etil]sulfamoil]pirol-2-carboxilat de metil (2 g, 5,09 mmoli), aliltrifluorborat de potasiu (2,26 g, 15,3 mmoli), bis(tri-*tert*-butilfosfin)paladiu (0) (260 mg, 0,51 mmoli) și Cs₂CO₃ (4,97 g, 15,3 mmoli) s-au dizolvat într-un amestec de DME (15 mL) și apă (3 mL) și s-au încălzit în cuptorul cu microunde la 100°C timp de 30 minute.

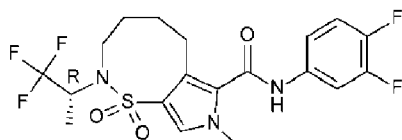
Volatilele s-au îndepărtat sub presiune redusă și reziduul s-a purificat pe silice utilizând un gradient de heptan la EtOAc pentru a se obține 1-metil-3-[(E)-prop-1-enil]-4-[[[(1R)-2,2,2-trifluor-1-metil-etil]sulfamoil]pirol-2-carboxilat de metil (1,18 g) ca o pulbere brun deschis.

1-Metil-3-[(E)-prop-1-enil]-4-[[[(1R)-2,2,2-trifluor-1-metil-etil]sulfamoil]pirol-2-carboxilat de metil (1,18 g, 3,33 mmoli) și 3,4-difluoranolină (404 μ L, 1,29 g/mL, 4 mmoli) s-au dizolvat în THF (25 mL). D-a adăugat bis(trimetilsilil)amidă de litiu (10 mL, 1 M în THF, 10 mmoli) și amestecul de reacție s-a agitat peste noapte la temperatura camerei. Amestecul de reacție s-a stins cu NH_4Cl (aq., sat., 10 mL). Stratul organic s-a îndepărtat și stratul apos s-a extras cu DCM (2 X 5 mL). Straturile organice combinate s-au evaporat la sec și reziduul s-a purificat pe silice utilizând un gradient de heptan la EtOAc pentru a se obține *N*-(3,4-difluorfenil)-1-metil-3-[(E)-prop-1-enil]-4-[[[(1R)-2,2,2-trifluor-1-metil-etil]sulfamoil]pirol-2-carboxamida (1,08 g) ca o pulbere brună.

DIAD (0,12 mL, 1,04 g/mL, 0,6 mmoli) s-a adăugat la o soluție de *N*-(3,4-difluorfenil)-1-metil-3-[(E)-prop-1-enil]-4-[[[(1R)-2,2,2-trifluor-1-metil-etil]sulfamoil]pirol-2-carboxamidă (180 mg, 0,4 mmoli), 3-buten-1-ol (31,6 mg, 0,44 mmoli) și trifenilfosfină (157 mg, 0,6 mmoli) în THF (5 mL). Amestecul de reacție s-a agitat peste noapte la temperatura camerei. LCMS a arătat 60% conversie la produsul dorit. S-au adăugat 3-buten-1-ol (31,6 mg, 0,44 mmoli), trifenilfosfină (157 mg, 0,6 mmoli) și DIAD (0,12 mL, 1,04 g/mL, 0,6 mmoli) și amestecul de reacție s-a agitat timp de 1 oră. Volatilele s-au îndepărtat sub presiune redusă și reziduul s-a purificat pe silice utilizând un gradient de heptan la EtOAc pentru a se obține 4-[but-3-enil]-[(1R)-2,2,2-trifluor-1-metil-etil]sulfamoil]-*N*-(3,4-difluorfenil)-1-metil-3-[(E)-prop-1-enil]pirol-2-carboxamida (120 mg) ca un ulei limpede.

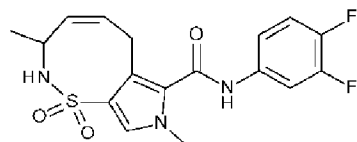
4-[But-3-enil]-[(1R)-2,2,2-trifluor-1-metil-etil]sulfamoil]-*N*-(3,4-difluorfenil)-1-metil-3-[(E)-prop-1-enil]pirol-2-carboxamida (120 mg, 0,24 mmoli) s-a dizolvat în DCE (150 mL) și prin amestecul reacție s-a barbotat N_2 . S-a adăugat catalizator Grubbs generația a-2-a (20,2 mg, 0,024 mmoli) și amestecul de reacție s-a încălzit la 80°C peste noapte. Volatilele s-au îndepărtat sub presiune redusă și reziduul s-a purificat pe silice utilizând un gradient de heptan la EtOAc pentru a se obține compusul **3** (92 mg) ca o pulbere albă. ^1H RMN (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 1,37 (br d, $J=7,0$ Hz, 3 H), 2,39 (s, 1, 2 H), 3,49 - 3,61 (m, 2 H), 3,99 (s, 3 H), 4,71 (dt, $J=14,9, 7,6$ Hz, 1 H), 6,24 (dt, $J=10,6, 8,8$ Hz, 1 H), 6,75 (d, $J=10,8$ Hz, 1 H), 7,07 - 7,17 (m, 2 H), 7,30 (s, 1 H), 7,60 - 7,70 (m, 2 H); Metoda B; Rt: 1,13 min. m/z : 464 (M+H) $^+$ Masa exactă: 463,1.

Compusul 4: *N*-(3,4-difluorfenil)-8-metil-1,1-dioxo-2-[(1R)-2,2,2-trifluor-1-metil-etil]-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-g]tiazocine-7-carboxamida.



Compusul **3** (80 mg, 0,17 mmoli) s-a dizolvat în MeOH (20 mL), s-a adăugat Pd/C (10%) (18 mg, 0,017 mmoli) și amestecul de reacție s-a agitat peste noapte sub o atmosferă de hidrogen. Volatilele s-au îndepărtat sub presiune redusă și reziduul s-a purificat pe silice utilizând un gradient de heptan la EtOAc pentru a se obține compusul **4** (63,1 mg) ca o pulbere albă după cristalizarea din DCM:DIPE. ^1H RMN (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 1,36 (d, $J=7,0$ Hz, 3 H), 1,63 - 1,73 (m, 2 H), 1,73 - 1,86 (m, 2 H), 3,13 - 3,34 (m, 2 H), 3,51 - 3,60 (m, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 4,76 (dt, $J=15,1, 7,5$ Hz, 1 H), 7,08 - 7,20 (m, 3 H), 7,53 (s, 1 H), 7,67 (ddd, $J=12,0, 7,2, 2,4$ Hz, 1 H); Metoda B; Rt: 1,18 min. m/z : 466 (M+H) $^+$ Masa exactă: 465,1; PT: 137,3°C.

Compusul 5: (4Z)-*N*-(3,4-difluorfenil)-3,8-dimetil-1,1-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirol[3,4-g]tiazocine-7-carboxamida.



3-Brom-4-clorsulfonil-1-metil-pirol-2-carboxilat de metil (1000 mg, 3,16 mmoli) și clorhidrat de 3-buten-2-amină, (374 mg, 3,47 mmoli) s-au dizolvat în THF (5 mL). S-a adăugat bază Hunig (1,63 mL, 0,75 g/mL, 9,48 mmoli) și amestecul de reacție s-a agitat peste noapte la temperatura camerei. S-a adăugat NH_4Cl (sat., aq., 5 mL) și stratul organic s-a îndepărtat. Stratul

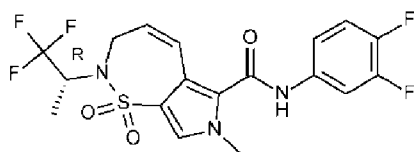
apos s-a extras cu DCM (2 X 5 mL) și straturile organice combinate s-au evaporat la sec. Reziduul s-a purificat pe silice utilizând un gradient de heptan la EtOAc pentru a se obține 3-brom-1-metil-4-(1-metilalilsulfamoil)pirol-2-carboxilat de metil (981 mg) ca o pulbere albă.

3-Brom-1-metil-4-(1-metilalilsulfamoil)pirol-2-carboxilat de metil (200 mg, 0,57 mmoli), aliltrifluorborat de potasiu (253 mg, 1,71 mmoli), bis(tri-*tert*-butilfosfin)paladiu (0) (29 mg, 0,057 mmoli) și Cs₂CO₃ (557 mg, 1,71 mmoli) s-au dizolvat într-un amestec de DME (5 mL) și apă (1 mL) și s-au încălzit în cuptorul cu microunde la 80°C timp de 30 minute. Volatilele s-au îndepărtat sub presiune redusă și reziduul s-a purificat pe silice utilizând un gradient de heptan la EtOAc pentru a se obține 3-alil-1-metil-4-(1-metilalilsulfamoil)pirol-2-carboxilat de metil (47 mg) și 3,7-dimetil-1,1-dioxo-2,3-dihidropirol[3,4-*f*]tiazepin-6-carboxilat de metil (79 mg).

3-Alil-1-metil-4-(1-metilalilsulfamoil)pirol-2-carboxilat de metil (47 mg, 0,15 mmoli) s-a dizolvat în DCE (100 mL) și prin amestecul reacție s-a barbotat N₂. S-a adăugat catalizator Grubbs generația a-2-a (26 mg, 0,03 mmoli) și amestecul de reacție s-a încălzit la 80°C peste noapte. Volatilele s-au îndepărtat sub presiune redusă și reziduul s-a purificat pe silice utilizând un gradient de heptan la EtOAc pentru a se obține (4*Z*)-3,8-dimetil-1,1-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirol[3,4-*g*]tiazocine-7-carboxilat de metil (31 mg).

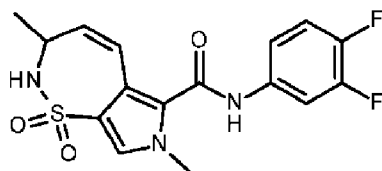
(4*Z*)-3,8-Dimetil-1,1-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirol[3,4-*g*]tiazocine-7-carboxilat de metil (31 mg, 0,11 mmoli) și 3,4-difluoranilină (13,2 μL, 1,29 g/mL, 0,13 mmoli) s-au dizolvat în THF (5 mL). S-a adăugat bis(trimetilsilil)amidă de litiu (0,33 mL, 1 M în THF, 0,33 mmoli) și amestecul de reacție s-a agitat peste noapte la temperatura camerei. Amestecul de reacție s-a stins cu NH₄Cl (aq., sat., 5 mL). Stratul organic s-a îndepărtat și stratul apos s-a extras cu DCM (2 X 5 mL). Straturile organice combinate s-au evaporat la sec și reziduul s-a purificat pe silice utilizând un gradient de heptan la EtOAc. Produsul obținut s-a purificat prin HPLC prep. (Faza staționară: RP XBridge Prep C18 OBD-10μm, 30x150mm, Faza mobilă: 0,25% NH₄HCO₃ soluție în apă, MeOH) pentru a se obține compusul **5** (9,7 mg) ca o pulbere albă. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,23 (d, *J*=6,8 Hz, 3 H), 3,16 - 3,29 (m, 1 H), 3,58 (dd, *J*=13,5, 10,2 Hz, 1 H), 3,68 (s, 3 H), 4,37 - 4,48 (m, 1 H), 5,30 (dd, *J*=10,0, 7,6 Hz, 1 H), 5,69 (q, *J*=9,1 Hz, 1 H), 7,28 (br d, *J*=9,9 Hz, 1 H), 7,39 (s, 1 H), 7,40 - 7,46 (m, 2 H), 7,81 - 7,90 (m, 1 H), 10,56 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 0,97 min. m/z: 382 (M+H)⁺ Masa exactă: 381,1.

Compusul 6: N-(3,4-difluorfenil)-7-metil-1,1-dioxo-2-[(1*R*)-2,2,2-trifluor-1-metil-etil]-3H-pirol[3,4-*f*]tiazepin-6-carboxamida.



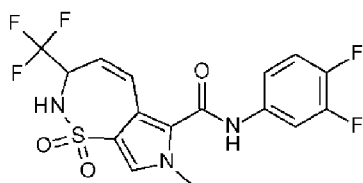
DIAD (0,16 mL, 1,04 g/mL, 0,8 mmoli) s-a adăugat la o soluție de *N*-(3,4-difluorfenil)-1-metil-3-[(*E*)-prop-1-enil]-4-[[[(1*R*)-2,2,2-trifluor-1-metil-etil]sulfamoil]pirol-2-carboxamidă (180 mg, 0,4 mmoli), 2-propen-1-ol (25,5 mg, 0,44 mmoli) și trifenilfosfină (209 mg, 0,8 mmoli) în THF (5 mL). Amestecul de reacție s-a agitat peste noapte la temperatura camerei. Volatilele s-au îndepărtat sub presiune redusă și reziduul s-a purificat pe silice utilizând un gradient de heptan la EtOAc. Reziduul obținut s-a purificat prin HPLC prep. (Faza staționară: RP XBridge Prep C18 OBD-10μm, 30x150mm, Faza mobilă: 0,25% NH₄HCO₃ soluție în apă, MeOH) pentru a se obține 4-[alil-[(1*R*)-2,2,2-trifluor-1-metil-etil]sulfamoil]-*N*-(3,4-difluorfenil)-1-metil-3-[(*E*)-prop-1-enil]pirol-2-carboxamidă (81 mg). 4-[alil-[(1*R*)-2,2,2-trifluor-1-metil-etil]sulfamoil]-*N*-(3,4-difluorfenil)-1-metil-3-[(*E*)-prop-1-enil]pirol-2-carboxamida (81 mg, 0,16 mmoli) s-a dizolvat în DCE (100 mL) și prin amestecul reacție s-a barbotat N₂. S-a adăugat catalizator Grubbs generația a-2-a (28 mg, 0,033 mmoli) și amestecul de reacție s-a încălzit la 80°C peste noapte. Volatilele s-au îndepărtat sub presiune redusă și reziduul s-a purificat prin HPLC prep. (Faza staționară: RP XBridge Prep C18 OBD-10μm, 30x150mm, Faza mobilă: 0,25% NH₄HCO₃ soluție în apă, MeOH) pentru a se obține compusul **6** (50,1 mg) ca o pulbere albă după cristalizarea din DCM:DIPE. ¹H RMN (360 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,17 (d, *J*=7,0 Hz, 3 H), 3,74 (s, 3 H), 4,10 (dd, *J*=21,2, 4,8 Hz, 1 H), 4,28 - 4,37 (m, 1 H), 4,37 - 4,45 (m, 1 H), 5,68 - 5,75 (m, 1 H), 6,57 (br d, *J*=12,8 Hz, 1 H), 7,40 - 7,49 (m, 2 H), 7,67 (s, 1 H), 7,81 - 7,89 (m, 1 H), 10,76 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 1,13 min. m/z: 450 (M+H)⁺ Masa exactă: 449,1.

Compusul 7: N-(3,4-difluorfenil)-3,7-dimetil-1,1-dioxo-2,3-dihidropirol[3,4-*f*]tiazepin-6-carboxamida.



3,7-Dimetil-1,1-dioxo-2,3-dihidropirol[3,4-f]tiazepin-6-carboxilat de metil (79 mg, 0,29 mmoli) și 3,4-difluoranilină (36 μ L, 1,29 g/mL, 0,35 mmoli) s-au dizolvat în THF (5 mL). S-a adăugat bis(trimetilsilil)amidă de litiu (0,88 mL, 1 M în THF, 0,88 mmoli) și amestecul de reacție s-a agitat peste noapte la temperatura camerei. Amestecul de reacție s-a stins cu NH_4Cl (aq., sat., 5 mL). Stratul organic s-a îndepărtat și stratul apos s-a extras cu DCM (2 X 5 mL). Straturile organice combinate s-au evaporat la sec și reziduul s-a purificat pe silice utilizând un gradient de heptan la EtOAc. Produsul rezultat s-a purificat prin HPLC prep. (Faza staționară: RP XBridge Prep C18 ODB- 5 μ m, 30x250mm, Faza mobilă: 0,25% NH_4HCO_3 soluție în apă, ACN) pentru a se obține compusul 7. ^1H RMN (360 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 1,41 (d, $J=7,3$ Hz, 3 H), 3,71 (q, $J=7,0$ Hz, 1 H), 3,76 (s, 3 H), 4,40 (s 1, 1 H), 5,61 (dd, $J=12,4$, 2,6 Hz, 1 H), 6,53 (dd, $J=12,4$, 2,2 Hz, 1 H), 7,10 - 7,26 (m, 3 H), 7,71 (ddd, $J=12,0$, 7,2, 2,4 Hz, 1 H), 8,20 (s 1, 1 H); Metoda D; Rt: 1,72 min. m/z: 368 (M+H) $^+$ Masa exactă: 367,1. Acest amestec racemic s-a separat în enantiomeri **7a** (19,5 mg) și **7b** (13,4 mg) prin SFC preparativă (Faza staționară: Chiralpak Diacel AD 20 x 250 mm, Faza mobilă: CO_2 , EtOH cu 0,4% iPrNH $_2$). Metoda E; Rt: **7a**: 1,80 min, **7b**: 2,33 min.

Compusul 8: N-(3,4-difluorfenil)-7-metil-1,1-dioxo-3-(trifluormetil)-2,3-dihidropirol[3,4-f]tiazepin-6-carboxamida.

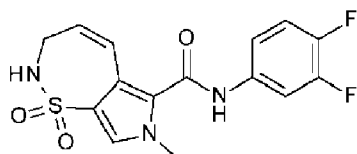


3-Brom-4-clorsulfonil-1-metil-pirol-2-carboxilat de metil (1000 mg, 3,16 mmoli), 1,1,1-trifluorbut-3-en-2-ilamină (612 mg, 3,79 mmoli), NaHCO_3 (1062 mg, 12,64 mmoli) și site moleculare (2 g) s-au distribuit în ACN (30 mL) și amestecul de reacție s-a agitat 4 zile la 80°C. Amestecul de reacție s-a filtrat și filtratul s-a evaporat la sec. Reziduul s-a purificat pe silice utilizând un gradient de heptan la EtOAc pentru a se obține 3-brom-1-metil-4-[1-(trifluormetil)-alilsulfamoil]pirol-2-carboxilat de metil (894 mg) ca o pulbere albă.

3-Brom-1-metil-4-[1-(trifluormetil)alilsulfamoil]pirol-2-carboxilat de metil (837 mg, 2,07 mmoli), bis(tri-*tert*-butilfosfin)paladiu (0) (211 mg, 0,41 mmoli) și TEA (286 μ L, 0,73 g/mL, 2,07 mmoli) s-au dizolvat în DMF (5 mL). Amestecul de reacție s-a încălzit în cuptorul cu microunde timp de 30 minute la 120°C. Volatilele s-au îndepărtat sub presiune redusă și reziduul s-a purificat pe silice utilizând un gradient de heptan la EtOAc pentru a se obține 7-metil-1,1-dioxo-3-(trifluormetil)-2,3-dihidropirol[3,4-f]tiazepin-6-carboxilat de metil (470 mg).

7-Metil-1,1-dioxo-3-(trifluormetil)-2,3-dihidropirol[3,4-f]tiazepin-6-carboxilat de metil (470 mg, 1,45 mmoli) și 3,4-difluoranilină (176 μ L, 1,29 g/mL, 1,74 mmoli) s-au dizolvat în THF (5 mL). S-a adăugat bis(trimetilsilil)amidă de litiu (4,35 mL, 1 M în THF, 4,35 mmoli) și amestecul de reacție s-a agitat peste noapte la temperatura camerei. Amestecul de reacție s-a stins cu NH_4Cl (aq., sat., 5 mL). Stratul organic s-a îndepărtat și stratul apos s-a extras cu DCM (2 X 5 mL). Straturile organice combinate s-au evaporat la sec și reziduul s-a purificat prin HPLC prep. (Faza staționară: RP XBridge Prep C18 ODB-10 μ m, 30x150mm, Faza mobilă: 0,25% NH_4HCO_3 soluție în apă, MeOH) pentru a se obține compusul **8** (28,1 mg) ca o pulbere albă. ^1H RMN (360 MHz, DMSO-*d* $_6$) δ ppm 3,75 (s, 3 H), 4,88 (s 1, 1 H), 5,80 (dd, $J=12,2$, 3,0 Hz, 1 H), 6,77 - 6,83 (m, 1 H), 7,41 - 7,49 (m, 2 H), 7,73 (s, 1 H), 7,81 - 7,89 (m, 1 H), 8,64 (br d, $J=10,1$ Hz, 1 H), 10,83 (s, 1 H); Metoda D; Rt: 1,89 min. m/z: 420 (M-H) $^-$ Masa exactă: 421,1; PT: 245,6°C.

Compusul 9: N-(3,4-difluorfenil)-7-metil-1,1-dioxo-2,3-dihidropirol[3,4-f]tiazepin-6-carboxamida.

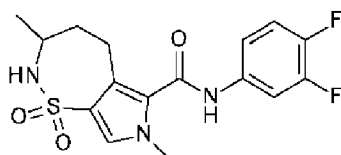


3-Brom-4-clorsulfonil-1-metil-pirol-2-carboxilat de metil (500 mg, 1,58 mmoli) și alilamină (223 mg, 3,79 mmoli) s-au dizolvat în THF (5 mL). S-a adăugat bază Hunig (1,63 mL, 0,75 g/mL, 9,48 mmoli) și amestecul de reacție s-a agitat peste noapte la temperatura camerei. S-a adăugat NH₄Cl (sat., aq., 5 mL) și stratul organic s-a îndepărtat. Stratul apos s-a extras cu DCM (2 X 5 mL) și straturile organice combinate s-au evaporat la sec. Reziduul s-a purificat pe silice utilizând un gradient de heptan la EtOAc pentru a se obține 4-(alilsulfamoil)-3-brom-1-metil-pirol-2-carboxilat de metil (488 mg) ca o pulbere albă.

4-(Alilsulfamoil)-3-brom-1-metil-pirol-2-carboxilat de metil (430 mg, 1,28 mmoli), bis(tri-*tert*-butilfosfin)paladiu (0) (130 mg, 0,26 mmoli) și TEA (177 μL, 0,73 g/mL, 1,28 mmoli) s-au dizolvat în DMF (5 mL) și s-au încălzit la microunde timp de 30 minute la 140°C. Amestecul de reacție s-a purificat direct prin HPLC prep. (Faza staționară: RP XBridge Prep C18 OBD-10μm, 30x150mm, Faza mobilă: 0,25% NH₄HCO₃ soluție în apă, ACN) pentru a se obține 7-metil-1,1-dioxo-2,3-dihidropirol[3,4-f]tiazepin-6-carboxilat de metil (75 mg).

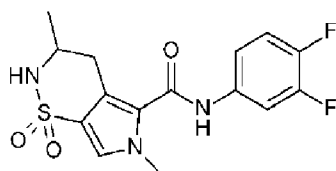
7-Metil-1,1-dioxo-2,3-dihidropirol[3,4-f]tiazepin-6-carboxilat de metil (75 mg, 0,29 mmoli) și 3,4-difluoranilină (36 μL, 1,29 g/mL, 0,35 mmoli) s-au dizolvat în THF (5 mL). S-a adăugat bis(trimetilsilil)amidă de litiu (0,88 mL, 1 M în THF, 0,88 mmoli) și amestecul de reacție s-a agitat peste noapte la temperatura camerei. Amestecul de reacție s-a stins cu NH₄Cl (aq., sat., 5 mL). Stratul organic s-a îndepărtat și stratul apos s-a extras cu DCM (2 X 5 mL). Straturile organice combinate s-au evaporat la sec și reziduul s-a purificat pe silice utilizând un gradient de heptan la EtOAc pentru a se obține compusul **9** ca o pulbere brun deschis după cristalizarea dintr-un amestec de DCM:DIPE. ¹H RMN (360 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,71 (s, 3 H), 3,89 (ddd, *J*=6,4, 3,9, 1,8 Hz, 2 H), 5,65 (dt, *J*=12,5, 4,0 Hz, 1 H), 6,52 (dt, *J*=12,8, 1,7 Hz, 1 H), 7,39 - 7,48 (m, 2 H), 7,55 (s, 1 H), 7,62 (t, *J*=6,5 Hz, 1 H), 7,82 - 7,89 (m, 1 H), 10,76 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 0,84 min. m/z: 352 (M-H)⁺ Masa exactă: 353,1; PT: 221,9°C.

Compusul 10: *N*-(3,4-difluorfenil)-3,7-dimetil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirol[3,4-f]tiazepin-6-carboxamida.



Compusul **7a** (120 mg, 0,33 mmoli) și Pd/C (10%) (35 mg, 0,033 mmoli) s-au distribuit în MeOH (20 mL). Amestecul de reacție s-a așezat sub o atmosferă de hidrogen și s-a agitat timp de 2 ore. Amestecul de reacție s-a filtrat și evaporat la sec pentru a se obține compusul **10a** (111 mg) ca o pulbere albă. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,13 (d, *J*=6,8 Hz, 3 H), 1,23 - 1,40 (m, 1 H), 1,84 (br dd, *J*=14,2, 6,5 Hz, 1 H), 2,78 - 3,01 (m, 2 H), 3,58 - 3,66 (m, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 6,89 - 7,17 (m, 1 H), 7,37 - 7,45 (m, 3 H), 7,81 - 7,89 (m, 1 H), 10,49 (s l, 1 H); Metoda B; Rt: 0,90 min. m/z: 368 (M-H)⁺ Masa exactă: 369,1; PT: 231,6°C. Compusul **10b** (35,6 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul **10a**, utilizând compusul **7b** în loc de compusul **7a**. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,13 (d, *J*=6,8 Hz, 3 H), 1,29 - 1,40 (m, 1 H), 1,84 (br dd, *J*=14,2, 6,5 Hz, 1 H), 2,78 - 3,02 (m, 2 H), 3,58 - 3,66 (m, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 7,01 (s l, 1 H), 7,36 - 7,44 (m, 3 H), 7,81 - 7,88 (m, 1 H), 10,48 (s l, 1 H); Metoda B; Rt: 0,90 min. m/z: 368 (M-H)⁺ Masa exactă: 369,1; PT: 229,8°C.

Compusul 11: *N*-(3,4-difluorfenil)-3,6-dimetil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirol[3,4-e]tiazin-5-carboxamida.



3-Brom-4-clorsulfonil-1-metil-pirol-2-carboxilat de metil (2,2 g, 6,95 mmoli) s-a dizolvat în amoniac (60 mL, 0,5 M în dioxan, 30 mmoli). Amestecul de reacție s-a agitat la 4 zile la temperatura camerei. Volatilele s-au îndepărtat și reziduul s-a dizolvat în 2-Me-THF și s-a spălat cu apă. Stratul organic s-a uscat (MgSO_4), s-a filtrat, și evaporat la sec pentru a se obține 3-brom-1-metil-4-sulfamoil-pirol-2-carboxilat de metil (2 g) ca o pulbere albă. Metoda B; Rt: 0,55 min. m/z: 295 (M-H)⁻ Masa exactă: 296.

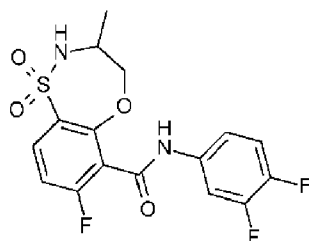
Un amestec de 3-brom-1-metil-4-sulfamoil-pirol-2-carboxilat de metil (1,20 g, 3,92 mmoli), pentan-2,4-dionă (1,18 g, 11,8 mmoli), cupru(I) iod (74,6 mg, 0,39 mmoli) și fosfat tribazic de potasiu (1,66 g, 7,83 mmoli) în DMSO (18 mL) s-a agitat peste noapte sub o N_2 atmosferă la 90°C. Amestecul s-a stins cu HCl (aq., 1M, 20 mL), soluția s-a extras cu EtOAc (3 X 50 mL). Straturile organice s-au combinat, s-au uscat peste sulfat de sodiu și s-au evaporat la sec. Reziduul brun s-a purificat utilizând o coloană cromatografică cu silicagel (EtOAc în heptan de la 0 la 100%) pentru a se obține 3-acetonil-4-(acetilsulfamoil)-1-metil-pirol-2-carboxilat de metil (1,22 g) ca o pulbere brun deschis. Metoda B; Rt: 0,41 min. m/z: 315 (M-H)⁻ Masa exactă: 316,0.

3-Acetonil-4-(acetilsulfamoil)-1-metil-pirol-2-carboxilat de metil (1,22 g, 3,86 mmoli) s-a dizolvat în TFA și s-a încălzit la reflux timp de 2 ore. Amestecul de reacție s-a concentrat. Reziduul s-a dizolvat în DCM (20 mL) și s-a spălat cu NaHCO_3 (aq., sat., 2 X 5 mL), s-a uscat (Na_2SO_4), s-a filtrat, filtratul s-a concentrat in vid și reziduul brut s-a purificat utilizând o coloană cromatografică cu silicagel (EtOAc în heptan de la 0 la 100%) pentru a se obține 3,6-dimetil-1,1-dioxo-2H-pirol[3,4-e]tiazin-5-carboxilat de metil (203 mg). ^1H RMN (360 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,02 (d, $J=1,1$ Hz, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 3,92 (s, 3 H), 6,24 (s l, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 10,52 (s l, 1 H); Metoda B; Rt: 0,59 min. m/z: 255 (M-H)⁻ Masa exactă: 256,0.

La o soluție de 3,6-dimetil-1,1-dioxo-2H-pirol[3,4-e]tiazin-5-carboxilat de metil (203 mg, 0,79 mmoli) și 3,4-difluoranolină (123 mg, 0,95 mmoli) în THF (5 mL) s-a adăugat bis(trimetilsilil)amidă de litiu (3,17 mL, 1 M în THF, 3,17 mmoli). Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 40 minute și s-a stins cu NH_4Cl (aq., sat., 5 mL). Stratul apos s-a extras cu DCM (3 X 50 mL). Straturile organice combinate s-au uscat (Na_2SO_4), s-au concentrat și reziduul s-a purificat pe silice utilizând un gradient de heptan la EtOAc pentru a se obține o pulbere brună care s-a triturat în metanol. Precipitatul s-a filtrat și solidele s-au spălat cu metanol pentru a se obține *N*-(3,4-difluorfenil)-3,6-dimetil-1,1-dioxo-2H-pirol[3,4-e]tiazin-5-carboxamida (33 mg) ca o pulbere albă. Metoda B; Rt: 0,80 min. m/z: 354 (M+H)⁺ Masa exactă: 353,0.

N-(3,4-difluorfenil)-3,6-dimetil-1,1-dioxo-2H-pirol[3,4-e]tiazin-5-carboxamida (33 mg, 0,093 mmoli) s-a dizolvat în THF (40 mL) și s-a adăugat sub a azot atmosferă Pd/C (10%) (56 mg, 0,053 mmoli). Amestecul de reacție s-a hidrogenat timp de 1 oră. Amestecul de reacție s-a filtrat peste decalită. Filtratul s-a spălat cu THF (3 x 50 mL). Filtratul s-a evaporat la sec și reziduul s-a purificat utilizând o coloană cromatografică cu silicagel (EtOAc în heptan de la 0 la 100%) pentru a se obține compusul **11** (18 mg) ca o pulbere albă. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,26 (d, $J=6,6$ Hz, 3 H), 2,51 - 2,58 (m, 1 H), 2,83 (dd, $J=16,3$, 3,5 Hz, 1 H), 3,55 - 3,70 (m, 1 H), 3,77 (s l, 3 H), 7,08 (br d, $J=10,9$ Hz, 1 H), 7,37 - 7,46 (m, 2 H), 7,61 (s, 1 H), 7,77 - 7,85 (m, 1 H), 10,15 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 0,87 min. m/z: 354 (M-H)⁻ Masa exactă: 355,0.

Compusul 12: *N*-(3,4-difluorfenil)-7-fluor-3-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-5,1 λ^6 ,2-benzoxatiazepin-6-carboxamida.



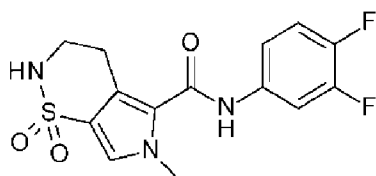
Na_2CO_3 (2,06 g, 19,5 mmoli) s-a dizolvat în apă (30 mL). La acesta s-a adăugat DL-alaninol (2,93 g, 39,0 mmoli) dintr-o dată urmat de THF (30 mL). Soluția obținută s-a agitat și s-a răcit într-o baie cu gheață. Acid 3-(clorsulfonil)-2,6-difluorbenzoic (5,00 g, 19,5 mmoli) s-a dizolvat în THF (40 mL) și aceasta s-a adăugat în picături la soluția agitată. Amestecul rezultat s-a agitat timp de 30 minute între timp fiind continuată răcirea. Apoi amestecul s-a agitat timp de 3 ore la temperatura camerei. Amestecul s-a concentrat in vid până când a rămas numai apă. Apoi s-au adăugat 20 mL de apă și amestecul s-a acidulat cu exact 20 mL HCl (aq., 1M). Acesta s-a extras utilizând 2-Me-TF (3 X 50 mL). Organicele combinate s-au spălat cu saramură (50 mL), s-au uscat

(Na₂SO₄), s-au filtrat și s-au concentrat in vid pentru a se obține acid 2,6-difluor-3-[(2-hidroxi-1-metil-etil)sulfamoil]benzoic ca o pulbere galbenă(4,9g). Metoda D; Rt: 0,75 min. m/z: 294 (M-H)⁻ Masa exactă: 295,0.

Acid 2,6-difluor-3-[(2-hidroxi-1-metil-etil)sulfamoil]benzoic (1,00 g, 3,18 mmoli), 3,4-difluoranilină (623 mg, 4,78 mmoli), HATU (1,33 mg, 3,5 mmoli) și DIPEA (1,65 mL, 0,75 g/mL, 9,55 mmoli) s-au dizolvat in DMF (2 mL) și s-au agitat la temperatura camerei timp de 2 ore. Acest amestec s-a injectat direct pe un strat de silice și s-a purificat utilizând o coloană cromatografică cu silicagel (gradient eluție: EtOAc:heptan 0:100 la 100:0) pentru a se obține *N*-(3,4-difluorfenil)-2,6-difluor-3-[(2-hidroxi-1-metiletil)sulfamoil]benzamidă (987 mg) ca un ulei.

N-(3,4-difluorfenil)-2,6-difluor-3-[(2-hidroxi-1-metil-etil)sulfamoil]-benzamidă (887 mg, 2,18 mmoli) in DMF (8 mL) s-a tratat cu NaH (437 mg, 60% dispersie in ulei mineral, 10,9 mmoli) la temperatura camerei și aceasta s-a agitat timp de 2 minute. Apoi aceasta s-a încălzit sub iradiere la microunde la 110°C timp de 40 minute. Amestecul de reacție s-a turnat în apă cu gheață (100 mL) și acesta s-a extras utilizand EtOAc (3 X 100 mL). Extractele combinate s-au spălat cu saramură (100 mL), s-au uscat (Na₂SO₄), s-au filtrat și s-au concentrat in vid. Produsul brut s-a purificat utilizând o coloană cromatografică cu silicagel (gradient eluție: EtOAc:heptan 0:100 la 30:70) pentru a se obține un ulei care s-a cristalizat din diizopropileter/acetonitril la fierbere pentru a se obține compusul **12** (191 mg) ca o pulbere albă. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,10 (d, *J*=7,04 Hz, 3 H) 3,66 (dd, *J*=12,32, 9,68 Hz, 1 H) 3,77 - 3,88 (m, 1 H) 4,45 (dd, *J*=12,43, 2,31 Hz, 1 H) 7,32 (t, *J*=8,69 Hz, 1 H) 7,35 - 7,50 (m, 2 H) 7,79 - 7,91 (m, 3 H) 10,97 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 0,89 min. m/z: 387 (M+H)⁺ Masa exactă: 386,1.

Compusul 13: *N*-(3,4-difluorfenil)-6-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirol-[3,4-*e*]tiazin-5-carboxamida.



La o soluție de 3-brom-1-metil-4-sulfamoil-pirol-2-carboxilat de metil (300 mg, 0,98 mmoli) in DMF (10 mL) s-a adăugat (Z)-1-etoxi-2-(tributylstanil)etenă (490 μL, 1,08 g/mL, 1,47 mmoli). Amestecul de reacție s-a purjat cu azot timp de 5 minute și s-a adăugat bis(tri-*tert*-butilfosfin)paladiu (0) (150 mg, 0,29 mmoli). Amestecul de reacție s-a încălzit la 140°C timp de 20 minute. Amestecul de reacție s-a turnat în apă și s-a extras cu EtOAc (3 x 30 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu saramură, s-au uscat (Na₂SO₄) și s-au concentrat pentru a da un ulei brun. Acest ulei s-a dizolvat in acetonitril și s-a spălat cu heptan. Soluția s-a concentrat la sec pentru a se obține 3-[(E)-2-etoxivinil]-1-metil-4-sulfamoil-pirol-2-carboxilat de metil (707 mg) ca un ulei brun. Metoda B; Rt: 0,63 min. m/z: 289 (M+H)⁺ Masa exactă: 288,0.

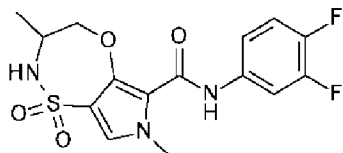
3-[(Z)-2-Etoxivinil]-1-metil-4-sulfamoil-pirol-2-carboxilat de metil (707 mg, 1,15 mmoli) s-a dizolvat TFA (5 mL) și s-au agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. Amestecul de reacție s-a concentrat și s-a dizolvat in THF (50 mL) și s-a concentrat la 6-metil-1,1-dioxo-2H-pirol-[3,4-*e*]tiazin-5-carboxilat de metil (600 mg) ca un ulei brun. Metoda D; Rt: 1,10 min. m/z: 243 (M+H)⁺ Masa exactă: 242,0.

6-Metil-1,1-dioxo-2H-pirol-[3,4-*e*]tiazin-5-carboxilat de metil (70 mg, 0,29 mmoli) s-a dizolvat in THF (20 mL) și s-a adăugat Pd/C (10%) (26,4 mg, 0,025 mmoli) sub o atmosferă de azot. Amestecul de reacție s-a hidrogenat timp de 18 ore. Amestecul de reacție s-a filtrat peste decaliță. Filtratul s-a spălat cu THF (3 x 20 mL). Filtratele combinate s-au evaporat la sec. Reziduul s-a purificat utilizând o coloană cromatografică cu silicagel (EtOAc în heptan de la 0 la 100%) pentru a se obține 6-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirol-[3,4-*e*]tiazin-5-carboxilat de metil (73 mg) ca o pulbere albă. Metoda B; Rt: 0,62 min. m/z: 243 (M-H)⁻ Masa exactă: 244,0.

La o soluție de 6-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirol-[3,4-*e*]tiazin-5-carboxilat de metil (20 mg, 0,078 mmoli) și 3,4-difluoranilină (12,1 mg, 0,093 mmoli) în THF (2 mL) s-a adăugat bis(trimetilsilil)amidă de litiu (0,31 mL, 1 M în THF, 0,31 mmoli). Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 30 minute și s-a stins cu NH₄Cl (aq., sat., 2 mL). Stratul apos s-a extras cu DCM (3 x 5 mL) și acetat de etil (15 mL). Straturile organice combinate s-au concentrat și reziduul s-a purificat de două ori pe silice (EtOAc în heptan de la 0 la 100%) și prin HPLC prep. (Faza staționară: RP XBridge Prep C18 OBD-10μm, 30x150mm, Faza mobilă: 0,25% NH₄HCO₃ soluție în apă, ACN) pentru a se obține compusul **13** (15 mg) ca o pulbere albă. ¹H RMN (360 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,72 - 2,79 (m, 2 H), 3,42 - 3,50 (m, 2 H), 3,78 (s l, 3 H), 7,18

(s 1, 1 H), 7,37 - 7,47 (m, 2 H), 7,63 (s, 1 H), 7,78 - 7,85 (m, 1 H), 10,21 (s 1, 1 H); Metoda B; Rt: 0,82 min. m/z: 340 (M-H)⁻ Masa exactă: 341,0.

Compusul 14: *N*-(3,4-difluorfenil)-3,7-dimetil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirol-[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-6-carboxamida.

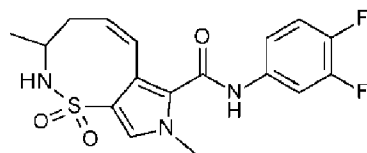


4-Clorsulfonil-3-fluor-1-metil-pirol-2-carboxilat de etil (500 mg, 1,85 mmoli), DL-alaninol (209 mg, 2,78 mmoli) și bază Hunig (0,96 mL, 0,75 g/mL, 5,56 mmoli) s-au dizolvat în THF și s-au agitat peste noapte la temperatura camerei. Precipitatul format s-a filtrat și filtratul s-a evaporat la sec. Reziduul s-a purificat pe silice utilizând un gradient de heptan la EtOAc pentru a se obține 3-fluor-4-[(2-hidroxi-1-metil-etil)sulfamoil]-1-metil-pirol-2-carboxilat de etil (513 mg) ca o pulbere albă.

3-fluor-4-[(2-hidroxi-1-metil-etil)sulfamoil]-1-metil-pirol-2-carboxilat de etil (240 mg, 0,78 mmoli) și 3,4-difluoranilină (0,094 mL, 1,29 g/mL, 0,93 mmoli) s-au dizolvat în THF (5 mL). S-a adăugat bis(trimetilsilil)amidă de litiu (2,34 mL, 1 M în THF, 2,34 mmoli) și amestecul de reacție s-a agitat peste noapte la temperatura camerei. S-a adăugat bis(trimetilsilil)amidă de litiu (0,5 mL, 1 M în THF, 0,5 mmoli) și amestecul de reacție s-a agitat timp de 1 oră. S-a adăugat NH₄Cl (sat., aq., 5 mL) și stratul organic s-a îndepărtat. Stratul apos s-a extras cu DCM (2 X 5 mL) și straturile organice combinate s-au evaporat la sec. Reziduul s-a purificat pe silice utilizând un gradient de heptan la EtOAc pentru a se obține *N*-(3,4-difluorfenil)-3-fluor-4-[(2-hidroxi-1-metil-etil)sulfamoil]-1-metil-pirol-2-carboxamida (225 mg) ca o pulbere albă după cristalizarea dintr-un amestec de DCM:DIPE.

N-(3,4-difluorfenil)-3-fluor-4-[(2-hidroxi-1-metil-etil)sulfamoil]-1-metil-pirol-2-carboxamidă (183 mg, 0,47 mmoli) și fluorură de cesiu (15,5 mg, 0,94 mmoli) s-au distribuit în DMF (3 mL). Amestecul de reacție s-a încălzit în cuptorul cu microunde timp de 2 ore la 140°C. Amestecul de reacție s-a purificat prin HPLC prep. (Faza staționară: RP XBridge Prep C18 OBD-10μm, 30x150mm, Faza mobilă: 0,25% NH₄HCO₃ soluție în apă, ACN) pentru a se obține compusul **14** (130 mg). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,10 - 1,20 (m, 3 H), 3,78 - 3,86 (m, 5 H), 4,51 - 4,59 (m, 1 H), 7,36 - 7,48 (m, 3 H), 7,61 (s 1, 1 H), 7,85 (ddd, *J*=13,1, 7,4, 2,3 Hz, 1 H), 9,44 (s, 1 H); Metoda D; Rt: 1,82 min. m/z: 372 (M+H)⁺ Masa exactă: 371,1. Acest amestec racemic s-a separat în enantiomeri **14a** (40,6 mg) și **14b** (36,9 mg) prin SFC preparativă (Faza staționară: Chiralpak Diacel AD 20 x 250 mm, Faza mobilă: CO₂, EtOH cu 0,4% iPrNH₂). Metoda F; Rt: **14a**:1,52 min, **14b**: 2,14 min.

Compusul 15: (5*Z*)-*N*-(3,4-difluorfenil)-3,8-dimetil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirol[3,4-g]tiazocine-7-carboxamida.

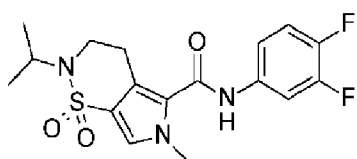


3-Brom-4-clorsulfonil-1-metil-pirol-2-carboxilat de metil (1000 mg, 3,16 mmoli) și clorhidrat pent-4-en-2-ilamină (423 mg, 3,47 mmoli) s-au dizolvat în THF (5 mL). S-a adăugat bază Hunig (1,63 mL, 0,75 g/mL, 9,48 mmoli) și amestecul de reacție s-a agitat peste noapte la temperatura camerei. S-a adăugat NH₄Cl (sat., aq., 5 mL) și stratul organic s-a îndepărtat. Stratul apos s-a extras cu DCM (2 X 5 mL) și straturile organice combinate s-au evaporat la sec. Reziduul s-a purificat pe silice utilizând un gradient de heptan la EtOAc pentru a se obține 3-brom-1-metil-4-(1-metilbut-3-enilsulfamoil)pirol-2-carboxilat de metil (965 mg) ca o pulbere albă.

3-Brom-1-metil-4-(1-metilbut-3-enilsulfamoil)pirol-2-carboxilat de Metil (97 mg, 0,28 mmoli), bis(tri-*tert*-butilfosfin)paladiu (0) (13,6 mg, 0,027 mmoli) și TEA (36,8 μL, 0,73 g/mL, 0,27 mmoli) s-au dizolvat în DMF (5 mL) și s-au încălzit în cuptorul cu microunde la 150°C timp de 30 minute. Amestecul de reacție s-a purificat prin HPLC prep. (Faza staționară: RP XBridge Prep C18 OBD-10μm, 30x150mm, Faza mobilă: 0,25% NH₄HCO₃ soluție în apă, ACN) pentru a se obține (5*Z*)-3,8-dimetil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirol[3,4-g]tiazocine-7-carboxilat de metil (41 mg).

(5Z)-3,8-Dimetil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirol[3,4-g]tiazocin-7-carboxilat de Metil (41 mg, 0,14 mmoli) și 3,4-difluoranilină (17,5 μ L, 1,29 g/mL, 0,17 mmoli) s-au dizolvat în THF (5 mL). S-a adăugat bis(trimetilsilil)amidă de litiu (433 μ L, 1 M în THF, 0,43 mmoli) și amestecul de reacție s-a agitat peste noapte la temperatura camerei. Amestecul de reacție s-a stins cu NH_4Cl (aq., sat., 5 mL). Stratul organic s-a îndepărtat și stratul apos s-a extras cu DCM (2 X 5 mL). Straturile organice combinate s-au evaporat la sec și reziduul s-a purificat prin HPLC prep. (Faza staționară: RP XBridge Prep C18 OBD-10 μ m, 30x150mm, Faza mobilă: 0,25% NH_4HCO_3 soluție în apă, MeOH) pentru a se obține compusul **15**. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,32 (d, $J=7,0$ Hz, 3 H), 2,08 - 2,16 (m, 1 H), 2,46 (ddd, $J=13,6, 8,6, 1,8$ Hz, 1 H), 3,51 (quind, $J=6,9, 6,9, 6,9, 6,9, 1,8$ Hz, 1 H), 3,92 (s, 3 H), 6,08 (dt, $J=11,0, 8,8$ Hz, 1 H), 6,77 (d, $J=11,0$ Hz, 1 H), 7,31 (dt, $J=10,4, 9,0$ Hz, 1 H), 7,38 - 7,44 (m, 2 H), 7,89 (ddd, $J=13,0, 7,4, 2,6$ Hz, 1 H); Metoda D; Rt: 1,78 min. m/z: 382 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ Masa exactă: 381,1. Acest amestec racemic s-a separat în enantiomerii **15a** (4,7 mg) și **15b** (4,2 mg) prin SFC preparativă (Faza staționară: Kromasil (R,R) Whelk-O 1 10/100, Faza mobilă: CO_2 , MeOH + 0,4 iPrNH $_2$). Metoda G; Rt: **15a**: 2,31 min, **15b**: 2,75 min.

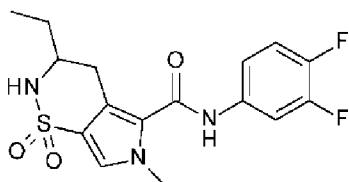
Compusul 16: *N*-(3,4-difluorfenil)-2-izopropil-6-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidropirol[3,4-e]tiazin-5-carboxamida.



6-Metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirol[3,4-e]tiazin-5-carboxilat de metil (40 mg, 0,11 mmoli) s-a dizolvat în DMF (1 mL) și s-a adăugat 2-bromopropan (17,2 μ L, 2,28 g/mL, 0,32 mmoli). Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 66 ore. Amestecul de reacție s-a diluat cu apă și s-a extras cu EtOAc (3 x 10 mL). Straturile organice combinate s-au uscat și s-a concentrat la sec. Solidul alb s-a purificat utilizând o coloană cromatografică cu silicagel (EtOAc în heptan de la 0 la 100%) pentru a se obține 2-izopropil-6-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidropirol[3,4-e]tiazin-5-carboxilat de metil (20 mg) ca o pulbere albă. Metoda B; Rt: 0,84 min. m/z: 287 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ Masa exactă: 286,0.

La o soluție de 2-izopropil-6-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidropirol[3,4-e]tiazin-5-carboxilat de metil (20 mg, 0,07 mmoli) și 3,4-difluoranilină (10,82 mg, 0,084 mmoli) în THF (2 mL) s-a adăugat bis(trimetilsilil)amidă de litiu (0,28 mL, 1 M în THF, 0,28 mmoli) și amestecul de reacție s-a agitat 1 oră la temperatura camerei. S-a adăugat bis(trimetilsilil)amidă de litiu (0,28 mL, 1 M în THF, 0,28 mmoli) și amestecul de reacție s-a agitat 5 minute la temperatura camerei și s-a stins cu NH_4Cl (aq., sat., 2 mL). Stratul apos s-a extras cu DCM (3 x 5 mL). Straturile organice combinate s-au concentrat și reziduul s-a purificat pe silice (EtOAc în heptan de la 0 la 100%) pentru a se obține o pulbere brună. Aceasta s-a triturat în metanol fierbinte. Suspensia albă s-a filtrat pentru a se obține compusul **16** (18 mg) ca un solid alb-murdar. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,16 (d, $J=6,8$ Hz, 6 H), 2,83 - 2,90 (m, 2 H), 3,58 - 3,65 (m, 2 H), 3,78 (s, 3 H), 4,09 - 4,21 (m, 1 H), 7,36 - 7,46 (m, 2 H), 7,63 (s, 1 H), 7,77 - 7,83 (m, 1 H), 10,08 (s, 1, 1 H); Metoda B; Rt: 0,98 min. m/z: 384 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ Masa exactă: 383,0.

Compusul 17: *N*-(3,4-difluorfenil)-3-etil-6-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirol[3,4-e]tiazin-5-carboxamida.

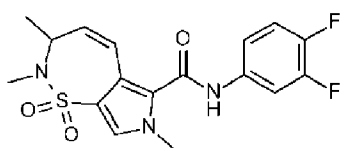


3-Etil-6-metil-1,1-dioxo-2H-pirol[3,4-e]tiazin-5-carboxilat de metil s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru 3,6-dimetil-1,1-dioxo-2H-pirol[3,4-e]tiazin-5-carboxilat de metil, utilizând heptan-3,5-dionă în loc de pentan-2,4-dionă. 3-Etil-6-metil-1,1-dioxo-2H-pirol[3,4-e]tiazin-5-carboxilat de metil (128 mg, 0,18 mmoli) s-a dizolvat în MeOH (10 mL) și s-a adăugat Pd/C (10%) (20 mg, 0,018 mmoli) sub o atmosferă de azot. Amestecul de reacție s-a hidrogenat timp de 18 ore. S-a adăugat, sub atmosferă de azot, Pd/C (10%) (20 mg, 0,018 mmoli). Amestecul de reacție s-a hidrogenat timp de 18 ore la 50°C. Amestecul de reacție s-a filtrat peste decalită. Turta de filtrare s-a spălat cu MeOH (3 x 20 mL). Filtratul s-a evaporat la sec și reziduul

s-a purificat utilizând o coloană cromatografică cu silicagel (EtOAc în heptan de la 0 la 100%) pentru a se obține 3-etil-6-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirol[3,4-e]tiazin-5-carboxilat de metil (20 mg). Metoda B; Rt: 0,74 min. m/z: 271 (M-H)⁻ Masa exactă: 272,0.

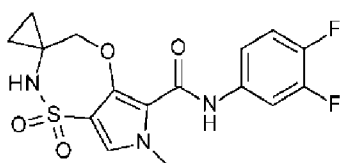
La o soluție de 3-etil-6-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirol[3,4-e]tiazin-5-carboxilat de metil (20 mg, 0,073 mmoli) și 3,4-difluoranilină (9,5 mg, 0,073 mmoli) în THF (2 mL) s-a adăugat bis(trimetilsilil)amidă de litiu (0,29 mL, 1 M în THF, 0,29 mmoli). Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 30 minute și s-a stins cu NH₄Cl (aq., sat., 2 mL). Stratul apos s-a extras cu DCM (3 x 5 mL). Straturile organice combinate s-au concentrat și reziduul s-a purificat prin HPLC prep. (Faza staționară: RP XBridge Prep C18 OBD-10μm, 30x150mm, Faza mobilă: 0,25% NH₄HCO₃ soluție în apă, ACN) pentru a se obține compusul **17** (4,5 mg) ca o pulbere alb-murdar. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,96 (tt, *J*=7,3, 1,0 Hz, 3 H), 1,54 - 1,63 (m, 2 H), 2,45-2,55 (m, 1 H), 2,80 - 2,92 (m, 1 H), 3,16 - 3,44 (m, 1 H), 3,77 (s, 3 H), 6,92 - 7,05 (m, 1 H), 7,37 - 7,46 (m, 2 H), 7,60 (s, 1 H), 7,77 - 7,84 (m, 1 H), 10,09 - 10,19 (m, 1 H); Metoda B; Rt: 0,91 min. m/z: 368 (M-H)⁻ Masa exactă: 369,1.

Compusul 18: *N*-(3,4-difluorfenil)-2,3,7-trimetil-1,1-dioxo-3H-pirol[3,4-f]tiazepin-6-carboxamida.



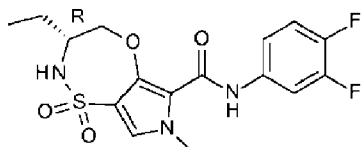
Iodură de trimetilsulfoxoniu (123 mg, 0,56 mmoli) și terț-butoxid de potasiu (58 mg, 0,52 mmoli) s-au dizolvat, la 50°C, în DMSO (5 mL). Compusul **7** (100 mg, 0,27 mmoli) s-a dizolvat în DMSO (5 mL) s-a adăugat în picături și amestecul de reacție s-a agitat peste noapte la 50°C. Iodură de trimetilsulfoxoniu (123 mg, 0,56 mmoli) și terț-butoxid de potasiu (58 mg, 0,52 mmoli) s-au dizolvat în DMSO (5 mL) și acesta s-a adăugat la amestecul de reacție care s-a agitat timp de încă o altă oră. Amestecul de reacție s-a purificat prin HPLC prep. (Faza staționară: RP XBridge Prep C18 OBD-10μm, 30x150mm, Faza mobilă: 0,25% NH₄HCO₃ soluție în apă, MeOH) pentru a se obține compusul **18** (23,7 mg). ¹H RMN (400 MHz, ACETONĂ-*d*₆) δ ppm 1,41 (d, *J*=7,5 Hz, 3 H), 2,53 (s, 3 H), 3,86 (s, 3 H), 4,88 (qt, *J*=7,5, 2,6 Hz, 1 H), 5,40 (dd, *J*=12,4, 2,5 Hz, 1 H), 6,67 (dd, *J*=12,5, 2,9 Hz, 1 H), 7,34 (dt, *J*=10,4, 9,0 Hz, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 7,47 - 7,56 (m, 1 H), 7,94 (ddd, *J*=12,9, 7,5, 2,6 Hz, 1 H), 9,84 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 0,99 min. m/z: 382 (M+H)⁺ Masa exactă: 381,1.

Compusul 19: *N*-(3,4-difluorfenil)-7-metil-1,1-dioxo-spiro[2,4-dihidropirol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-3,1'-ciclopropane]-6-carboxamida.



Compusul **19** (18,1 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul **14**, utilizând 1-amino-ciclopropanemetanol în loc de DL-alaninol. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,91 - 1,04 (m, 4 H), 3,83 (s, 3 H), 4,15 (s, 2 H), 7,36 - 7,47 (m, 2 H), 7,49 (s, 1 H), 7,84 (ddd, *J*=13,2, 7,5, 2,2 Hz, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 9,51 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 0,94 min. m/z: 384 (M+H)⁺ Masa exactă: 383,1.

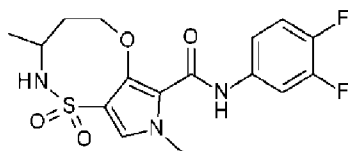
Compusul 20: (3R)-*N*-(3,4-difluorfenil)-3-etil-7-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-6-carboxamida.



Compusul **20** (36,6 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul **14**, utilizând (R)-(-)-2-amino-1-butanol în loc de DL-alaninol. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,98 (t, *J*=7,4 Hz, 3 H), 1,37 - 1,55 (m, 2 H), 3,47 - 3,59 (m, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 3,83 - 3,89

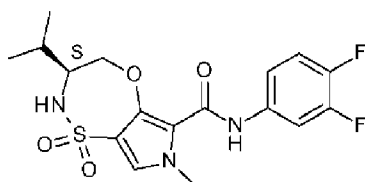
(m, 1 H), 4,56 - 4,62 (m, 1 H), 7,36 - 7,49 (m, 3 H), 7,54 (br d, $J=8,4$ Hz, 1 H), 7,85 (ddd, $J=13,2$, 7,5, 2,4 Hz, 1 H), 9,43 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 0,99 min. m/z: 386 (M+H)⁺ Masa exactă: 385,1.

5 **Compusul 21:** *N*-(3,4-difluorfenil)-3,8-dimetil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirol[3,4-b][1,4,5]oxatiazocin-7-carboxamida.



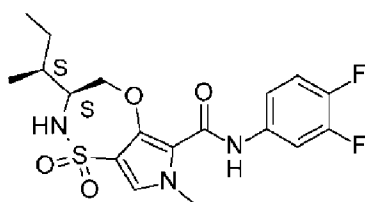
10 Compusul **21** (137,3 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul **14**, utilizând 3-aminobutan-1-ol în loc de DL-alaninol. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,04 (d, $J=5,9$ Hz, 3 H), 1,21 (d, $J=6,6$ Hz, 3 H), 1,66 - 1,76 (m, 1 H), 1,97 - 2,05 (m, 1 H), 3,78 - 3,85 (m, 4 H), 4,21 (ddd, $J=11,8$, 8,4, 3,2 Hz, 1 H), 4,31 - 4,38 (m, 1 H), 7,36 - 7,48 (m, 3 H), 7,63 (d, $J=9,2$ Hz, 1 H), 7,86 (ddd, $J=13,3$, 7,4, 2,4 Hz, 1 H), 9,54 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 0,96 min. m/z: 386 (M+H)⁺ Masa exactă: 385,1.

15 **Compusul 22:** (3S)-*N*-(3,4-difluorfenil)-3-izopropil-7-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-6-carboxamida.



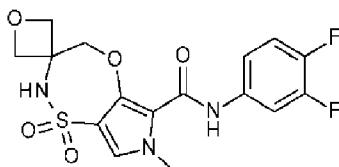
20 Compusul **22** (46,5 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul **14**, utilizând (S)-(+)-2-amino-3-metil-1-butanol în loc de DL-alaninol. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,94 (d, $J=6,8$ Hz, 3 H), 0,97 (d, $J=6,6$ Hz, 3 H), 1,85 (dq, $J=13,4$, 6,8 Hz, 1 H), 3,46 (s, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 3,94 (dd, $J=12,7$, 9,1 Hz, 1 H), 4,70 (dd, $J=12,5$, 1,5 Hz, 1 H), 7,36 - 7,55 (m, 4 H), 7,86 (ddd, $J=13,1$, 7,4, 2,5 Hz, 1 H), 9,42 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 1,05 min. m/z: 400 (M+H)⁺ Masa exactă: 399,1.

25 **Compusul 23:** (3S)-*N*-(3,4-difluorfenil)-7-metil-3-[(1S)-1-metilpropil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-6-carboxamida.



30 Compusul **23** (30,8 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul **14**, utilizând L-izoleucinol în loc de DL-alaninol. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,87 (t, $J=7,4$ Hz, 3 H), 0,94 (d, $J=6,8$ Hz, 3 H), 1,22 - 1,33 (m, 1 H), 1,46 - 1,56 (m, 1 H), 1,56 - 1,65 (m, 1 H), 3,53 (s, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 3,94 (dd, $J=12,8$, 9,0 Hz, 1 H), 4,71 (d, $J=11,0$ Hz, 1 H), 7,36 - 7,45 (m, 1 H), 7,45 - 7,52 (m, 2 H), 7,56 (s, 1 H), 7,86 (ddd, $J=13,2$, 7,4, 2,5 Hz, 1 H), 9,42 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 1,10 min. m/z: 414 (M+H)⁺ Masa exactă: 413,1.

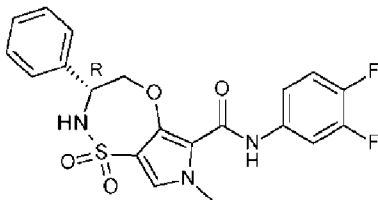
35 **Compusul 24:** *N*-(3,4-difluorfenil)-7-metil-1,1-dioxo-spiro[2,4-dihidropirol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-3,3'-oxetan]-6-carboxamida.



40 Compusul **24** (51,6 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul **14**, utilizând (3-aminooxetan-3-il)metanol în loc de DL-alaninol. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆)

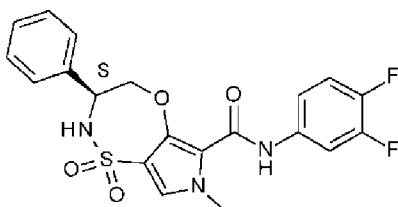
δ ppm 3,82 (s, 3 H), 4,47 (d, $J=6,8$ Hz, 2 H), 4,65 (d, $J=6,8$ Hz, 2 H), 4,76 (s, 2 H), 7,38 - 7,46 (m, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,50 - 7,54 (m, 1 H), 7,89 (ddd, $J=13,1, 7,4, 2,5$ Hz, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 9,46 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 0,88 min. m/z : 400 (M+H)⁺ Masa exactă: 399,1.

5 **Compusul 25: (3R)-N-(3,4-difluorfenil)-7-metil-1,1-dioxo-3-fenil-3,4-dihidro-2H-pirol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-6-carboxamida.**



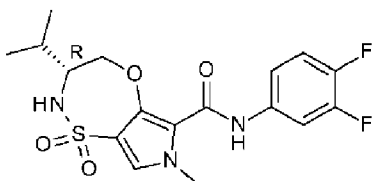
10 Compusul 25 (5 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul 14, utilizand (D)-beta-aminophenetil alcool in loc de DL-alaninol. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,86 (s 1, 3 H), 4,15 - 4,26 (m, 1 H), 4,74 (br d, $J=11,7$ Hz, 1 H), 4,92 (br d, $J=9,2$ Hz, 1 H), 7,28 - 7,44 (m, 4 H), 7,48 (s 1, 3 H), 7,58 (s, 1 H), 7,85 (s 1, 1 H), 9,43 (s 1, 1 H); Metoda B; Rt: 1,07 min. m/z : 432 (M-H)⁻ Masa exactă: 433,1.

15 **Compusul 26: (3S)-N-(3,4-difluorfenil)-7-metil-1,1-dioxo-3-fenil-3,4-dihidro-2H-pirol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-6-carboxamida.**



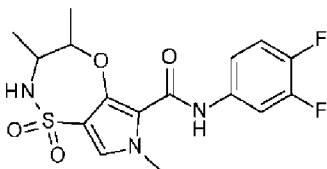
20 Compusul 26 (8,8 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul 14, utilizand (S)-(+)-2-fenilglicinol in loc de DL-alaninol. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,86 (s, 3 H), 4,20 (dd, $J=12,8, 9,7$ Hz, 1 H), 4,74 (dd, $J=12,8, 2,0$ Hz, 1 H), 4,92 (br d, $J=8,1$ Hz, 1 H), 7,31 - 7,44 (m, 4 H), 7,44 - 7,51 (m, 3 H), 7,56 (s, 1 H), 7,85 (ddd, $J=13,2, 7,5, 2,4$ Hz, 1 H), 8,24 (s 1, 1 H), 9,43 (s 1, 1 H); Metoda B; Rt: 1,07 min. m/z : 432 (M-H)⁻ Masa exactă: 433,1.

25 **Compusul 27: (3R)-N-(3,4-difluorfenil)-3-izopropil-7-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-6-carboxamida.**



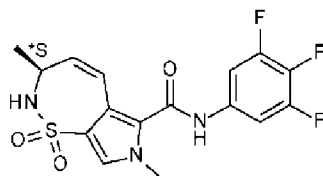
30 Compusul 27 (22,7 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul 14, D-valinol in loc de DL-alaninol. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,96 (dd, $J=12,1, 6,8$ Hz, 6 H), 1,85 (dq, $J=13,3, 6,7$ Hz, 1 H), 3,46 (br d, $J=6,8$ Hz, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 3,94 (dd, $J=12,8, 9,2$ Hz, 1 H), 4,69 (dd, $J=12,8, 1,5$ Hz, 1 H), 7,36 - 7,54 (m, 4 H), 7,86 (ddd, $J=13,2, 7,4, 2,5$ Hz, 1 H), 9,42 (s, 1 H); Metoda D; Rt: 2,00 min. m/z : 400 (M+H)⁺ Masa exactă: 399,1.

35 **Compusul 28: N-(3,4-difluorfenil)-3,4,7-trimetil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-6-carboxamida.**



Compusul **28** (18,1 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul **14**, utilizând 3-amino-2-butanol în loc de DL-alaninol. Metoda B; Rt: 0,94 min. m/z: 384 (M+H)⁺ Masa exactă: 383,1.

5 Compusul 29: (*S)-3,7-dimetil-1,1-dioxo-N-(3,4,5-trifluorfenil)-2,3-dihidropirol[3,4-f]tiazepin-6-carboxamida.

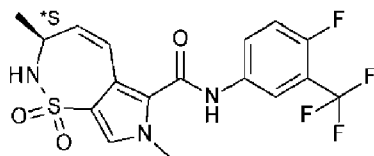


3-Clor-1-butenă (88,1 g, 973 mmoli) s-a adăugat la suspensie de ftalimidă de potasiu (157 g, 848 mmoli) cu agitare verticală și K₂CO₃ (23,5 g, 170 mmoli) în DMF (1,3 L). Amestecul de reacție s-a încălzit la 120°C timp de 5 ore. Amestecul de reacție a fost lăsat să se răcească la temperatura camerei și s-a agitat peste noapte la temperatura camerei. Amestecul de reacție s-a stins în apă rece ca gheața (6 L) și s-a filtrat. Turta de filtrare s-a spălat cu apă rece (300 mL) și s-a uscat la are timp de o oră și apoi în etuva cu vid timp de 3 zile pentru a se obține 2-(1-metilalil)izoindolin-1,3-dionă (148g) ca o pulbere albă. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,51 (d, *J*=7,0 Hz, 3 H), 4,79 - 4,87 (m, 1 H), 5,10 - 5,20 (m, 2 H), 6,11 (ddd, *J*=17,3, 10,5, 5,7 Hz, 1 H), 7,82 - 7,89 (m, 4 H). Acest amestec racemic s-a separat în enantiomeri (*R)-2-(1-metilalil)izoindolin-1,3-dionă (43,6 g) și (*S)-2-(1-metilalil)izoindolin-1,3-dionă (48 g) prin HPLC chirală preparativă (Faza staționară: Chiralpak Diacel AD 20 microhm 2000 gr, Faza mobilă: Izocratic 100% MeOH), în care *R înseamnă enantiomer care eluează primul și *S înseamnă enantiomer care eluează al doilea.

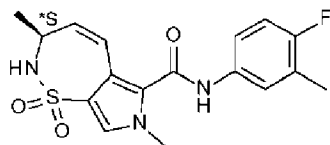
La o soluție de (*S)-2-(1-metilalil)izoindolin-1,3-dionă (5,03 g, 25 mmoli) în EtOH (10 mL) s-a adăugat etanolamină (6,34 mL, 1,01 g/mL, 105 mmoli). Amestecul s-a încălzit la 45°C timp de 20h și lăsat să ajungă la temperatura camerei și apoi la 90°C timp de 5 ore. Balonul a fost echipat cu un aparat de distilare cu traseu scurt și etanolul și amina liberă s-a distilat ca un azeotrop la presiune atmosferică. Temperatura din vas a fost 120°C și punctul de fierbere al etanolului + amina distilată a fost de 80°C. La distilat (6,8 mol% în etanol) s-a adăugat o soluție de 3-brom-4-clorsulfonil-1-metil-pirol-2-carboxilat de metil (5,00 g, 15,8 mmoli) în DCM (100 mL) și bază Hunig (5,44 mL, 0,75 g/mL, 31,6 mmoli). Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 18 h. Amestecul de reacție s-a concentrat la sec și reziduul s-a dizolvat în DCM (100 mL) și s-a spălat cu soluție apoasă saturată de clorură de amoniu. Stratul organic s-a separat și s-a uscat (Na₂SO₄), s-a filtrat și s-a concentrat la sec. Reziduul s-a purificat utilizând o coloană cromatografică cu silicagel (EtOAc în heptan de la 0 la 100%) pentru a se obține 3-brom-1-metil-4-[(1(*S)-1-metilalil)sulfamoil]pirol-2-carboxilat de metil (4,08 g) ca o pulbere albă.

Compusul **29** (139 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul **8**, utilizând 3-brom-1-metil-4-[(1(*S)-1-metilalil)sulfamoil]pirol-2-carboxilat de metil în loc de 3-brom-1-metil-4-[1-(trifluormetil)alilsulfamoil]pirol-2-carboxilat de metil și încălzind 5 minute în loc de 30 minute, utilizând 3,4,5-trifluoranolină în loc de 3,4-difluoranolină. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,31 (d, *J*=7,3 Hz, 3 H), 3,71 (s, 3 H), 4,20 - 4,33 (m, 1 H), 5,59 (dd, *J*=12,6, 2,4 Hz, 1 H), 6,43 (dd, *J*=12,6, 2,6 Hz, 1 H), 7,48 - 7,68 (m, 4 H), 10,86 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 0,97 min. m/z: 384 (M-H)⁺ Masa exactă: 385,1.

45 Compusul 30: (*S)-N-[4-fluor-3-(trifluormetil)fenil]-3,7-dimetil-1,1-dioxo-2,3-dihidropirol[3,4-f]tiazepin-6-carboxamida.

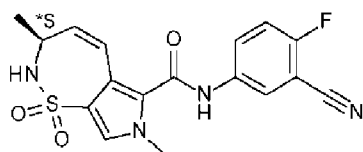


Compusul **30** (126 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul **29**, utilizând 4-fluor-3-(trifluormetil)anilină în loc de 3,4,5-trifluoranolină. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,31 (d, *J*=7,3 Hz, 3 H), 3,72 (s, 3 H), 4,22 - 4,32 (m, 1 H), 5,58 (dd, *J*=12,6, 2,4 Hz, 1 H), 6,48 (dd, *J*=12,6, 2,6 Hz, 1 H), 7,48 - 7,61 (m, 3 H), 7,92 - 8,00 (m, 1 H), 8,20 (dd, *J*=6,5, 2,7 Hz, 1 H), 10,84 (s, 1, 1 H); Metoda B; Rt: 1,00 min. m/z: 416 (M-H)⁺ Masa exactă: 417,1.

Compusul 31: (*S)-N-(4-fluor-3-metil-fenil)-3,7-dimetil-1,1-dioxo-2,3-dihidropirol[3,4-f]tiazepin-6-carboxamida.

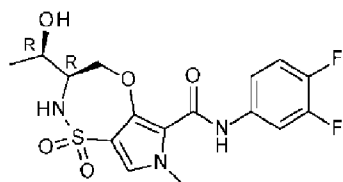
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65
70
75
80
85
90
95
100
105
110
115
120
125
130
135
140
145
150
155
160
165
170
175
180
185
190
195
200
205
210
215
220
225
230
235
240
245
250
255
260
265
270
275
280
285
290
295
300
305
310
315
320
325
330
335
340
345
350
355
360
365
370
375
380
385
390
395
400
405
410
415
420
425
430
435
440
445
450
455
460
465
470
475
480
485
490
495
500
505
510
515
520
525
530
535
540
545
550
555
560
565
570
575
580
585
590
595
600
605
610
615
620
625
630
635
640
645
650
655
660
665
670
675
680
685
690
695
700
705
710
715
720
725
730
735
740
745
750
755
760
765
770
775
780
785
790
795
800
805
810
815
820
825
830
835
840
845
850
855
860
865
870
875
880
885
890
895
900
905
910
915
920
925
930
935
940
945
950
955
960
965
970
975
980
985
990
995

Compusul **31** (106 mg) s-a preparat intr-un mod similar celui descris pentru compusul **29**, utilizand 4-fluor-3-metil-anilina în loc de 3,4,5-trifluor-anilina. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,31 (d, $J=7,3$ Hz, 3 H), 2,19 - 2,26 (m, 3 H), 3,70 (s, 3 H), 4,22 - 4,31 (m, 1 H), 5,55 (dd, $J=12,5$, 2,4 Hz, 1 H), 6,43 (dd, $J=12,6$, 2,6 Hz, 1H), 7,11 (t, $J=9,2$ Hz, 1 H), 7,37 - 7,79 (m, 4 H), 10,50 (s 1, 1 H); Metoda B; Rt: 0,92 min. m/z: 362 (M-H)⁻ Masa exactă: 363,1.

Compusul 32: (*S)-N-(3-cian-4-fluor-fenil)-3,7-dimetil-1,1-dioxo-2,3-dihidropirol[3,4-f]tiazepin-6-carboxamida.

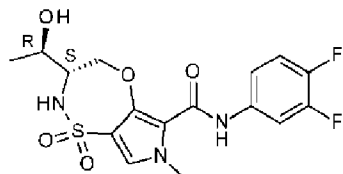
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65
70
75
80
85
90
95
100
105
110
115
120
125
130
135
140
145
150
155
160
165
170
175
180
185
190
195
200
205
210
215
220
225
230
235
240
245
250
255
260
265
270
275
280
285
290
295
300
305
310
315
320
325
330
335
340
345
350
355
360
365
370
375
380
385
390
395
400
405
410
415
420
425
430
435
440
445
450
455
460
465
470
475
480
485
490
495
500
505
510
515
520
525
530
535
540
545
550
555
560
565
570
575
580
585
590
595
600
605
610
615
620
625
630
635
640
645
650
655
660
665
670
675
680
685
690
695
700
705
710
715
720
725
730
735
740
745
750
755
760
765
770
775
780
785
790
795
800
805
810
815
820
825
830
835
840
845
850
855
860
865
870
875
880
885
890
895
900
905
910
915
920
925
930
935
940
945
950
955
960
965
970
975
980
985
990
995

Compusul **32** (78 mg) s-a preparat intr-un mod similar celui descris pentru compusul **29**, utilizand 5-amino-2-fluorbenzonitrila în loc de 3,4,5-trifluor-anilina. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,31 (d, $J=7,5$ Hz, 3 H), 3,72 (s, 3 H), 4,23 - 4,32 (m, 1 H), 5,58 (dd, $J=12,6$, 2,4 Hz, 1 H), 6,47 (dd, $J=12,6$, 2,6 Hz, 1 H), 7,51 - 7,60 (m, 3 H), 7,97 (ddd, $J=9,2$, 4,9, 2,7 Hz, 1 H), 8,19 (dd, $J=5,8$, 2,7 Hz, 1 H), 10,86 (s 1, 1 H); Metoda B; Rt: 0,84 min. m/z: 373 (M-H)⁻ Masa exactă: 374,1.

Compusul 33: (3R)-N-(3,4-difluorfenil)-3-[(1R)-1-hidroxietil-7-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-6-carboxamida.

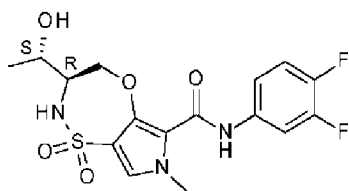
25
30
35
40
45
50
55
60
65
70
75
80
85
90
95
100
105
110
115
120
125
130
135
140
145
150
155
160
165
170
175
180
185
190
195
200
205
210
215
220
225
230
235
240
245
250
255
260
265
270
275
280
285
290
295
300
305
310
315
320
325
330
335
340
345
350
355
360
365
370
375
380
385
390
395
400
405
410
415
420
425
430
435
440
445
450
455
460
465
470
475
480
485
490
495
500
505
510
515
520
525
530
535
540
545
550
555
560
565
570
575
580
585
590
595
600
605
610
615
620
625
630
635
640
645
650
655
660
665
670
675
680
685
690
695
700
705
710
715
720
725
730
735
740
745
750
755
760
765
770
775
780
785
790
795
800
805
810
815
820
825
830
835
840
845
850
855
860
865
870
875
880
885
890
895
900
905
910
915
920
925
930
935
940
945
950
955
960
965
970
975
980
985
990
995

Compusul **33** (44,1 mg) s-a preparat intr-un mod similar celui descris pentru compusul **14**, utilizand L-treoninol în loc de DL-alaninol. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,10 (d, $J=6,4$ Hz, 3 H), 3,60 - 3,70 (m, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 3,85 - 4,00 (m, 2 H), 4,74 (d, $J=11,4$ Hz, 1 H), 4,96 (d, $J=4,6$ Hz, 1 H), 7,35 - 7,44 (m, 2 H), 7,44 - 7,50 (m, 2 H), 7,87 (ddd, $J=13,2$, 7,5, 2,4 Hz, 1 H), 9,44 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 0,87 min. m/z: 402 (M+H)⁺ Masa exactă: 401,1.

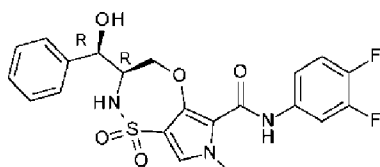
Compusul 34: (3S)-N-(3,4-difluorfenil)-3-[(1R)-1-hidroxietil]-7-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-6-carboxamida.

35
40
45
50
55
60
65
70
75
80
85
90
95
100
105
110
115
120
125
130
135
140
145
150
155
160
165
170
175
180
185
190
195
200
205
210
215
220
225
230
235
240
245
250
255
260
265
270
275
280
285
290
295
300
305
310
315
320
325
330
335
340
345
350
355
360
365
370
375
380
385
390
395
400
405
410
415
420
425
430
435
440
445
450
455
460
465
470
475
480
485
490
495
500
505
510
515
520
525
530
535
540
545
550
555
560
565
570
575
580
585
590
595
600
605
610
615
620
625
630
635
640
645
650
655
660
665
670
675
680
685
690
695
700
705
710
715
720
725
730
735
740
745
750
755
760
765
770
775
780
785
790
795
800
805
810
815
820
825
830
835
840
845
850
855
860
865
870
875
880
885
890
895
900
905
910
915
920
925
930
935
940
945
950
955
960
965
970
975
980
985
990
995

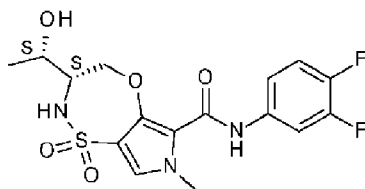
Compusul **34** (93,6 mg) s-a preparat intr-un mod similar celui descris pentru compusul **14**, utilizand D-allo-treoninol în loc de DL-alaninol. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,21 (d, $J=6,2$ Hz, 3 H), 3,38 - 3,45 (m, 1 H), 3,56 - 3,64 (m, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 3,97 (dd, $J=12,5$, 9,0 Hz, 1 H), 4,89 (dd, $J=12,8$, 2,0 Hz, 1 H), 5,05 (d, $J=5,9$ Hz, 1 H), 7,36 - 7,44 (m, 1 H), 7,44 - 7,49 (m, 2 H), 7,61 (d, $J=9,7$ Hz, 1 H), 7,87 (ddd, $J=13,2$, 7,5, 2,4 Hz, 1 H), 9,42 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 0,86 min. m/z: 402 (M+H)⁺ Masa exactă: 401,1.

Compusul 35: (3R)-N-(3,4-difluorfenil)-3-[(1S)-1-hidroxietyl]-7-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirololo[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-6-carboxamida.

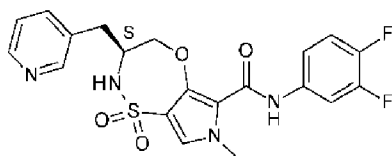
- 5 Compusul **35** (68,5 mg) s-a preparat intr-un mod similar celui descris pentru compusul **14**, utilizand L-allo-treoninol in loc de DL-alaninol. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,21 (d, *J*=6,2 Hz, 3 H), 3,35 - 3,44 (m, 1 H), 3,60 (dt, *J*=8,1, 6,1 Hz, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 3,97 (dd, *J*=12,8, 9,0 Hz, 1 H), 4,89 (dd, *J*=12,7, 1,9 Hz, 1 H), 5,04 (d, *J*=5,9 Hz, 1 H), 7,36 - 7,44 (m, 1 H), 7,44 - 7,49 (m, 2 H), 7,61 (d, *J*=9,7 Hz, 1 H), 7,87 (ddd, *J*=13,1, 7,5, 2,4 Hz, 1 H), 9,42 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 0,86 min. m/z: 402 (M+H)⁺ Masa exactă: 401,1.

Compusul 36: (3R)-N-(3,4-difluorfenil)-3-[(R)-hidroxi(fenil)metil]-7-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirololo[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-6-carboxamida.

- 15 Compusul **36** (81,4 mg) s-a preparat intr-un mod similar celui descris pentru compusul **14**, utilizand (1R,2R)-(-)-2-amino-1-fenil-1,3-propanediol in loc de DL-alaninol. Metoda B; Rt: 1,00 min. m/z: 464 (M+H)⁺ Masa exactă: 463,1.

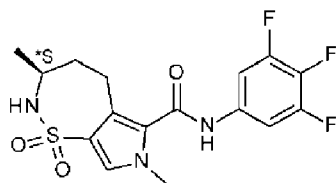
Compusul 37: (3S)-N-(3,4-difluorfenil)-3-[(1S)-1-hidroxietyl]-7-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirololo[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-6-carboxamida.

- 25 Compusul **37** (105,5 mg) s-a preparat intr-un mod similar celui descris pentru compusul **14**, utilizand D-treoninol in loc de DL-alaninol. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,10 (d, *J*=6,4 Hz, 3 H), 3,61 - 3,70 (m, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 3,85 - 3,99 (m, 2 H), 4,74 (d, *J*=11,4 Hz, 1 H), 4,96 (d, *J*=4,6 Hz, 1 H), 7,36 - 7,44 (m, 2 H), 7,44 - 7,50 (m, 2 H), 7,87 (ddd, *J*=13,2, 7,5, 2,6 Hz, 1 H), 9,44 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 0,87 min. m/z: 402 (M+H)⁺ Masa exactă: 401,1.

Compusul 38: 3S)-N-(3,4-difluorfenil)-7-metil-1,1-dioxo-3-(3-piridilmetil)-3,4-dihidro-2H-pirololo[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-6-carboxamida.

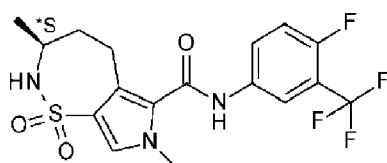
- 35 Compusul **38** (7,1 mg) s-a preparat intr-un mod similar celui descris pentru compusul **14**, utilizand (2S)-2-amino-3-(3-piridil)propan-1-ol in loc de DL-alaninol. ¹H RMN (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 2,86 - 3,10 (m, 2 H), 3,94 (s, 3 H), 4,13 (s l, 1 H), 4,36 (dd, *J*=13,0, 9,0 Hz, 1 H), 4,66 (dd, *J*=12,9, 3,0 Hz, 1 H), 5,35 (s l, 1 H), 7,03 (s, 1 H), 7,06 - 7,16 (m, 2 H), 7,27 - 7,34 (m, 1 H), 7,61 - 7,70 (m, 2 H), 8,45 (d, *J*=1,5 Hz, 1 H), 8,51 (dd, *J*=4,8, 1,5 Hz, 1 H), 8,66 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 0,91 min. m/z: 449 (M+H)⁺ Masa exactă: 448,1.

Compusul 39: (3*S)-3,7-dimetil-1,1-dioxo-N-(3,4,5-trifluorfenil)-2,3,4,5-tetrahidropirololo[3,4-f]tiazepin-6-carboxamida.



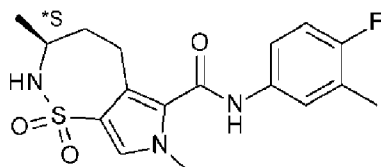
Compusul **39** (41 mg) s-a preparat intr-un mod similar celui descris pentru compusul **10**,
utilizand compusul **29** in loc de compusul **7**. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,13 (d, $J=6,8$
Hz, 3 H), 1,34 (q, $J=12,2$ Hz, 1 H), 1,84 (br dd, $J=14,0, 6,4$ Hz, 1 H), 2,78 - 2,99 (m, 1 H), 3,57 -
3,66 (m, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 7,03 (d, $J=9,6$ Hz, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 7,54 - 7,66 (m, 1 H), 10,59 (s, 1
H); Metoda B; Rt: 0,91 min. m/z : 386 (M-H) $^-$ Masa exactă: 387,1.

Compusul 40: **(3*S)-N-[4-fluor-3-(trifluorometil)fenil]-3,7-dimetil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirol[3,4-f]tiazepin-6-carboxamida.**



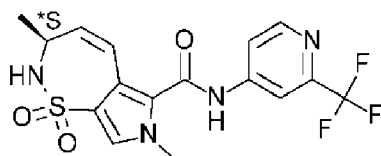
Compusul **40** (49 mg) s-a preparat intr-un mod similar celui descris pentru compusul **10**,
utilizand compusul **30** in loc de compusul **7**. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,13 (d, $J=6,8$
Hz, 3 H), 1,27 - 1,41 (m, 1 H), 1,81 - 1,88 (m, 1 H), 2,80 - 2,89 (m, 1 H), 2,94 - 3,02 (m, 1 H),
3,59 - 3,67 (m, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 7,02 (d, $J=9,6$ Hz, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 7,51 (t, $J=9,8$ Hz, 1 H),
7,91 - 7,96 (m, 1 H), 8,20 (dd, $J=6,6, 2,7$ Hz, 1 H), 10,58 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 1,01 min. m/z :
418 (M-H) $^-$ Masa exactă: 419,1.

Compusul 41: **(3*S)-N-(4-fluor-3-metil-fenil)-3,7-dimetil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirol[3,4-f]tiazepin-6-carboxamida.**



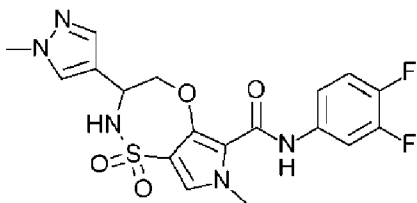
Compusul **41** (52 mg) s-a preparat intr-un mod similar celui descris pentru compusul **10**,
utilizand compusul **31** in loc de compusul **7**. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,13 (d, $J=6,8$
Hz, 3 H), 1,35 (q, $J=12,3$ Hz, 1 H), 1,84 (br dd, $J=14,0, 6,4$ Hz, 1 H), 2,20 - 2,24 (m, 3 H), 2,78 -
2,98 (m, 2 H), 3,59 - 3,73 (m, 4 H), 7,00 (d, $J=9,5$ Hz, 1 H), 7,10 (t, $J=9,2$ Hz, 1 H), 7,39 (s, 1 H),
7,45 - 7,52 (m, 1 H), 7,62 (dd, $J=7,1, 2,7$ Hz, 1 H), 10,23 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 0,92 min. m/z :
364 (M-H) $^-$ Masa exactă: 365,1.

Compusul 42: **(3*S)-3,7-dimetil-1,1-dioxo-N-[2-(trifluorometil)-4-piridil]-2,3-dihidropirol[3,4-f]tiazepin-6-carboxamida.**



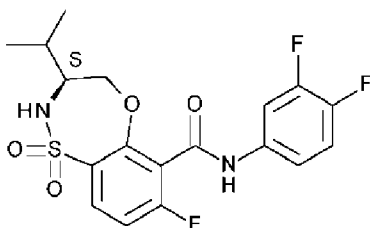
Compusul **42** (115 mg) s-a preparat intr-un mod similar celui descris pentru compusul
29, utilizand 4-amino-2-trifluorometilpiridine in loc de 3,4,5-trifluoranilină. ^1H RMN (400 MHz,
 $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,32 (d, $J=7,3$ Hz, 3 H), 3,74 (s, 3 H), 4,22 - 4,34 (m, 1 H), 5,61 (dd, $J=12,6, 2,4$
Hz, 1 H), 6,49 (dd, $J=12,6, 2,6$ Hz, 1 H), 7,56 - 7,63 (m, 2 H), 7,89 (dd, $J=5,5, 2,0$ Hz, 1 H), 8,20
(d, $J=2,0$ Hz, 1 H), 8,67 (d, $J=5,5$ Hz, 1 H), 11,21 (s l, 1 H); Metoda B; Rt: 0,86 min. m/z : 401
(M+H) $^+$ Masa exactă: 400,1.

Compusul 43: **N-(3,4-difluorfenil)-7-metil-3-(1-metilpirazol-4-il)-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-6-carboxamida.**



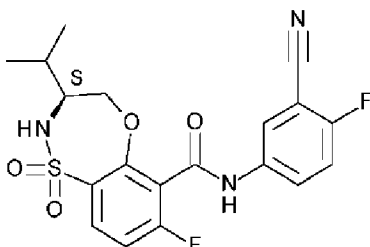
Compusul **43** (53,6 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul **14**, utilizând 2-amino-2-(1-metil-1h-pirazol-4-il)etan-1-ol în loc de DL-alaninol. Închiderea de inel s-a obținut după încălzirea peste noapte la 140°C în DMA și compusul **43** s-a purificat utilizând heptan la EtOAc:EtOH 3:1 gradient. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,81 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 3,98 - 4,11 (m, 1 H), 4,72 (dd, *J*=12,5, 2,2 Hz, 1 H), 4,86 (td, *J*=9,6, 1,9 Hz, 1 H), 7,36 - 7,44 (m, 1 H), 7,44 - 7,51 (m, 2 H), 7,53 (s, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 7,82 - 7,89 (m, 1 H), 8,02 (d, *J*=9,7 Hz, 1 H), 9,46 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 0,90 min. *m/z*: 438 (M+H)⁺ Masa exactă: 437,1.

Compusul 44: (3S)-N-(3,4-difluorfenil)-7-fluor-3-izopropil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-5,12,2-benzoxatiazepin-6-carboxamida.



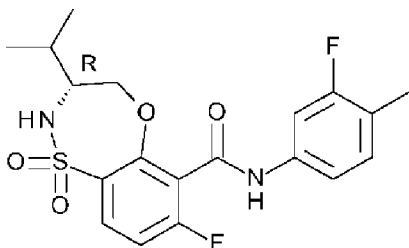
Compusul **44** (11,5 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul **12**, utilizând L-valinol în loc de DL-alaninol. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,94 (dd, *J*=6,71, 1,65 Hz, 6 H) 1,80 (dq, *J*=13,70, 6,80 Hz, 1 H) 3,43 - 3,56 (m, 1 H) 3,80 (dd, *J*=12,43, 10,01 Hz, 1 H) 4,55 (dd, *J*=12,54, 2,20 Hz, 1 H) 7,31 (t, *J*=8,69 Hz, 1 H) 7,35 - 7,51 (m, 2 H) 7,70 (br d, *J*=8,58 Hz, 1 H) 7,80 - 7,92 (m, 2 H) 10,98 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 1,03 min. *m/z*: 413 (M-H)⁻ Masa exactă: 414,1.

Compusul 45: (3S)-N-(3-cian-4-fluor-fenil)-7-fluor-3-izopropil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-5,12,2-benzoxatiazepin-6-carboxamida.



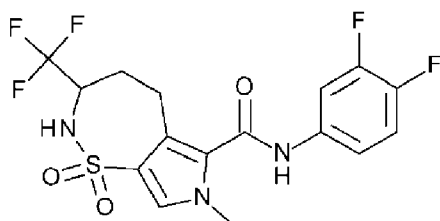
Compusul **45** (378,5 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul **44**, utilizând 5-amino-2-fluorbenzonitril în loc de 3,4-difluoranilină. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,94 (dd, *J*=6,82, 2,20 Hz, 6 H) 1,80 (dq, *J*=13,78, 6,78 Hz, 1 H) 3,48 (s, 1 H) 3,80 (dd, *J*=12,54, 10,12 Hz, 1 H) 4,56 (dd, *J*=12,54, 2,20 Hz, 1 H) 7,33 (t, *J*=8,69 Hz, 1 H) 7,56 (t, *J*=9,13 Hz, 1 H) 7,70 (s, 1 H) 7,85 - 7,98 (m, 2 H) 8,20 (dd, *J*=5,72, 2,64 Hz, 1 H) 11,14 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 0,98 min. *m/z*: 420 (M-H)⁻ Masa exactă: 421,1.

Compusul 46: (3R)-7-fluor-N-(3-fluor-4-metil-fenil)-3-izopropil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-5,12,2-benzoxatiazepin-6-carboxamida.



Compusul **46** (155,1 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul **44**, utilizând 4-fluor-3-metilamină în loc de 3,4-difluoranilină. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,94 (dd, *J*=6,82, 1,98 Hz, 6 H) 1,80 (dq, *J*=13,78, 6,78 Hz, 1 H) 2,24 (d, *J*=1,54 Hz, 3 H) 3,41 - 3,60 (m, 1 H) 3,80 (dd, *J*=12,32, 9,90 Hz, 1 H) 4,53 (dd, *J*=12,54, 2,20 Hz, 1 H) 7,13 (t, *J*=9,24 Hz, 1 H) 7,29 (t, *J*=8,58 Hz, 1 H) 7,40 - 7,52 (m, 1 H) 7,63 (dd, *J*=6,93, 2,53 Hz, 1 H) 7,68 (br d, *J*=7,48 Hz, 1 H) 7,87 (dd, *J*=8,80, 6,38 Hz, 1 H) 10,70 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 1,04 min. *m/z*: 409 (M-H)⁻ Masa exactă: 410,1.

Compusul 47: *N*-(3,4-difluorfenil)-7-metil-1,1-dioxo-3-(trifluormetil)-2,3,4,5-tetrahidropirol[3,4-*f*]tiazepin-6-carboxamida.



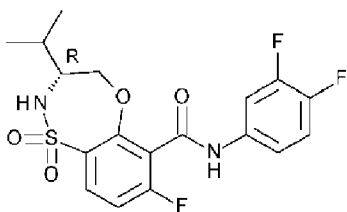
1,1,1-Trifluorbut-3-en-2-ilamină (306 mg, 1,90 mmoli) s-a dizolvat în piridină (5 mL). S-a adăugat 3-brom-4-clorsulfonil-1-metil-pirol-2-carboxilat de metil (500 mg, 1,58 mmoli) și amestecul s-au agitat la temperatura camerei timp de 16 ore. Amestecul de reacție s-a filtrat și filtratul s-a evaporat la sec. Reziduul s-a purificat prin cromatografie pe coloană utilizând un gradient de la 0 până la 50% EtOAc în heptan peste 15 volume ale coloanei. Frațiile de produs s-au concentrat in vid pentru a se obține 3-brom-1-metil-4-[1-(trifluormetil)alilsulfamoil]pirol-2-carboxilat de metil (385 mg) ca o pulbere albă. Metoda D; Rt: 1,74 min. *m/z*: 405 (M+H)⁺ Masa exactă: 404,0.

3-Brom-1-metil-4-[1-(trifluormetil)alilsulfamoil]pirol-2-carboxilat de metil (385 mg), bis(tri-*tert*-butilfosfin)paladiu (0) (211 mg, 0,41 mmoli) și trimetilamină (286 μL, 2,07 mmoli) s-au dizolvat în DMF (5 mL). Amestecul de reacție s-a încălzit în cuptorul cu microunde timp de 30 minute la 120°C. Volatilele s-au îndepărtat sub presiune redusă și reziduul s-a purificat prin cromatografie pe coloană utilizând un gradient de la 0 până la 50% EtOAc în heptan peste 15 volume ale coloanei. Frațiile de produs s-au concentrat in vid pentru a se obține 7-metil-1,1-dioxo-3-(trifluormetil)-2,3-dihidropirol[3,4-*f*]tiazepin-6-carboxilat de metil (152 mg) ca un solid alb. Metoda D; Rt: 1,64 min. *m/z*: 405 (M+H)⁺ Masa exactă: 404,0.

7-Metil-1,1-dioxo-3-(trifluormetil)-2,3-dihidropirol[3,4-*f*]tiazepin-6-carboxilat de metil (152 mg) și Pd/C (10%) (50 mg, 0,047 mmoli) s-au distribuit în MeOH (50 mL). Amestecul de reacție s-a așezat sub o atmosferă de hidrogen și s-a agitat timp de 2 ore. Amestecul de reacție s-a filtrat și volatilele s-au îndepărtat sub presiune redusă pentru a se obține 7-metil-1,1-dioxo-3-(trifluormetil)-2,3,4,5-tetrahidropirol[3,4-*f*]tiazepin-6-carboxilat de metil (153 mg) ca o pulbere albă.

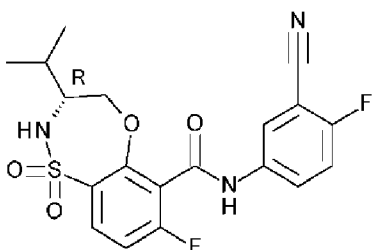
7-Metil-1,1-dioxo-3-(trifluormetil)-2,3,4,5-tetrahidropirol[3,4-*f*]tiazepin-6-carboxilat de metil (153 mg) și 3,4-difluoranilină (57 μL, 0,56 mmoli) s-au dizolvat în THF (10 mL). S-a adăugat bis(trimetilsilil)amidă de litiu (1,41 mL, 1 M în THF, 1,41 mmoli) și amestecul de reacție s-a agitat 4 ore la temperatura camerei. S-a adăugat NH₄Cl (sat., aq., 5 mL) și stratul organic s-a îndepărtat. Stratul apos s-a extras cu DCM (2 X 5 mL) și straturile organice combinate s-au evaporat la sec. Reziduul s-a purificat prin HPLC prep. (Faza staționară: RP XBridge Prep C18 OBD-10μm, 30x150mm, faza mobilă: 0,25% NH₄HCO₃ soluție în apă, MeOH) compusul **47** (73 mg) ca o pulbere albă. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,58 - 1,69 (m, 1 H), 2,11 (br dd, *J*=13,8, 6,3 Hz, 1 H), 2,84 - 2,95 (m, 1 H), 3,12 (br dd, *J*=15,6, 6,2 Hz, 1 H), 3,70 (s, 3 H), 4,18 - 4,31 (m, 1 H), 7,37 - 7,50 (m, 2 H), 7,54 (s, 1 H), 7,79 - 7,88 (m, 1 H), 8,04 (d, *J*=10,4 Hz, 1 H), 10,54 (s, 1 H); Metoda D; Rt: 1,82 min. *m/z*: 422 (M-H)⁻ Masa exactă: 423,1.

Compusul 48: (3R)-*N*-(3,4-difluorfenil)-7-fluor-3-izopropil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-5,11⁶,2-benzoxatiazepin-6-carboxamida.



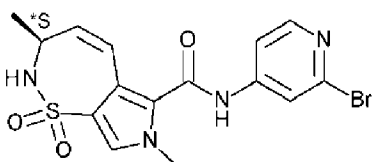
Compusul **48** (75,5 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul **12**, utilizând D-valinol în loc de DL-alaninol. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 0,94 (dd, $J=6,71, 1,87$ Hz, 6 H) 1,66 - 1,94 (m, 1 H) 3,48 (br t, $J=7,59$ Hz, 1 H) 3,80 (dd, $J=12,43, 10,01$ Hz, 1 H) 4,55 (dd, $J=12,54, 2,20$ Hz, 1 H) 7,23 - 7,35 (m, 1 H) 7,36 - 7,51 (m, 2 H) 7,70 (s, 1 H) 7,79 - 7,94 (m, 2 H) 10,97 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 1,02 min. m/z : 413 (M-H) $^-$ Masa exactă: 414,1.

Compusul 49: (3R)-N-(3-cian-4-fluor-fenil)-7-fluor-3-izopropil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-5,11 6 ,2-benzoxatiazepin-6-carboxamida.



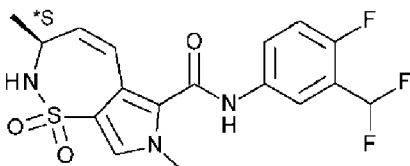
Compusul **49** (39,7 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul **48**, utilizând 5-amino-2-fluorbenzonitril în loc de 3,4-difluoranilină. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 0,94 (dd, $J=6,82, 2,20$ Hz, 6 H) 1,80 (dq, $J=13,64, 6,82$ Hz, 1 H) 3,43 - 3,54 (m, 1 H) 3,81 (dd, $J=12,43, 10,01$ Hz, 1 H) 4,56 (dd, $J=12,54, 2,20$ Hz, 1 H) 7,32 (t, $J=8,58$ Hz, 1 H) 7,56 (t, $J=9,13$ Hz, 1 H) 7,71 (s l, 1 H) 7,84 - 8,04 (m, 2 H) 8,20 (dd, $J=5,61, 2,75$ Hz, 1 H) 11,15 (s l, 1 H); Metoda B; Rt: 0,97 min. m/z : 420 (M-H) $^-$ Masa exactă: 421,1.

Compusul 50: (3 $^{\text{S}}$ S)-N-(2-brom-4-piridil)-3,7-dimetil-1,1-dioxo-2,3-dihidro-pirol[3,4-f]tiazepin-6-carboxamida.

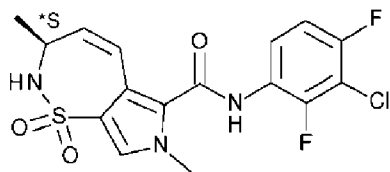


Compusul **50** (42 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul **29**, utilizând 4-amino-2-bromopiridină în loc de 3,4,5-trifluoranilină. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1,31 (d, $J=7,5$ Hz, 3 H) 3,72 (s, 3 H) 4,19 - 4,33 (m, 1 H) 5,61 (dd, $J=12,5, 2,4$ Hz, 1 H) 6,45 (dd, $J=12,8, 2,6$ Hz, 1 H) 7,55 - 7,60 (m, 2 H) 7,63 (dd, $J=5,6, 1,9$ Hz, 1 H) 7,96 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H) 8,29 (d, $J=5,6$ Hz, 1 H) 11,05 (s, 1 H); Metoda D; Rt: 1,52 min. m/z : 411 (M+H) $^+$ Masa exactă: 410,0.

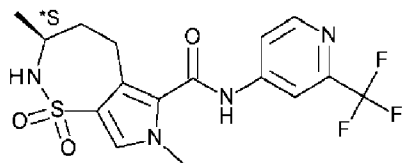
Compusul 51: (3 $^{\text{S}}$ S)-N-[3-(difluormetil)-4-fluor-fenil]-3,7-dimetil-1,1-dioxo-2,3-dihidropirol[3,4-f]tiazepin-6-carboxamida.



Compusul **51** (46 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul **29**, utilizând 3-(difluormetil)-4-fluor-anilină în loc de 3,4,5-trifluoranilină. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1,31 (d, $J=7,5$ Hz, 3 H) 3,71 (s, 3 H) 4,20 - 4,33 (m, 1 H) 5,57 (dd, $J=12,5, 2,4$ Hz, 1 H) 6,46 (dd, $J=12,6, 2,6$ Hz, 1 H) 7,23 (br t, $J=54,4$ Hz, 1 H) 7,38 (t, $J=9,6$ Hz, 1 H) 7,51 - 7,58 (m, 2 H) 7,77 - 7,87 (m, 1 H) 8,06 (dd, $J=6,3, 2,7$ Hz, 1 H) 10,75 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 0,90 min. m/z : 398 (M-H) $^-$ Masa exactă: 399,1.

Compusul 52: (3^βS)-N-(3-clor-2,4-difluor-fenil)-3,7-dimetil-1,1-dioxo-2,3-dihidropirol[3,4-f]tiazepin-6-carboxamida.

Compusul 52 (40 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul 29, utilizând 3-clor-2,4-difluoranilină în loc de 3,4,5-trifluoranilină. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,31 (d, J=7,5 Hz, 3 H), 3,73 (s, 3 H), 4,20 - 4,33 (m, 1 H), 5,60 (dd, J=12,5, 2,4 Hz, 1 H), 6,58 (dd, J=12,7, 2,5 Hz, 1 H), 7,36 (td, J=9,0, 2,0 Hz, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 7,57 (d, J=9,3 Hz, 1 H), 7,64 (td, J=8,7, 5,8 Hz, 1 H), 10,45 (s 1, 1 H); Metoda B; Rt: 0,93 min. m/z: 400 (M-H)⁺ Masa exactă: 401,0.

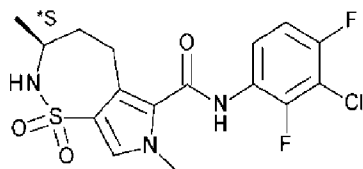
Compusul 53: (3^βS)-3,7-dimetil-1,1-dioxo-N-[2-(trifluormetil)-4-piridil]-2,3,4,5-tetrahidropirol[3,4-f]tiazepin-6-carboxamida.

La o soluție de 3-brom-1-metil-4-[(1^βS)-1-metilalil]sulfamoil]pirol-2-carboxilat de metil (3,5 g, 10 mmoli) în DMA (200 mL), într-un tub de presiune, purjat cu azot, s-a adăugat bază Hunig (1,89 mL, 0,75 g/mL, 11,0 mmoli) și bis(tri-tert-butilfosfin)paladiu (0) (0,76 g, 1,49 mmoli). Amestecul de reacție s-a încălzit timp de 10 minute la 140°C. Amestecul de reacție s-a turnat în HCL (aq., 0,5 M, 150 mL). Suspensia rezultată s-a extras cu acetat de etil (3 X 100 mL). Straturile organice combinate s-au uscat (Na₂SO₄), s-au concentrat și reziduul (8 g) s-a purificat utilizând o coloană cromatografică cu silicagel (acetat de etil în heptan de la 0 la 40%). Frațiile dorite s-au combinat și s-au concentrat. Acestea s-au purificat prin HPLC preparativă (Faza staționară: RP XBridge Prep C18 OBD-10μm, 30x150mm, Faza mobilă: 0,25% NH₄HCO₃ soluție în apă, MeOH) pentru a se obține metil (3^βS)-3,7-dimetil-1,1-dioxo-2,3-dihidropirol[3,4-f]tiazepin-6-carboxilate (640 mg) ca o pulbere albă. Metoda B; Rt: 0,74 min. m/z: 269 (M-H)⁺ Masa exactă: 270,1.

(3^βS)-3,7-Dimetil-1,1-dioxo-2,3-dihidropirol[3,4-f]tiazepin-6-carboxilat de metil (400 mg, 1,48 mmoli) s-a dizolvat în MeOH (40 mL). S-a adăugat, sub o atmosferă de azot Pd/C (10%) (157 mg, 0,15 mmoli). Amestecul de reacție s-a hidrogenat timp de 30 minute. Amestecul de reacție s-a filtrat peste decalită. Filtratul s-a evaporat la sec pentru a se obține (3S)-3,7-dimetil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirol[3,4-f]tiazepin-6-carboxilat de metil (360 mg) ca o pulbere albă.

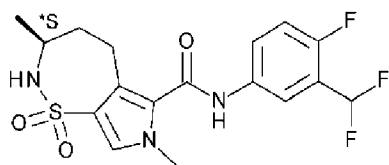
La o soluție de (3S)-3,7-dimetil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirol[3,4-f]tiazepin-6-carboxilat de metil (72 mg) și 4-amino-2-trifluormetilpiridină (51 mg, 0,32 mmol în THF (5 mL) s-a adăugat bis(trimetilsilil)amidă de litiu (1,06 mL, 1 M în THF, 1,06 mmoli) și amestecul de reacție s-a agitat 1 oră la temperatura camerei. S-a adăugat NH₄Cl (sat., aq., 5 mL) și stratul organic s-a separat. Stratul apos s-a extras cu DCM (2 X 5 mL) și straturile organice combinate s-au evaporat la sec. Reziduul s-a purificat prin HPLC prep. (Faza staționară: RP XBridge Prep C18 OBD-10μm, 30x150mm, Faza mobilă: 0,25% NH₄HCO₃ soluție în apă, ACN) pentru a se obține compusul 53 (60 mg) ca o pulbere albă. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,13 (d, J=6,8 Hz, 3 H), 1,29 - 1,42 (m, 1 H), 1,79 - 1,89 (m, 1 H), 2,80 - 2,91 (m, 1 H), 2,94 - 3,05 (m, 1 H), 3,56 - 3,67 (m, 1 H), 3,71 (s, 3 H), 7,04 (d, J=9,6 Hz, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 7,86 (dd, J=5,6, 2,0 Hz, 1 H), 8,19 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 8,64 (d, J=5,5 Hz, 1 H), 10,94 (s 1, 1 H); Metoda D; Rt: 1,63 min. m/z: 403 (M+H)⁺ Masa exactă: 402,1.

Compusul 54: (3^βS)-N-(3-clor-2,4-difluor-fenil)-3,7-dimetil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirol[3,4-f]tiazepin-6-carboxamida.



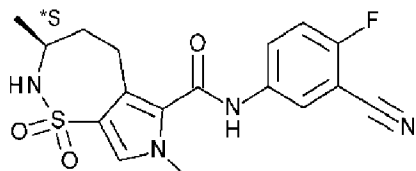
Compusul **54** (24 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul **53**, utilizand 3-clor-2,4-difluoranilină în loc de 4-amino-2-trifluormetilpiridină. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,14 (d, $J=6,8$ Hz, 3 H), 1,38 (q, $J=12,4$ Hz, 1 H), 1,87 (br dd, $J=14,1$, 6,6 Hz, 1 H), 2,76 - 2,89 (m, 1 H), 3,12 (br dd, $J=15,5$, 6,6 Hz, 1 H), 3,56 - 3,68 (m, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 7,02 (d, $J=9,6$ Hz, 1 H), 7,35 (td, $J=9,0$, 2,0 Hz, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 7,65 (td, $J=8,8$, 5,8 Hz, 1 H), 10,18 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 0,94 min. m/z: 402 (M-H) $^+$ Masa exactă: 403,1.

Compusul 55: (3 $^{\text{S}}$)-N-[3-(difluormetil)-4-fluor-fenil]-3,7-dimetil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirol[3,4-f]tiazepin-6-carboxamida.



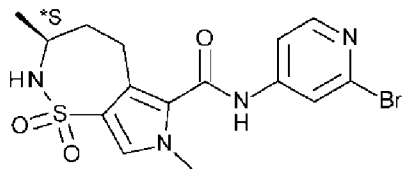
Compusul **55** (55 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul **53**, utilizand 3-(difluormetil)-4-fluor-anilină în loc de 4-amino-2-trifluormetilpiridină. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,13 (d, $J=6,8$ Hz, 3 H), 1,36 (q, $J=12,3$ Hz, 1 H), 1,85 (br dd, $J=13,9$, 6,4 Hz, 1 H), 2,76 - 2,90 (m, 1 H), 2,92 - 3,02 (m, 1 H), 3,57 - 3,74 (m, 4 H), 7,01 (d, $J=9,6$ Hz, 1 H), 7,22 (t, $J=54,4$ Hz, 1 H), 7,33 - 7,40 (m, 1 H), 7,41 (s, 1 H), 7,74 - 7,86 (m, 1 H), 8,06 (dd, $J=6,4$, 2,7 Hz, 1 H), 10,48 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 0,91 min. m/z: 400 (M-H) $^+$ Masa exactă: 401,1.

Compusul 56: (3 $^{\text{S}}$)-N-(3--cian-4-fluor-fenil)-3,7-dimetil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirol[3,4-f]tiazepin-6-carboxamida.



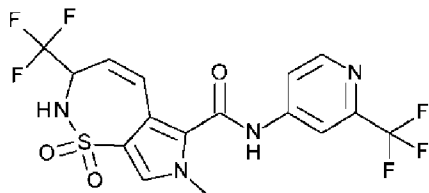
Compusul **56** (53 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul **53**, utilizand 5-amino-2-fluorbenzonitril în loc de 4-amino-2-trifluormetilpiridină. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,13 (d, $J=6,8$ Hz, 3 H), 1,35 (br q, $J=12,5$ Hz, 1 H), 1,84 (br dd, $J=14,1$, 6,4 Hz, 1 H), 2,78 - 2,89 (m, 1 H), 2,92 - 3,02 (m, 1 H), 3,56 - 3,66 (m, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 7,02 (d, $J=9,5$ Hz, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 7,53 (t, $J=9,1$ Hz, 1 H), 7,95 (ddd, $J=9,2$, 4,9, 2,7 Hz, 1 H), 8,19 (dd, $J=5,8$, 2,7 Hz, 1 H), 10,59 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 0,84 min. m/z: 375 (M-H) $^+$ Masa exactă: 376,1.

Compusul 57: (3 $^{\text{S}}$)-N-(2-brom-4-piridil)-3,7,1,1-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidropirol[3,4-f]tiazepin-6-carboxamida.



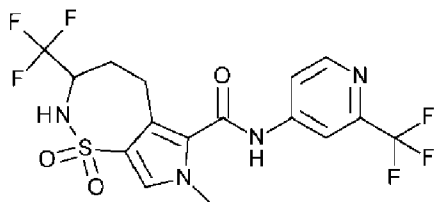
Compusul **57** (25 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul **53**, utilizand 4-amino-2-bromopiridină în loc de 4-amino-2-trifluormetilpiridină. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,13 (d, $J=6,8$ Hz, 3 H), 1,35 (q, $J=12,3$ Hz, 1 H), 1,79 - 1,91 (m, 1 H), 2,79 - 2,89 (m, 1 H), 2,91 - 3,00 (m, 1 H), 3,55 - 3,67 (m, 1 H), 3,70 (s, 3 H), 7,04 (d, $J=9,6$ Hz, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 7,61 (dd, $J=5,6$, 1,9 Hz, 1 H), 7,95 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H), 8,27 (d, $J=5,6$ Hz, 1 H), 10,78 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 0,84 min. m/z: 411 (M-H) $^+$ Masa exactă: 412,0.

Compusul 58: 7-metil-1,1-dioxo-3-(trifluormetil)-N-[2-(trifluormetil)-4-piridil]-2,3-dihidropirol[3,4-f]tiazepin-6-carboxamida.



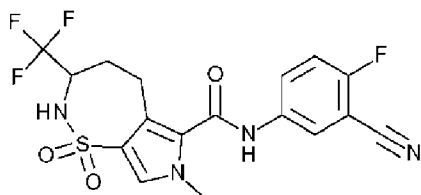
- 7-Metil-1,1-dioxo-3-(trifluormetil)-2,3-dihidropirol[3,4-f]tiazepin-6-carboxilat de metil (200 mg) și 4-amino-2-trifluormetilpiridină (102 mg, 0,62 mmoli) s-au dizolvat în THF (4 mL). La amestecul de reacție s-a adăugat în picături bis(trimetilsilil)amidă de litiu (1,85 mL, 1 M în THF, 1,85 mmoli) și s-au agitat la temperatura camerei timp de 2 ore. Reacția s-a stins cu NH_4Cl (sat., aq., 5 mL) și stratul organic s-a separat, s-a uscat (MgSO_4), s-a filtrat și s-a concentrat în vid. Reziduul s-a purificat prin HPLC prep. (Faza staționară: RP XBridge Prep C18 OBD-10 μm , 30x150mm, Faza mobilă: 0,25% NH_4HCO_3 soluție în apă, ACN) pentru a se obține compusul **58** (10 mg). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3,78 (s, 3 H), 4,89 (br dd, $J=11,1, 8,2$ Hz, 1 H), 5,82 (dd, $J=12,2, 3,0$ Hz, 1 H), 6,86 (dd, $J=12,2, 2,7$ Hz, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 7,89 (dd, $J=5,5, 2,0$ Hz, 1 H), 8,20 (d, $J=1,9$ Hz, 1 H), 8,67 (d, $J=5,2$ Hz, 1 H), 8,69 (s, 1 H), 11,27 - 11,32 (m, 1 H); Metoda D; Rt: 1,76 min. m/z : 455 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ Masa exactă: 454,1.

- 15 **Compusul 59:** 7-metil-1,1-dioxo-3-(trifluormetil)-N-[2-(trifluormetil)-4-piridil]-2,3,4,5-tetrahidropirol[3,4-f]tiazepin-6-carboxamida.



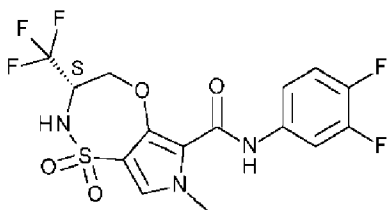
- 20 Compusul **59** (118 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul **47**, utilizând 4-amino-2-trifluormetilpiridină în loc de 3,4-difluoranilină. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,64 (q, $J=12,2$ Hz, 1 H), 2,06 - 2,15 (m, 1 H), 2,87 - 2,98 (m, 1 H), 3,13 - 3,29 (m, 1 H), 3,68 - 3,80 (m, 3 H), 4,20 - 4,32 (m, 1 H), 7,61 (s, 1 H), 7,87 (dd, $J=5,5, 2,0$ Hz, 1 H), 8,07 (br d, $J=9,9$ Hz, 1 H), 8,19 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H), 8,66 (d, $J=5,5$ Hz, 1 H), 11,03 (s, 1 H); Metoda D; Rt: 1,75 min. m/z : 457 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ Masa exactă: 456,1. Acest amestec racemic s-a separat în enantiomerii **59a** și **59b** prin SFC preparativă (Faza staționară: Chiralpak Diacel AD 20 x 250 mm, Faza mobilă: CO_2 , EtOH cu 0,4% $i\text{PrNH}_2$). Metoda H; Rt: **59a**: 1,65 min, **59b**: 2,36 min.

- 30 **Compusul 60:** N-(3-cian-4-fluor-fenil)-7-metil-1,1-dioxo-3-(trifluormetil)-2,3,4,5-tetrahidropirol[3,4-f]tiazepin-6-carboxamida.



- 35 Compusul **60** (139 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul **47**, utilizând 5-amino-2-fluorbenzonitril în loc de 3,4-difluoranilină. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,59 - 1,70 (m, 1 H), 2,06 - 2,16 (m, 1 H), 2,84 - 2,96 (m, 1 H), 3,10 - 3,21 (m, 1 H), 3,66 - 3,78 (m, 3 H), 4,19 - 4,32 (m, 1 H), 7,51 - 7,58 (m, 2 H), 7,96 (ddd, $J=9,2, 4,8, 2,6$ Hz, 1 H), 8,05 (d, $J=10,3$ Hz, 1 H), 8,19 (dd, $J=5,8, 2,7$ Hz, 1 H), 10,61 - 10,71 (m, 1 H); Metoda D; Rt: 1,73 min. m/z : 429 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ Masa exactă: 430,1. Acest amestec racemic s-a separat în enantiomerii **60a** și **60b** prin SFC preparativă (Faza staționară: Chiralpak Diacel AD 20 x 250 mm, Faza mobilă: CO_2 , EtOH cu 0,4% $i\text{PrNH}_2$). Metoda I; Rt: **60a**: 1,16 min, **60b**: 1,61 min.

- Compusul 61:** (3S)-N-(3,4-difluorfenil)-7-metil-1,1-dioxo-3-(trifluormetil)-3,4-dihidro-2H-pirol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-6-carboxamida.

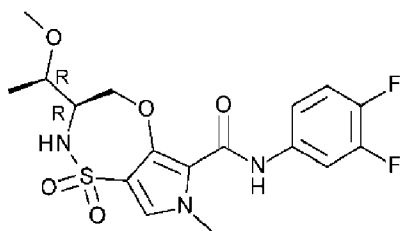


4-Clorsulfonil-3-fluor-1-metil-pirol-2-carboxilat de etil (250 mg) și clorhidrat de (2S)-2-amino-3,3,3-trifluorpropan-1-ol (153 mg, 0,93 mmoli) s-au dizolvat în piridină (2 mL) și s-au agitat peste noapte la temperatura camerei. Volatilele s-au îndepărtat sub presiune redusă și reziduul s-a purificat pe silice utilizând un gradient de heptan la EtOAc pentru a se obține 3-fluor-1-metil-4-[[[(1S)-2,2,2-trifluor-1-(hidroximetil)etil]sulfamoil]pirol-2-carboxilat de etil (254 mg).

3-Fluor-1-metil-4-[[[(1S)-2,2,2-trifluor-1-(hidroximetil)etil]sulfamoil]-pirol-2-carboxilat de etil (254 mg) și 3,4-difluoranilină (0,071 mL, 0,7 mmoli) s-au dizolvat în THF (5 mL). S-a adăugat bis(trimetilsilil)amidă de litiu (2,8 mL, 1 M în THF, 2,8 mmoli) și amestecul de reacție s-a agitat peste noapte la temperatura camerei. S-a adăugat NH_4Cl (sat., aq., 50 mL) și stratul organic s-a îndepărtat. Stratul apos s-a extras cu DCM (2 X 5 mL) și straturile organice combinate s-au evaporat la sec. Reziduul s-a purificat pe silice utilizând un gradient de heptan la EtOAc:EtOH 3:1 pentru a se obține *N*-(3,4-difluorfenil)-3-fluor-1-metil-4-[[[(1S)-2,2,2-trifluor-1-(hidroximetil)etil]sulfamoil]pirol-2-carboxamida (198 mg). Metoda B; Rt: 0,91 min. m/z: 446 (M+H)⁺. Masa exactă: 445,1.

N-(3,4-difluorfenil)-3-fluor-1-metil-4-[[[(1S)-2,2,2-trifluor-1-(hidroximetil)etil]sulfamoil]pirol-2-carboxamidă (198 mg) și fluorură de cesiu (173 mg, 1,14 mmoli) s-au dizolvat în DMF (5 mL) și s-au încălzit peste noapte la 100°C. Amestecul de reacție s-a purificat prin HPLC prep. (Faza staționară: RP XBridge Prep C18 OBD-10μm, 30x150mm, Faza mobilă: 0,25% NH_4HCO_3 soluție în apă, ACN) pentru a se obține compusul **61** ca o pulbere albă. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,83 (s, 3 H), 4,29 (dd, J=12,7, 9,4 Hz, 1 H), 4,49 - 4,62 (m, 1 H), 4,91 (dd, J=13,0, 2,0 Hz, 1 H), 7,37 - 7,46 (m, 1 H), 7,46 - 7,52 (m, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,86 (ddd, J=13,2, 7,5, 2,4 Hz, 1 H), 8,75 (s, 1 H), 9,47 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 0,99 min. m/z: 426 (M+H)⁺. Masa exactă: 425,1.

Compusul 62: **(3R)-N-(3,4-difluorfenil)-3-[(1R)-1-metoxietil]-7-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-6-carboxamida.**



4-Clorsulfonil-3-fluor-1-metil-pirol-2-carboxilat de etil (250 mg), O-metil-L-treonină (119 mg, 0,89 mmoli) și bază Hunig (0,46 mL, 2,68 mmoli) s-au dizolvat în DCM (5 mL) și s-au agitat peste noapte la temperatura camerei. Amestecul de reacție s-a încărcat direct pe un cartuș de silicagel și s-a aplicat un gradient de la heptan la EtOAc:EtOH:AcOH 3:1:0,1 pentru a se obține acid (2S,3R)-2-[(5-etoxicarbonil-4-fluor-1-metil-pirol-3-il)sulfonilamino]-3-metoksi-butanoic ca o pulbere alb-murdar (310 mg).

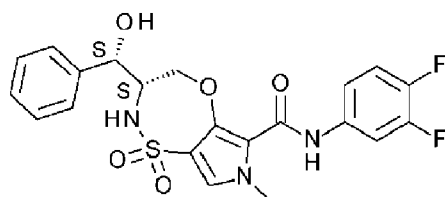
Acid (2S,3R)-2-[(5-etoxicarbonil-4-fluor-1-metil-pirol-3-il)sulfonilamino]-3-metoksi-butanoic (310 mg) și 3,4-difluoranilină (86 μL, 0,85 mmoli) s-au dizolvat în THF (5 mL). S-a adăugat bis(trimetilsilil)amidă de litiu (4,23 mL, 1 M în THF, 4,23 mmoli) și amestecul de reacție s-a agitat 2 ore la temperatura camerei. S-a adăugat NH_4Cl (sat., aq., 50 mL) și stratul organic s-a îndepărtat. Stratul apos s-a extras cu DCM (2 X 5 mL) și straturile organice combinate s-au evaporat la sec. Reziduul s-a purificat pe silice utilizând un gradient de la heptan la EtOAc:EtOH:AcOH 3:1:0,1 pentru a se obține acid (2S,3R)-2-[[5-[(3,4-difluorfenil)carbamoil]-4-fluor-1-metil-pirol-3-il]sulfonilamino]-3-metoksi-butanoic ca o pulbere alb-murdar (324 mg).

Acid (2S,3R)-2-[[5-[(3,4-difluorfenil)carbamoil]-4-fluor-1-metil-pirol-3-il]sulfonilamino]-3-metoksi-butanoic s-a dizolvat în THF (10 mL) și s-a adăugat în picături soluție de hidruură de litiu și aluminiu (1,44 mL, 1 M în THF, 1,44 mmoli) și amestecul de reacție s-a agitat peste noapte la temperatura camerei. S-a adăugat sulfat de sodiu decahidrat (348 mg, 1,08 mmoli) urmat de Na_2SO_4 . Amestecul de reacție s-a filtrat și evaporat la sec. Reziduul s-a purificat utilizând

un gradient de heptan la EtOAc:EtOH 3:1 pentru a se obține *N*-(3,4-difluorfenil)-3-fluor-4-[[[(1*R*,2*R*)-1-(hidroximetil)-2-metoxi-propil]sulfamoil]-1-metil-pirol-2-carboxamida (50 mg).

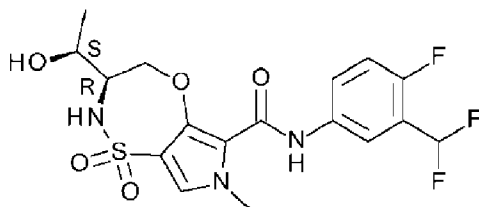
N-(3,4-Difluorfenil)-3-fluor-4-[[[(1*R*,2*R*)-1-(hidroximetil)-2-metoxi-propil]-sulfamoil]-1-metil-pirol-2-carboxamidă (50 mg) s-a dizolvat în DMF (5 mL). S-a adăugat fluorură de cesiu (70 mg, 0,46 mmoli) și amestecul de reacție s-a încălzit peste noapte la 100°C. Amestecul de reacție s-a încărcat direct pe un cartuș de silicagel și s-a aplicat un gradient de la heptan la EtOAc pentru a se obține compusul **62** (23,9 mg) ca o pulbere alb-murdar. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,13 (d, *J*=6,4 Hz, 3 H), 3,28 (s, 3 H), 3,55 - 3,65 (m, 1 H), 3,77 (br dd, *J*=7,9, 3,3 Hz, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 4,00 (dd, *J*=12,5, 9,0 Hz, 1 H), 4,70 (dd, *J*=12,7, 1,2 Hz, 1 H), 7,36 - 7,44 (m, 1 H), 7,44 - 7,51 (m, 2 H), 7,51 - 7,62 (m, 1 H), 7,86 (ddd, *J*=13,3, 7,5, 2,5 Hz, 1 H), 9,42 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 0,99 min. *m/z*: 416 (M+H)⁺ Masa exactă: 415,1.

Compusul 63: (3*S*)-*N*-(3,4-difluorfenil)-3-[(*S*)-hidroxi(fenil)metil]-7-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2*H*-pirolo[3,4-*b*][1,4,5]oxatiazepin-6-carboxamida.



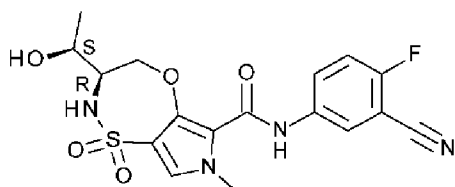
Compusul **63** (32,7 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul **14**, utilizând (1*S*,2*S*)-(+)-2-amino-1-fenil-1,3-propandiol în loc de DL-alaninol. Închiderea de inel s-a obținut după încălzirea peste noapte la 100°C în DMF și compusul **63** s-a purificat prin HPLC prep. (Faza staționară: RP XBridge Prep C18 OBD-10μm, 30x150mm, Faza mobilă: 0,25% NH₄HCO₃ soluție în apă, ACN). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,80 (s, 3 H), 3,85 - 3,96 (m, 1 H), 4,01 (dd, *J*=12,4, 9,1 Hz, 1 H), 4,72 (br d, *J*=11,9 Hz, 1 H), 4,86 (t, *J*=4,3 Hz, 1 H), 5,67 (d, *J*=4,6 Hz, 1 H), 7,25 - 7,31 (m, 1 H), 7,31 - 7,48 (m, 8 H), 7,79 - 7,90 (m, 1 H), 9,44 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 0,98 min. *m/z*: 462 (M-H)⁻ Masa exactă: 463,1.

Compusul 64: (3*R*)-*N*-[3-(difluormetil)-4-fluor-fenil]-3-[(1*S*)-1-hidroxietil]-7-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2*H*-pirolo[3,4-*b*][1,4,5]oxatiazepin-6-carboxamida.



Compusul **64** (124,8 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul **35**, utilizând 3-(difluormetil)-4-fluor-anilină în loc de 3,4-difluor-anilină și încălzind peste noapte la 100°C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,22 (d, *J*=6,2 Hz, 3 H), 3,35 - 3,46 (m, 1 H), 3,55 - 3,67 (m, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 3,99 (dd, *J*=12,8, 9,0 Hz, 1 H), 4,89 (dd, *J*=12,8, 1,8 Hz, 1 H), 5,05 (s, 1, 1 H), 7,21 (t, *J*=54,4 Hz, 1 H), 7,35 (t, *J*=9,5 Hz, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 7,61 (s, 1, 1 H), 7,82 (dt, *J*=8,1, 4,1 Hz, 1 H), 8,04 (dd, *J*=6,3, 2,5 Hz, 1 H), 9,41 - 9,51 (m, 1 H); Metoda B; Rt: 0,87 min. *m/z*: 432 (M-H)⁻ Masa exactă: 433,1.

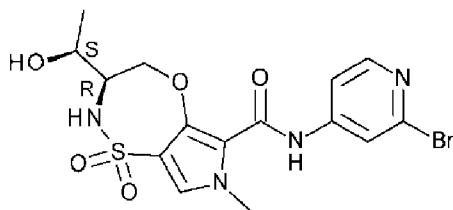
Compusul 65: (3*R*)-*N*-(3-cian-4-fluor-fenil)-3-[(1*S*)-1-hidroxietil]-7-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2*H*-pirolo[3,4-*b*][1,4,5]oxatiazepin-6-carboxamida.



Compusul **65** (29,2 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul **64**, utilizând 5-amino-2-fluorbenzonitril în loc de 3-(difluormetil)-4-fluor-anilină. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,21 (d, *J*=6,2 Hz, 3 H), 3,41 (br t, *J*=8,0 Hz, 1 H), 3,61 (s, 1, 1 H), 3,83 (s,

3 H), 3,97 (dd, $J=12,9, 9,1$ Hz, 1 H), 4,88 - 4,96 (m, 1 H), 5,06 (s, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,51 (t, $J=9,2$ Hz, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 8,05 (ddd, $J=9,2, 4,9, 2,9$ Hz, 1 H), 8,20 (dd, $J=5,7, 2,6$ Hz, 1 H), 9,51 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 0,81 min. m/z: 407 (M-H)⁺ Masa exactă: 408,1.

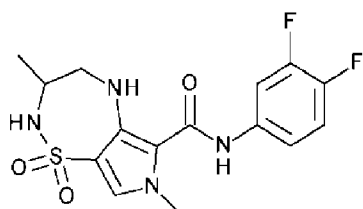
5 **Compusul 66:** **(3R)-N-(2-brom-4-piridil)-3-[(1S)-1-hidroxietyl]-7-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirol[3,4-b][1,4,5]oxatazepin-6-carboxamida.**



10 Compusul **66** (82,9 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul **64**, utilizând 4-amino-2-bromopiridină în loc de 3-(difluormetil)-4-fluor-anilină. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,21 (d, $J=6,2$ Hz, 3 H), 3,34 - 3,46 (m, 1 H), 3,56 - 3,66 (m, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 4,01 (dd, $J=12,8, 9,0$ Hz, 1 H), 4,92 (dd, $J=12,7, 1,9$ Hz, 1 H), 5,07 (d, $J=5,5$ Hz, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 7,61 - 7,70 (m, 1 H), 7,72 (dd, $J=5,6, 1,9$ Hz, 1 H), 8,02 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H), 8,24 (d, $J=5,5$ Hz, 1 H), 9,65 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 0,75 min. m/z: 443 (M-H)⁺ Masa exactă: 444,0.

15

Compusul 67: **N-(3,4-difluorfenil)-3,7-dimetil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-pirol[3,4-f][1,2,5]tiadiazepine-6-carboxamida.**



20 Acid carbamic, n-(2-aminopropil)-, 1,1-dimetiletil ester (850 mg, 4,64 mmoli) s-a dizolvat în DCM (20 mL). S-a adăugat bază Hunig (1,92 mL, 11,1 mmoli) și apoi s-a adăugat 4-clorsulfonil-3-fluor-1-metil-pirol-2-carboxilat de etil (1 g). Amestecul s-a agitat la temperatura camerei timp de 2 ore. Amestecul s-a spălat cu apă și stratul organic s-a separat, s-a uscat (MgSO₄), s-a filtrat și s-a concentrat in vid. Reziduul s-a purificat prin cromatografie pe coloană
25 utilizând un gradient de la 0 până la 50% EtOAc în heptan peste 15 volume ale coloanei. Frațiile de produs s-au concentrat in vid pentru a se obține 4-[[2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-1-metiletil]sulfamoil]-3-fluor-1-metil-pirol-2-carboxilat de etil (1,3 g) ca o pulbere albă.

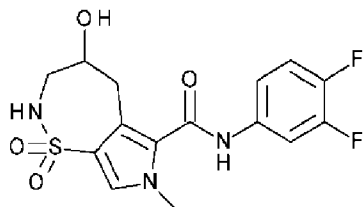
4-[[2-(*Terf*-butoxicarbonilamino)-1-metil-etil]sulfamoil]-3-fluor-1-metil-pirol-2-carboxilat de etil (1,3 g) s-a dizolvat în 1,4-dioxan (15 mL). S-a adăugat HCl (8 mL, 4 M în dioxan, 31,9 mmoli) și amestecul s-a agitat la temperatura camerei timp de 16 ore. Produsul precipitat s-a filtrat și s-a uscat sub vid pentru a se obține clorhidrat de 4-[(2-amino-1-metil-etil)sulfamoil]-3-fluor-1-metil-pirol-2-carboxilat de etil (1 g) ca un solid alb. Metoda B; Rt: 0,50 min. m/z: 208 (M+H)⁺ Masa exactă: 307,1.

35 Clorhidrat de 4-[(2-amino-1-metil-etil)sulfamoil]-3-fluor-1-metil-pirol-2-carboxilat de etil (539 mg) și 3,4-difluoranilină (0,19 mL, 1,88 mmoli) s-au dizolvat în THF (20 mL). La amestecul de reacție s-a adăugat în picături bis(trimetilsilil)amidă de litiu (7,8 mL, (1M în TF), 7,8 mmoli). Amestecul s-a agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. Amestecul s-a stins cu NH₄Cl (sat., aq., 15 mL). Amestecul de reacție s-a diluat cu 2-MetF și stratul organic s-a separat, s-a uscat (MgSO₄), s-a filtrat și s-a concentrat in vid. Reziduul s-a triturat în DIPE, s-a filtrat și s-a uscat sub
40 vid pentru a se obține 4-[(2-amino-1-metil-etil)sulfamoil]-N-(3,4-difluorfenil)-3-fluor-1-metil-pirol-2-carboxamida (500 mg) ca un solid brun pal.

Un flacon pentru microunde s-a încărcat cu 4-[(2-amino-1-metil-etil)sulfamoil]-N-(3,4-difluorfenil)-3-fluor-1-metil-pirol-2-carboxamidă (200 mg), apă (15 mL) și 1,4-dioxan (3 mL). Flaconul s-a capsulat și amestecul s-a iradiat la 150°C timp de 6 ore. Amestecul s-a neutralizat cu HCl (aq., 1M). Amestecul s-a extras cu DCM și faza organică s-a separat, s-a uscat (MgSO₄), s-a filtrat și s-a concentrat in vid. Reziduul s-a purificat prin HPLC prep. (Faza staționară: RP XBridge Prep C18 OBD-10μm, 30x150mm, Faza mobilă: 0,25% NH₄HCO₃ soluție în apă, MeOH) pentru a
45 se obține compusul **67** (16 mg). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,12 (d, $J=6,9$ Hz, 3 H), 2,80 (dd, $J=14,1, 8,5$ Hz, 1 H), 3,39 (dd, $J=13,7, 1,6$ Hz, 1 H), 3,48 - 3,60 (m, 1 H), 3,78 (s, 3 H),

5,45 (s 1, 1 H), 7,26 - 7,31 (m, 1 H), 7,31 - 7,35 (m, 1 H), 7,35 (s, 1 H), 7,36 - 7,43 (m, 1 H), 7,78 (ddd, $J=13,4, 7,4, 2,2$ Hz, 1 H), 10,45 (s 1, 1 H); Metoda B; Rt: 0,91 min. m/z: 369 (M-H)⁻ Masa exactă: 370,1.

5 **Compusul 68:** *N*-(3,4-difluorfenil)-4-hidroxi-7-metil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidropirol[3,4-f]tiazepin-6-carboxamida.



10 1-Penten-4-ină (6,2 g) și izocianoacetat de etil (35,3 g, 297 mmoli) s-au dizolvat în dioxan (100 mL) s-au adăugat în picături la o suspensie de carbonat de argint (3,88 g, 14,1 mmoli) în dioxan (200 mL) între 80 și 90°C în decurs de 45 minute. Amestecul de reacție s-a agitat 2 ore la 80°C. Amestecul de reacție s-a filtrat și s-a concentrat. Reziduul s-a supus la cromatografie pe coloană utilizând un gradient de la 10 până la 100% EtOAc în heptan peste 10 volume ale coloanei pentru a se obține 3-alil-1H-pirol-2-carboxilat de etil (15,7 g) ca un ulei. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,28 (t, $J=7,2$ Hz, 3 H), 3,48 (d, $J=6,6$ Hz, 2 H), 4,22 (q, $J=7,2$ Hz, 2 H), 4,93 - 4,98 (m, 1 H), 4,98 - 5,06 (m, 1 H), 5,93 (ddt, $J=16,9, 10,1, 6,6, 6,6$ Hz, 1 H), 6,01 (t, $J=2,4$ Hz, 1 H), 6,88 (t, $J=2,9$ Hz, 1 H), 11,51 (s 1, 1 H); Metoda D; Rt: 1,83 min. m/z: 180 (M+H)⁺ Masa exactă: 179,1.

20 3-Alil-1H-pirol-2-carboxilat de etil (15,7 g) și iodură de metil (14,3 g, 100 mmoli) s-au dizolvat în DMF (150 mL) și s-au agitat într-o baie cu gheață. NaH (4,37 g, 60% dispersie în ulei mineral, 109 mmoli) s-a adăugat în porții în decurs de 10 minute și amestecul de reacție s-a agitat 1 oră. O altă cantitate de NaH (2,27 g, 60% dispersie în ulei mineral, 56,8 mmoli) s-a adăugat în porții urmată de iodură de metil (7,19 g, 50,6 mmoli) și amestecul de reacție s-a agitat 1 oră într-o baie cu gheață. Amestecul de reacție s-a stins cu etanol (10 mL) și s-a diluat cu apă (500 mL).
25 Amestecul s-a extras cu EtOAc (3 X 200 mL). Straturile organice combinate s-au uscat (MgSO₄), s-au filtrat și s-au concentrat. Reziduul s-a supus la cromatografie pe coloană utilizând un gradient de la 0 până la 100% EtOAc în heptan peste 10 volume ale coloanei pentru a se obține 3-alil-1-metil-pirol-2-carboxilat de etil (13,2 g) ca un ulei galben. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,28 (t, $J=7,2$ Hz, 3 H), 3,45 (d, $J=6,6$ Hz, 2 H), 3,80 (s, 3 H), 4,21 (q, $J=7,1$ Hz, 2 H), 4,93 - 5,04 (m, 2 H), 5,86 - 5,97 (m, 2 H), 6,97 (d, $J=2,4$ Hz, 1 H); Metoda D; Rt: 2,07 min. m/z: 194 (M+H)⁺ Masa exactă: 193,1.

35 Tetroxid de osmiu (2,43 g, 2,5 % în t-butanol, 0,239 mmoli) s-a adăugat la 3-alil-1-metil-pirol-2-carboxilat de etil (1156 mg, 5,982 mmoli) în ACN (50 mL) și s-au agitat 10 minute. S-a adăugat apă (10 mL) urmată de benziloxicarbonilamino 4-clorbenzoat (1,83 g, 5,98 mmoli). Amestecul de reacție s-a agitat 2 ore și apoi s-a stins cu K₂S₂O₅ (aq., sat., 10 mL), s-a diluat cu apă (100 mL) și s-a extras cu EtOAc (2 X 100 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu soluție saturată de NaHCO₃ s-au uscat (MgSO₄), s-au filtrat și s-au concentrat. Reziduul s-a supus la cromatografie pe coloană utilizând un gradient de la 10 până la 100% EtOAc în heptan peste 10 volume ale coloanei pentru a se obține 3-[3-(benziloxicarbonilamino)-2-hidroxi-propil]-1-metil-pirol-2-carboxilat de etil (1,25 g) ca un ulei limpede. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,27 (t, $J=7,2$ Hz, 3 H), 2,67 (dd, $J=14,0, 7,2$ Hz, 1 H), 2,81 - 2,96 (m, 2 H), 3,00 - 3,08 (m, 1 H), 3,60 - 3,75 (m, 1 H), 3,78 (s, 3 H), 4,19 (q, $J=7,0$ Hz, 2 H), 4,57 (d, $J=5,5$ Hz, 1 H), 5,00 (s, 2 H), 6,01 (d, $J=2,4$ Hz, 1 H), 6,94 (d, $J=2,4$ Hz, 1 H), 7,06 (br t, $J=5,6$ Hz, 1 H), 7,28 - 7,39 (m, 5 H); Metoda D; Rt: 1,76 min. m/z: 361 (M+H)⁺ Masa exactă: 360,1.

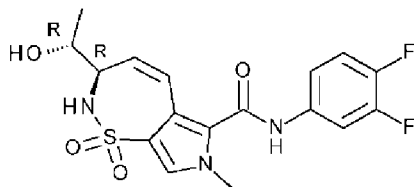
45 3-[3-(Benziloxicarbonilamino)-2-hidroxi-propil]-1-metil-pirol-2-carboxilat de etil (920 mg) s-a dizolvat în EtOH (100 mL). S-a adăugat, sub o atmosferă de azot, Pd/C (10%) (100 mg, 0,094 mmoli). Amestecul de reacție s-a hidrogenat timp de 3 ore. Amestecul de reacție s-a filtrat peste decaliță. Filtratul s-a evaporat la sec pentru a se obține 3-(3-amino-2-hidroxi-propil)-1-metil-pirol-2-carboxilat de etil (549 mg) ca un ulei. Metoda D; Rt: 1,00 min. m/z: 227 (M+H)⁺ Masa exactă: 226,1.

50 Acid clorsulfonic (2,06 g, 17,7 mmoli) dizolvat în diclormetan (10 mL) s-a adăugat la 3-(3-amino-2-hidroxi-propil)-1-metil-pirol-2-carboxilat de etil (500 mg) în DCM (25 mL) într-o baie cu gheață și s-a agitat timp de 1 oră. S-a adăugat ACN (150 mL) și amestecul de reacție s-a agitat 1 oră. S-a adăugat Na₂CO₃ (2,58 g, 24,3 mmoli) și amestecul de reacție s-a agitat 1 oră. S-a adăugat Na₂CO₃ (2,58 g, 24,3 mmoli) și amestecul de reacție s-a agitat timp de alte 2 ore. S-au adăugat 5g

de Na_2CO_3 și amestecul de reacție s-a agitat peste weekend. Amestecul de reacție s-a filtrat și s-a concentrat. Reziduul s-a dizolvat în DMF (5 mL), s-a filtrat și s-a supus ca atare la cromatografie pe coloană utilizând un gradient de la 10 până la 100% EtOAc în heptan peste 10 volume ale coloanei pentru a se obține 4-hidroxi-7-metil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirollo-[3,4-f]tiazepin-6-carboxilat de etil (51 mg) ca o rășină limpede.

Bis(trimetilsilil)amidă de litiu (1,4 mL, 1 M în THF, 1,4 mmoli) s-a adăugat la o soluție de 4-hidroxi-7-metil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirollo-[3,4-f]tiazepin-6-carboxilat de etil (51 mg) și 3,4-difluoranilină (40 mg, 0,31 mmoli) în THF (10 mL) și s-a agitat timp de 1 oră. Amestecul de reacție s-a stins cu NH_4Cl (sat., aq., 25 mL) și s-a extras cu EtOAc (50 mL). Stratul organic s-a uscat (Na_2SO_4), s-a filtrat și s-a concentrat. Reziduul s-a supus la cromatografie pe coloană utilizând un gradient de la 10 până la 100% EtOAc în heptan. Frațiile de produs s-au concentrat și reziduul s-a dizolvat în metanol (5 mL), s-a adăugat apă până când produsul a cristalizat. Compusul **68** (15,5 mg) s-a filtrat sub formă de cristale bej și s-a uscat in vid la 50°C . ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,92 - 3,09 (m, 2 H), 3,21 - 3,27 (m, 2 H), 3,49 - 3,59 (m, 1 H), 3,68 (s, 3 H), 5,06 (d, $J=4,4$ Hz, 1 H), 7,34 (br t, $J=6,7$ Hz, 1 H), 7,38 - 7,47 (m, 3 H), 7,82 - 7,90 (m, 1 H), 10,48 (s, 1 H); Metoda D; Rt: 1,76 min. m/z : 372 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ Masa exactă: 371,1; PT: 229,0 $^\circ\text{C}$.

Compusul 69: (3R)-N-(3,4-difluorfenil)-3-[(1R)-1-hidroxietyl]-7-metil-1,1-dioxo-2,3-dihidropirollo[3,4-f]tiazepin-6-carboxamida.



La o soluție de ester metilic de *N*-(*terf*-butoxicarbonil)-L-treonină (10 g, 42,9 mmoli) în CH_2Cl_2 (100 mL) s-a adăugat la 0°C , sub o atmosferă de azot, 2-metoxipropenă (8,22 mL, 85,7 mmoli) acid și camforsulfonic (100 mg, 0,43 mmoli). Soluția rezultată s-a agitat la temperatura camerei timp de 2 ore. Apoi reacția s-a stins cu Et_3N (5 mL) și solvenții organici s-au îndepărtat în vid. Purificarea reziduului prin cromatografie rapidă (silica gel, 0 la 15% EtOAc în heptans) a condus la obținerea de (4S,5R)-2,2,5-trimetiloxazolidin-3,4-dicarboxilat de O3-*terf*-butil O4-metil (10,5 g) ca un ulei incolor. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,25 - 1,54 (m, 18 H), 3,66 - 3,72 (m, 3 H), 3,86 - 3,91 (m, 1 H), 4,06 - 4,13 (m, 1 H) (rotameri).

La o soluție agitată de bromură de metiltrifenilfosfoniu (27,4 g, 76,7 mmoli) în THF (77 mL) la 0°C s-a adăugat KOtBu (8,39 g, 74,8 mmoli) într-o porție. Amestecul rezultat s-a agitat timp de încă o oră la aceeași temperatură înainte de utilizare. La o soluție agitată de (4S,5R)-2,2,5-trimetil-oxazolidin-3,4-dicarboxilat de O3-*terf*-butil O4-metil (10,5 g, 38,42 mmoli) în CH_2Cl_2 (125 mL) s-a adăugat DIBAL-H (1 M în hexan, 77 mL) în picături în decurs 1 oră la -78°C sub o atmosferă de azot. După încă 2 ore la aceeași temperatură, suspensia de ilidă în THF s-a adăugat în picături în decurs de 40 minute. După încă 15 minute, amestecul de reacție s-a încălzit la temperatura camerei, și după încă 3 ore la aceeași temperatură, amestecul de reacție s-a încălzit la 50°C . După încă 14 ore la aceeași temperatură, amestecul de reacție s-a răcit la temperatura camerei, s-a diluat cu H_2O (50 mL), apoi cu HCl apos (aq., 1 M, 150 mL), și straturile s-au separat. Reziduul apos s-a extras cu EtOAc (4 X 100 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu saramură (1 X 250 mL), s-au uscat (Na_2SO_4), s-au filtrat, și s-au concentrat sub presiune redusă. Reziduul rezultat s-a purificat prin cromatografie rapidă (1 la 23% EtOAc în heptan) pe silicagel pentru a se obține (4R,5R)-2,2,5-trimetil-4-vinil-oxazolidin-3-carboxilat de *terf*-butil (4,5 g). ^1H RMN (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 1,28 (d, $J=6,0$ Hz, 3 H), 1,36 - 1,49 (m, 9 H), 1,49 - 1,53 (m, 3 H), 1,57 - 1,63 (m, 3 H), 3,72 (s, 1 H), 3,78 - 3,89 (m, 1 H), 5,08 - 5,29 (m, 2 H), 5,44 - 5,92 (m, 1 H).

(4R,5R)-2,2,5-trimetil-4-vinil-oxazolidin-3-carboxilat de *terf*-butil (4,5 g) s-a dizolvat în eter etilic (150 mL) și s-a adăugat HCl (47 mL, 4 M în dioxan, 186 mmoli). Amestecul de reacție s-a agitat peste noapte la temperatura camerei și s-a concentrat la sec. Reziduul s-a triturat în eter etilic și s-a concentrat la sec. La acest reziduu s-a adăugat o soluție amestecată în prealabil din 4,7 mL H_2O în 47 mL 4 M HCl în dioxan s-a răcit la 0°C utilizând o baie gheață/apă și amestecul rezultat s-a agitat timp de 2 ore fiind lăsat să se încălzească la temperatura camerei. Amestecul s-a diluat apoi cu toluen (50 mL) și s-a concentrat la sec sub presiune redusă. Reziduul s-a azeotropat apoi cu toluen (3 X 50 mL) pentru a se îndepărta toate urmele de apă pentru a se obține clorhidrat de (2R,3R)-3-aminopent-4-en-2-ol (3,35 g). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,09 (d, $J=6,3$

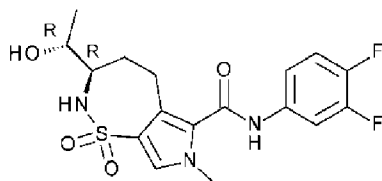
Hz, 3 H), 3,32 - 3,48 (m, 1 H), 3,62 - 3,78 (m, 1 H), 5,22 - 5,50 (m, 2 H), 5,80 (ddd, J=17,3, 10,5, 7,9 Hz, 1 H), 8,16 (s l, 3 H).

3-Brom-4-clorsulfonil-1-metil-pirol-2-carboxilat de metil (2,12 g) s-a dizolvat în DCM (200 mL) și s-au adăugat (2R,3R)-3-aminopent-4-en-2-ol (3,35 g, 32,1 mmoli) și bază Hunig (13,9 mL, 80,4 mmoli). Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. Reacția s-a stins cu NH₄Cl (sat., aq., 40 mL). Straturile s-au separat și organicele s-au uscat (Na₂SO₄), s-au filtrat și s-au concentrat pentru a se obține un reziduu brun care s-a purificat utilizând o coloană cromatografică cu silicagel (acetat de etil în heptan de la 0 la 100 %) pentru a se obține 3-brom-4-[[[(1R)-1-[(1R)-1-hidroxietyl]alil]sulfamoyl]-1-metil-pirol-2-carboxilat de metil (2,60 g) ca o pulbere alb-murdar. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,96 (d, J=6,0 Hz, 3 H), 3,55 - 3,67 (m, 2 H), 3,82 (s, 3 H), 3,86 (s, 3 H), 4,57 - 4,77 (m, 1 H), 4,97 - 5,10 (m, 2 H), 5,71 (ddd, J=17,3, 10,5, 5,7 Hz, 1 H), 7,35 (s l, 1 H), 7,70 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 0,70 min. m/z: 379 (M-H)⁺ Masa exactă: 380,0.

La o soluție de 3-brom-4-[[[(1R)-1-[(1R)-1-hidroxietyl]alil]sulfamoyl]-1-metil-pirol-2-carboxilat de metil (600 mg) în DMA (5 mL) purjat cu azot s-a adăugat bază Hunig (0,3 mL, 1,73 mmoli) și bis(tri-*terț*-butilfosfin)paladiu (0) (0,16 g, 0,31 mmoli). Amestecul de reacție s-a încălzit la microunde timp de 5 minute la 140°C. Amestecul de reacție s-a diluat cu metanol (60 mL) și s-a purificat prin HPLC prep. (Faza staționară: RP XBridge Prep C18 ODB- 5μm, 30x250mm, Faza mobilă: 0,25% NH₄HCO₃ soluție în apă, ACN) pentru a se obține (3R)-3-[(1R)-1-hidroxietyl]-7-metil-1,1-dioxo-2,3-dihidropirol[3,4-*f*]tiazepin-6-carboxilat de metil (160 mg). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,09 (d, J=6,4 Hz, 3 H) 3,73 - 3,87 (m, 6 H) 3,87 - 3,93 (m, 1 H) 4,09 (s l, 1 H) 4,94 (br d, J=4,0 Hz, 1 H) 5,93 (dd, J=12,8, 2,6 Hz, 1 H) 7,17 (dd, J=12,9, 2,8 Hz, 1 H) 7,31 (s l, 1 H) 7,69 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 0,60 min. m/z: 299 (M-H)⁺ Masa exactă: 300,1.

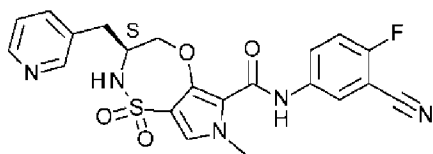
(3R)-3-[(1R)-1-hidroxietyl]-7-metil-1,1-dioxo-2,3-dihidropirol[3,4-*f*]tiazepin-6-carboxilat de metil (160 mg) și 3,4-difluoranilină (76 mg, 0,59 mmoli) s-au dizolvat în THF (5 mL). S-a adăugat bis(trimetilsilil)amidă de litiu (2,4 mL, 1 M în THF, 2,4 mmoli) și amestecul de reacție s-a agitat 60 minute la temperatura camerei. S-a adăugat 3,4-difluoranilină (21 mg, 0,16 mmoli) urmată de bis(trimetilsilil)amidă de litiu (1 mL, 1 M în THF, 1 mmoli). Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 30 minute. S-a adăugat NH₄Cl (sat., aq., 5 mL) și stratul organic s-a separat. Stratul apos s-a extras cu DCM (2 X 5 mL) și straturile organice combinate s-au evaporat la sec. Reziduu s-a purificat utilizând de două ori o coloană cromatografică cu silicagel (acetat de etil în heptan de la 0 la 100 %) și apoi prin HPLC prep. (Hipersil C18 BDS-3μm, 100 x 4,6 mm) Faza mobilă (NH₄HCO₃ 0,2% în apă, ACN) pentru a se obține compusul **69** (68 mg). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,10 (d, J=6,4 Hz, 3 H), 3,71 (s, 3 H), 3,85 - 3,94 (m, 1 H), 4,11 (s l, 1 H), 4,92 (s l, 1 H), 5,81 (dd, J=12,7, 2,5 Hz, 1 H), 6,59 (dd, J=12,5, 2,6 Hz, 1 H), 7,22 (s l, 1 H), 7,39 - 7,47 (m, 2 H), 7,57 (s, 1 H), 7,82 - 7,88 (m, 1 H), 10,74 (s l, 1 H); Metoda B; Rt: 0,79 min. m/z: 396 (M-H)⁺ Masa exactă: 397,1.

Compusul 70: (3R)-N-(3,4-difluorfenil)-3-[(1R)-1-hidroxietyl]-7-metil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirol[3,4-*f*]tiazepin-6-carboxamida.



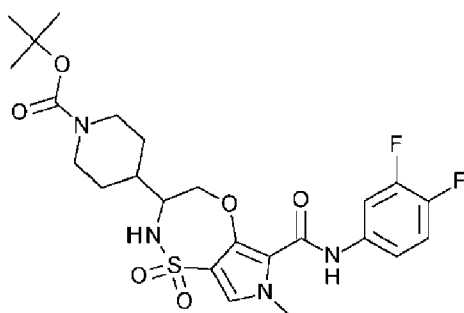
Compusul **69** (32 mg) s-a dizolvat în MeOH (40 mL). S-a adăugat, sub o atmosferă de azot Pd/C (10%) (24 mg, 0,022 mmoli). Amestecul de reacție s-a hidrogenat timp de 60 minute. Amestecul de reacție s-a filtrat peste decalită și filtratul s-a evaporat la sec pentru a se obține un reziduu alb care s-a purificat utilizând o coloană cromatografică cu silicagel (acetat de etil în heptan de la 0 la 100%) pentru a se obține compusul **70** (23 mg) ca o pulbere albă. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,04 (d, J=6,2 Hz, 3 H), 1,44 (q, J=12,1 Hz, 1 H), 1,90 (br dd, J=14,1, 6,6 Hz, 1 H), 2,78 (br t, J=13,2 Hz, 1 H), 3,02 (br dd, J=15,3, 5,4 Hz, 1 H), 3,38 - 3,48 (m, 1 H), 3,63 - 3,73 (m, 4 H), 4,61 (br d, J=3,7 Hz, 1 H), 6,69 (br d, J=8,6 Hz, 1 H), 7,38 - 7,47 (m, 3 H), 7,81 - 7,89 (m, 1 H), 10,48 (s l, 1 H); Metoda B; Rt: 0,79 min. m/z: 398 (M-H)⁺ Masa exactă: 399,1

Compusul 71: (3S)-N-(3-cian-4-fluor-fenil)-7-metil-1,1-dioxo-3-(3-piridilmetil)-3,4-dihidro-2H-pirol[3,4-*b*] [1,4,5]oxatiazepin-6-carboxamida.



Compusul **71** (11,2 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul **38**, utilizând 5-amino-2-fluorbenzonitril în loc de 3,4-difluoranilină. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 2,66 - 2,76 (m, 1 H) 2,88 (dd, $J=14,1$, 4,8 Hz, 1 H) 3,82 (s, 3 H) 3,86 - 3,98 (m, 1 H) 4,03 (dd, $J=12,7$, 9,1 Hz, 1 H) 4,67 (br d, $J=12,3$ Hz, 1 H) 7,37 (dd, $J=7,7$, 4,8 Hz, 1 H) 7,48 - 7,55 (m, 2 H) 7,68 - 7,81 (m, 2 H) 7,99 - 8,04 (m, 1 H) 8,18 (dd, $J=5,7$, 2,6 Hz, 1 H) 8,45 - 8,50 (m, 2 H) 9,55 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 0,85 min. m/z : 456 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ Masa exactă: 455,1.

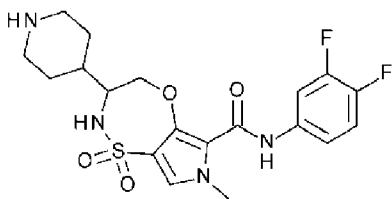
Compusul 72: 4-[6-[(3,4-Difluorfenil)carbamoil]-7-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-3-il]piperidin-1-carboxilat de *tert*-butil.



La o soluție răcită (-78°C) de 4-(1-amino-2-metoxi-2-oxoetil)piperidin-1-carboxilat de *tert*-butil (1 g) în THF (50 mL) s-a adăugat în picături hidrură de litiu și aluminiu (3,56 mL, 1 M în THF, 3,562 mmoli) la -78°C . Amestecul s-a agitat la -78°C timp de 3 ore și amestecul a fost lăsat să crească la temperatura camerei. Amestecul s-a agitat apoi la temperatura camerei timp de 16 ore. S-a adăugat cu atenție sulfat de sodiu decahidrat (1,72 g, 5,34 mmoli) și amestecul s-a agitat la temperatura camerei timp de 10 minute. S-a adăugat Na_2SO_4 și amestecul s-a filtrat. Filtratul s-a concentrat in vid și reziduul s-a purificat prin cromatografie pe coloană utilizând un gradient de la 0 până la 100% MeOH/NH_3 (90/10) în DCM peste 10 volume ale coloanei. Frațiile de produs s-au concentrat in vid pentru a se obține 4-(1-amino-2-hidroxi-etil)piperidin-1-carboxilat de *tert*-butil (513 mg) ca un ulei.

Compusul **72** (127 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul **14**, utilizând 4-(1-amino-2-hidroxi-etil)piperidin-1-carboxilat de *tert*-butil în loc de DL-alaninol și încălzind 6 ore la 110°C în loc de 2 ore la 140°C . ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1,12 - 1,27 (m, 2 H), 1,40 (s, 9 H), 1,71 (br t, $J=12,7$ Hz, 3 H), 2,67 (s, 1, 2 H), 3,47 - 3,55 (m, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 3,90 - 4,05 (m, 2 H), 3,96 - 4,01 (m, 1 H), 4,71 (d, $J=10,9$ Hz, 1 H), 7,35 - 7,45 (m, 1 H), 7,45 - 7,51 (m, 2 H), 7,62 (d, $J=9,7$ Hz, 1 H), 7,85 (ddd, $J=13,2$, 7,4, 2,4 Hz, 1 H), 9,42 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 1,13 min. m/z : 539 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ Masa exactă: 540,2.

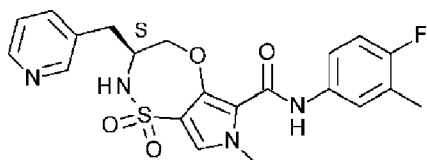
Compusul 73: N-(3,4-difluorfenil)-7-metil-1,1-dioxo-3-(4-piperidil)-3,4-dihidro-2H-pirol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-6-carboxamida.



Compusul **72** (119 mg) s-a suspendat în DCM (5 mL). S-a adăugat TFA (0,25 mL, 3,30 mmoli) și amestecul s-a agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. Amestecul s-a spălat cu soluție sat. de NaHCO_3 . Stratul organic s-a separat, s-a uscat (MgSO_4), s-a filtrat și s-a concentrat in vid. Reziduul s-a purificat prin HPLC prep. (Faza staționară: RP XBridge Prep C18 OBD - 10 μm , 30x150mm, Faza mobilă: 0,25% NH_4HCO_3 soluție în apă, ACN). Frațiile de produs s-au colectat pentru a se obține compusul **73** (21 mg) ca un solid alb. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1,10 - 1,25 (m, 2 H), 1,51 - 1,71 (m, 3 H), 1,75 (s, 1 H), 2,34 - 2,45 (m, 2 H), 2,89 - 2,97 (m, 2 H), 3,39 - 3,49 (m, 1 H), 3,80 - 3,85 (m, 3 H), 3,95 (dd, $J=12,8$, 9,0 Hz, 1 H), 4,72 (dd, $J=12,9$,

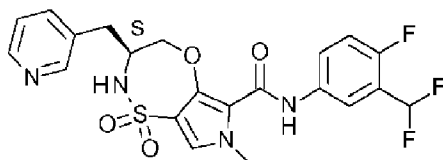
1,9 Hz, 1 H), 7,36 - 7,57 (m, 4 H), 7,86 (ddd, J=13,2, 7,5, 2,5 Hz, 1 H), 9,34 - 9,48 (m, 1 H); Metoda B; Rt: 0,72 min. m/z: 441 (M+H)⁺ Masa exactă: 440,1.

Compusul 74: (3S)-N-(4-fluor-3-metil-fenil)-7-metil-1,1-dioxo-3-(3-piridilmetil)-3,4-dihidro-2H-pirololo[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-6-carboxamida.



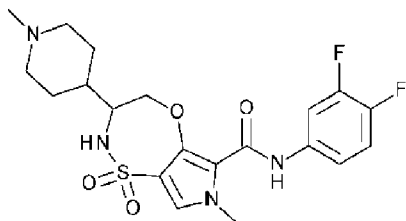
Compusul **74** (29 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul **38**, utilizând 4-fluor-3-metil-anilină în loc de 3,4-difluor-anilină. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,23 (d, J=1,5 Hz, 3 H), 2,66 - 2,75 (m, 1 H), 2,85 - 2,92 (m, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 3,93 (s l, 1 H), 3,99 - 4,11 (m, 1 H), 4,67 (dd, J=12,5, 2,0 Hz, 1 H), 7,10 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,37 (dd, J=7,7, 5,1 Hz, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 7,49 (br d, J=4,6 Hz, 1 H), 7,53 - 7,58 (m, 1 H), 7,70 - 7,80 (m, 2 H), 8,46 (d, J=5,1 Hz, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 9,24 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 0,91 min. m/z: 445 (M+H)⁺ Masa exactă: 444,1.

Compusul 75: (3S)-N-[3-(difluormetil)-4-fluor-fenil]-7-metil-1,1-dioxo-3-(3-piridilmetil)-3,4-dihidro-2H-pirololo[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-6-carboxamida.



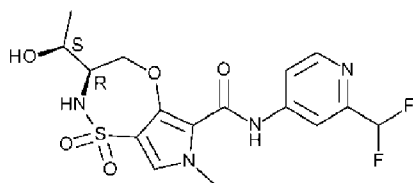
Compusul **75** (5 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul **38**, utilizând 3-(difluormetil)-4-fluor-anilină în loc de 3,4-difluor-anilină. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,65 - 2,76 (m, 1 H), 2,87 (br dd, J=14,3, 4,8 Hz, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 3,93 (s l, 1 H), 4,00 - 4,08 (m, 1 H), 4,65 (dd, J=12,8, 2,2 Hz, 1 H), 7,20 (t, J=48,0 Hz, 1 H), 7,35 - 7,40 (m, 2 H), 7,47 (s, 1 H), 7,70 - 7,83 (m, 3 H), 8,02 (dd, J=6,3, 2,5 Hz, 1 H), 8,46 (dd, J=4,8, 1,5 Hz, 1 H), 8,49 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 9,49 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 0,90 min. m/z: 481 (M+H)⁺ Masa exactă: 480,1.

Compusul 76: N-(3,4-difluorfenil)-7-metil-3-(1-metil-4-piperidil)-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirololo[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-6-carboxamida



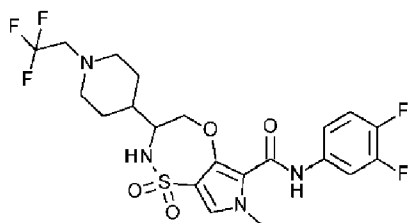
Compusul **73** (109 mg) s-a dizolvat în MeOH (1 mL) și DCE (2 mL). Amestecul s-a răcit pe o baie cu gheață și s-a adăugat formaldehidă (22 μL, 1,09 g/mL, 0,297 mmoli) urmată de cianoborhidru de sodiu (33 mg, 0,50 mmoli). Amestecul s-a agitat la temperatura camerei timp de 16 ore. Solventul s-a evaporat și reziduul s-a partiționat între NaOH (aq., 1M) și Me-TF. Stratul organic s-a separat, s-a uscat (MgSO₄), s-a filtrat și s-a evaporat. Reziduul s-a purificat prin cromatografie pe coloană utilizând un gradient de la 0 până la 100% DCM/NH₃ sol. în MeOH (90/10) în DCM peste 10 volume ale coloanei. Frațiunile de produs s-au concentrat in vid. Produsul s-a cristallizat din apă: MeOH pentru a se obține compusul **76** (51 mg) ca un solid alb. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,24 - 1,47 (m, 3 H), 1,64 - 1,83 (m, 4 H), 2,09 - 2,16 (m, 3 H), 2,71 - 2,84 (m, 2 H), 3,39 - 3,53 (m, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 3,95 (dd, J=12,9, 9,1 Hz, 1 H), 4,73 (dd, J=13,0, 2,0 Hz, 1 H), 7,36 - 7,53 (m, 3 H), 7,58 (d, J=9,7 Hz, 1 H), 7,86 (ddd, J=13,2, 7,4, 2,5 Hz, 1 H), 9,38 - 9,43 (m, 1 H); Metoda B; Rt: 0,75 min. m/z: 455 (M+H)⁺ Masa exactă: 454,1.

Compusul 77: (3R)-N-[2-(difluormetil)-4-piridil]-3-[(1S)-1-hidroxi-etil]-7-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirololo[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-6-carboxamida



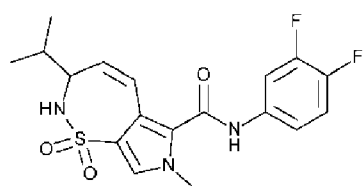
Compusul **77** (72,7 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul **64**, utilizând 2-(difluormetil)piridin-4-amină în loc de 3-(difluormetil)-4-fluor-anilină. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,43 (d, J=6,4 Hz, 3 H), 2,12 (s, 1 H), 3,85 (tdd, J=9,2, 9,2, 4,8, 2,4 Hz, 1 H), 3,96 (s, 3 H), 4,19 (quin, J=6,1 Hz, 1 H), 4,35 (dd, J=13,0, 8,8 Hz, 1 H), 4,90 (dd, J=13,0, 2,4 Hz, 1 H), 5,18 (d, J=9,5 Hz, 1 H), 6,62 (t, J=55,5 Hz, 1 H), 7,10 (s, 1 H), 7,71 - 7,73 (m, 1 H), 7,74 - 7,75 (m, 1 H), 8,53 (d, J=5,5 Hz, 1 H), 9,05 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 0,71 min. m/z: 415 (M-H)⁺ Masa exactă: 416,1.

Compusul 78: N-(3,4-difluorfenil)-7-metil-1,1-dioxo-3-[1-(2,2,2-trifluoretil)-4-piperidil]-3,4-dihidro-2H-pirol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-6-carboxamida



Un flacon pentru microunde s-a încărcat cu compusul **73** (50 mg, 0,11 mmoli), triclormetanesulfonat de 2,2,2-trifluoretil (34 mg, 0,11 mmoli), K₂CO₃ (19 mg, 0,14 mmoli) în acetonă (1 mL). Flaconul s-a capsulat și amestecul s-a agitat la 60°C timp de 16 ore. Amestecul s-a concentrat și reziduul s-a purificat prin cromatografie pe coloană utilizând un gradient de la 0 până la 100% EtOAc în heptan peste 10 volume ale coloanei. Fracțiile de produs s-au concentrat in vid. Produsul s-a triturat în DIPE, s-a filtrat și s-a uscat sub vid pentru a da compusul **78** (38 mg) ca un solid alb. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,28 - 1,44 (m, 2 H), 1,44 - 1,54 (m, 1 H), 1,64 - 1,76 (m, 2 H), 2,20 - 2,36 (m, 2 H), 2,89 - 2,98 (m, 2 H), 3,05 - 3,20 (m, 2 H), 3,42 - 3,56 (m, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 3,92 - 4,04 (m, 1 H), 4,68 - 4,76 (m, 1 H), 7,36 - 7,51 (m, 3 H), 7,59 (d, J=9,8 Hz, 1 H), 7,86 (ddd, J=13,2, 7,5, 2,5 Hz, 1 H), 9,38 - 9,43 (m, 1 H); Metoda D; Rt: 2,06 min. m/z: 521 (M+H)⁺ Masa exactă: 522,1.

Compusul 79: N-(3,4-difluorfenil)-3-izopropil-7-metil-1,1-dioxo-2,3-dihidro-pirol[3,4-f]tiazepin-6-carboxamida



3-Brom-4-clorsulfonil-1-metil-pirol-2-carboxilat de metil (2 g, 6,32 mmoli) s-a dizolvat în DCM (100 mL). La acesta s-a adăugat bază Hunig (4,36 mL, 25,3 mmoli). La acesta s-a adăugat 4-metil-1-penten-3-amină (1,71 g, 12,6 mmoli) în DCM (100 mL). Amestecul rezultat s-a agitat peste noapte și s-a concentrat in vid și reziduul s-a purificat utilizând o coloană cromatografică cu silicagel (gradient eluție: EtOAc:heptan 0:100 la 100:0) pentru a se obține 3-brom-4-(1-izopropilalilsulfamoil)-1-metil-pirol-2-carboxilat de metil (1,88 g) ca o pulbere bej care s-a utilizat ca atare. Metoda B; Rt: 0,98 min. m/z: 379 (M+H)⁺ Masa exactă: 378,0.

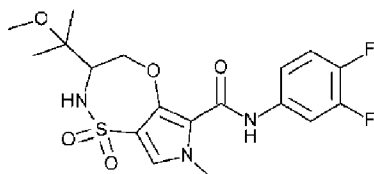
3-Brom-4-(1-izopropilalilsulfamoil)-1-metil-pirol-2-carboxilat de metil (1,70 g, 4,48 mmoli) și TEA (0,62 mL, 0,73 g/mL, 4,48 mmoli) în DMF (10 mL) s-au agitat și purjat cu azot timp de 5 minute. Apoi s-a adăugat bis(tri-terț-butilfosfin)paladiu (0) (458 mg, 0,90 mmoli) și agitarea și purjarea s-au continuat timp de încă alte 5 minute. Amestecul s-a încălzit sub iradiere la microunde la 100°C timp de 75 minute. Amestecul de reacție s-a răcit la temperatura camerei și filtrat printr-un strat de dicalită și s-a clătit cu 150 mL de EtOAc. Apoi filtratul s-a concentrat in vid și s-a purificat utilizând o coloană cromatografică cu silicagel (gradient eluție: EtOAc:heptan 0:100 la 100:0) pentru a se obține un amestec de 2 izomeri. Acest amestec s-a purificat prin HPLC

preparativă (Faza staționară: RP XBridge Prep C18 OBD-10 μ m, 30x150mm, Faza mobilă: 0,25% NH₄HCO₃ soluție în apă, ACN) pentru a se obține 3-izopropil-7-metil-1,1-dioxo-2,3-dihidropirol[3,4-f]tiazepin-6-carboxilat de metil (203 mg). Metoda B; Rt: 0,88 min. m/z: 299 (M+H)⁺ Masa exactă: 298,1.

- 5 Un amestec de 3-izopropil-7-metil-1,1-dioxo-2,3-dihidropirol[3,4-f]tiazepin-6-carboxilat de metil (101 mg, 0,34 mmoli) și 3,4-difluoranilină (49 mg, 0,37 mmoli) în THF (5 mL) s-a tratat cu LiHMDS (0,64 mL, 1,06 M în THF, 0,68 mmoli) și acesta s-a agitat timp de 2 ore la temperatura camerei. Amestecul rezultat s-a stins cu NH₄Cl (aq. sat., 5 mL). Apoi s-a adăugat saramură (5 mL) și straturile s-au separat. Stratul apos s-a extras utilizând EtOAc (2 X 10 mL).
- 10 Extractele combinate s-au concentrat in vid și produsul brut obținut s-a purificat utilizând o coloană cromatografică cu silicagel (gradient eluție: EtOAc:heptan 0:100 la 100:0). Frațiile dorite s-au concentrat in vid și reziduul obținut s-a purificat prin HPLC prep. (Faza staționară: RP XBridge Prep C18 OBD-10 μ m, 30x150mm, Faza mobilă: 0,25% NH₄HCO₃ soluție în apă, ACN) pentru a se obține compusul **79** ca un solid alb strălucitor (60,3 mg). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,47 - 1,51 (m, 3 H) 1,51 - 1,56 (m, 3 H) 3,20 - 3,24 (m, 1 H) 3,20 - 3,24 (m, 2 H) 4,30 (s, 2 H) 4,53 - 4,63 (m, 1 H) 6,21 (dd, J=12,32, 2,86 Hz, 1 H) 6,49 (d, J=10,56 Hz, 1 H) 7,15 (dd, J=12,32, 2,64 Hz, 1 H) 7,76 - 7,89 (m, 2 H) 7,95 - 8,05 (m, 1 H) 8,43 (ddd, J=12,87, 7,37, 2,64 Hz, 1 H) 10,23 (s, 1, 1 H); Metoda D; Rt: 1,90 min. m/z: 396 (M+H)⁺ Masa exactă: 395,1. Acest amestec racemic s-a separat în enantiomerii săi prin SFC preparativă (Faza staționară: Chiralpak
- 20 Diacel AD 20 x 250 mm, Faza mobilă: CO₂, EtOH + 0,4 iPrNH₂) pentru a se obține compusul **79a** și **79b**. Metoda E; Rt: **79a**: 1,22 min, **79b**: 2,09 min.

Compusul 80: N-(3,4-difluorfenil)-3-(1-metoxi-1-metil-etil)-7-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-6-carboxamida

25



- 4-Clorsulfonil-3-fluor-1-metil-pirol-2-carboxilat de etil (250 mg, 0,89 mmoli), acid 2-amino-3-metoxi-3-metilbutanoic (131 mg, 0,89 mmoli) și bază Hunig (0,46 mL, 0,75 g/mL, 2,68 mmoli) s-au dizolvat în DCM (5 mL) și s-au agitat peste noapte la temperatura camerei. Amestecul de reacție s-a încărcat direct pe un cartuș de silicagel și s-a aplicat un gradient de la heptan la EtOAc:EtOH:AcOH 3:1:0,02 la pentru a se obține acid 2-[(5-etoxicarbonil-4-fluor-1-metil-pirol-3-il)sulfonilamino]-3-metoxi-3-metil-butanoic (143 mg).

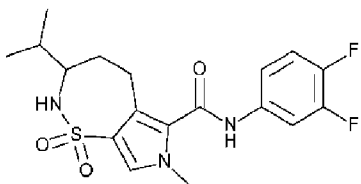
- Acid 2-[(5-etoxicarbonil-4-fluor-1-metil-pirol-3-il)sulfonilamino]-3-metoxi-3-metil-butanoic (143 mg, 0,38 mmoli) și 3,4-difluoranilină (38 μ L, 1,29 g/mL, 0,38 mmoli) s-au dizolvat în THF (5 mL). S-a adăugat bis(trimetilsilil)amidă de litiu (1,88 mL, 1 M în THF, 1,88 mmoli) și amestecul de reacție s-a agitat peste noapte la temperatura camerei. S-a adăugat NH₄Cl (sat., aq., 5 mL) și stratul organic s-a îndepărtat. Stratul apos s-a extras cu DCM (2 X 5 mL) și straturile organice combinate s-au evaporat la sec. Reziduul s-a purificat pe silice utilizând un gradient de 3:1:0,02 heptan la EtOAc:EtOH:AcOH pentru a se obține acid 2-[[5-[(3,4-difluorfenil)-carbamoil]-4-fluor-1-metil-pirol-3-il]sulfonilamino]-3-metoxi-3-metilbutanoic (123 mg).

- Acid 2-[[5-[(3,4-difluorfenil)carbamoil]-4-fluor-1-metil-pirol-3-il]sulfonilamino]-3-metoxi-3-metil-butanoic (123 mg, 0,27 mmoli) s-a dizolvat în THF (10 mL) și s-a adăugat în picături LAH (0,27 mL, 1 M în THF, 0,27 mmoli). Amestecul de reacție s-a agitat peste noapte la temperatura camerei. S-a adăugat LAH (0,27 mL, 1 M în THF, 0,27 mmoli) și agitare s-a continuat timp de 24 ore. Amestecul de reacție s-a stins cu sulfat de sodiu decahidrat (128 mg, 0,4 mmoli) urmat de adăugarea de Na₂SO₄. După filtrare și evaporare s-a obținut un reziduu uleios care s-a purificat pe silice utilizând un gradient de heptan la EtOAc:EtOH 3:1 pentru a se obține N-(3,4-difluorfenil)-3-fluor-4-[[1-(hidroximetil)-2-metoxi-2-metil-propil]-sulfamoil]-1-metil-pirol-2-carboxamida (17 mg).

- 50 N-(3,4-difluorfenil)-3-fluor-4-[[1-(hidroximetil)-2-metoxi-2-metilpropil]sulfamoil]-1-metil-pirol-2-carboxamidă (17 mg, 0,038 mmoli) și fluorură de cesiu (23 mg, 0,15 mmoli) s-au distribuit în DMF (5 mL) și s-au încălzit la 100°C timp de 4 ore. Amestecul de reacție s-a purificat direct prin HPLC prep. (Faza staționară: RP XBridge Prep C18 OBD-10 μ m, 30x150mm, Faza mobilă: 0,25% NH₄HCO₃ soluție în apă, ACN) pentru a se obține compusul **80** (6,3 mg) ca o pulbere albă. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,31 - 1,43 (m, 6 H), 3,19 (s, 3 H), 3,85 (s, 1 H), 3,95 (s, 3 H), 4,04 (dd, J=12,8, 8,8 Hz, 1 H), 4,82 - 4,93 (m, 2 H), 7,05 (s, 1 H), 7,08 - 7,14 (m,

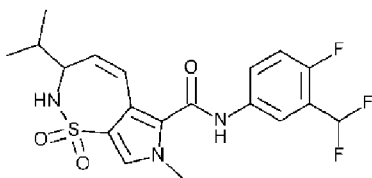
2 H), 7,62 - 7,69 (m, 1 H), 8,81 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 1,04 min. m/z: 428 (M-H)⁻ Masa exactă: 429,1.

Compusul 81: *N*-(3,4-difluorfenil)-3-izopropil-7-metil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirol[3,4-f]tiazepin-6-carboxamida



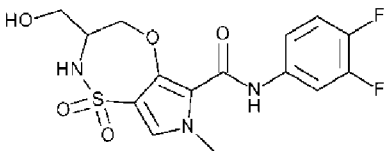
Un balon de hidrogenare s-a clătit rapid cu azot și apoi s-a încărcat cu Pd/C (10%) (10 mg, 0,0094 mmoli). La acesta s-a adăugat, sub azot, compusul **79** (50 mg, 0,13 mmoli) în MeOH (30 mL). Suspensia rezultată s-a agitat apoi sub o atmosferă de hidrogen la temperatura camerei timp de 90 minute. Apoi amestecul s-a filtrat peste un strat de dicalită sub un flux constant de azot și acest strat s-a clătit cu MeOH (50 mL). Filtratul s-a concentrat in vid și reziduul obținut s-a purificat utilizând o coloană cromatografică cu silicagel (gradient eluție: EtOAc:heptan 0:100 la 100:0). Fracțiunile dorite s-au concentrat in vid și s-a uscat într-o etuvă cu vid la 55°C pentru a se obține compusul **81** (36 mg) ca o pulbere albă strălucitoare. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,88 (d, *J*=3,74 Hz, 3 H) 0,90 (d, *J*=3,52 Hz, 3 H) 1,31 - 1,48 (m, 1 H) 1,68 (dq, *J*=12,90, 6,56 Hz, 1 H) 1,79 - 1,95 (m, 1 H) 2,72 - 2,86 (m, 1 H) 2,94 - 3,07 (m, 1 H) 3,18 - 3,29 (m, 1 H) 3,68 (s, 3 H) 6,90 (d, *J*=10,12 Hz, 1 H) 7,35 - 7,49 (m, 3 H) 7,78 - 7,92 (m, 1 H) 10,48 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 1,03 min. m/z: 396 (M-H)⁻ Masa exactă: 397,1.

Compusul 82: *N*-[3-(difluormetil)-4-fluor-fenil]-3-izopropil-7-metil-1,1-dioxo-2,3-dihidropirol[3,4-f]tiazepin-6-carboxamida



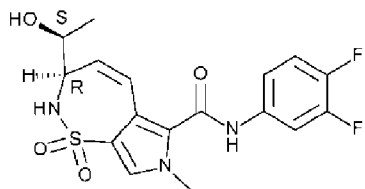
Compusul **82** (70,9 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul **79**, utilizând 3-(difluormetil)-4-fluor-anilină în loc de 3,4-difluoranilină. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,95 (d, *J*=6,82 Hz, 3 H) 0,98 (d, *J*=6,60 Hz, 3 H) 1,85 - 2,01 (m, 1 H) 3,72 (s, 3 H) 3,91 - 3,98 (m, 1 H) 5,70 (dd, *J*=12,43, 2,75 Hz, 1 H) 6,57 (dd, *J*=12,43, 2,75 Hz, 1 H) 7,06 - 7,43 (m, 3 H) 7,58 (s, 1 H) 7,78 - 7,87 (m, 1 H) 8,06 (dd, *J*=6,27, 2,53 Hz, 1 H) 10,75 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 1,02 min. m/z: 426 (M-H)⁻ Masa exactă: 427,1.

Compusul 83: *N*-(3,4-difluorfenil)-3-(hidroximetil)-7-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-6-carboxamida



Compusul **83** (216 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul **14**, utilizând 2-amino-1,3-propandiol în loc de DL-alaninol. Inchiderea de inel s-a obținut după încălzirea peste noapte la 100°C în DMF și compusul **83** s-a purificat pe silice utilizând un gradient de la heptan la EtOAc:EtOH 3:1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,35 - 3,42 (m, 1 H), 3,56 (dt, *J*=10,8, 5,2 Hz, 1 H), 3,63 - 3,73 (m, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 3,94 (dd, *J*=12,8, 8,8 Hz, 1 H), 4,74 (dd, *J*=12,7, 1,9 Hz, 1 H), 5,10 (dd, *J*=6,5, 5,0 Hz, 1 H), 7,36 - 7,50 (m, 3 H), 7,61 (d, *J*=9,7 Hz, 1 H), 7,87 (ddd, *J*=13,2, 7,5, 2,6 Hz, 1 H), 9,44 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 0,81 min. m/z: 386 (M-H)⁻ Masa exactă: 387,1.

Compusul 84: (3R)-*N*-(3,4-difluorfenil)-3-[(1S)-1-hidroxietil]-7-metil-1,1-dioxo-2,3-dihidropirol[3,4-f]tiazepin-6-carboxamida

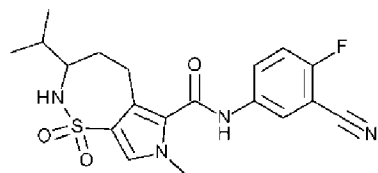


3-Brom-4-clorsulfonil-1-metil-pirol-2-carboxilat de metil (10,8 g, 34,1 mmoli) s-a dizolvat în ACN (200 mL) și s-au adăugat clorhidrat de (2S,3R)-3-aminopent-4-en-2-ol (4,99 g, 36,2 mmoli) și bază Hunig (14,7 mL, 0,75 g/mL, 85,3 mmoli). Amestecul de reacție s-a agitat peste noapte la temperatura camerei. Amestecul de reacție s-a concentrat și reziduul s-a purificat utilizând o coloană cromatografică cu silicagel (EtOAc în heptan de la 0 la 100 %) pentru a se obține 3-brom-4-[(1R)-1-[(1S)-1-hidroxietyl]alil]sulfamoil]-1-metil-pirol-2-carboxilat de metil (11,4 g) ca o pulbere alb-murdar. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,99 (d, J=6,4 Hz, 3 H), 3,41 - 3,50 (m, 1 H), 3,53 - 3,63 (m, 1 H), 3,81 (s, 3 H), 3,85 (s, 3 H), 4,62 (br d, J=5,1 Hz, 1 H), 4,91 - 4,95 (m, 1 H), 4,97 (d, J=0,7 Hz, 1 H), 5,63 - 5,74 (m, 1 H), 7,33 (s l, 1 H), 7,69 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 0,68 min. m/z: 379 (M-H)⁺ Masa exactă: 380,0.

La o soluție de 3-brom-4-[(1R)-1-[(1S)-1-hidroxietyl]alil]sulfamoil]-1-metil-pirol-2-carboxilat de metil (1,10 g, 2,89 mmoli) în DMF (5 mL) purjată cu azot s-a adăugat bază Hunig (0,55 mL, 0,75 g/mL, 3,17 mmoli) și bis(tri-terț-butilfosfin)paladiu (0) (147 mg, 0,29 mmoli). Amestecul de reacție s-a încălzit la microunde timp de 10 minute la 130°C. Amestecul de reacție s-a purificat prin HPLC preparativă (Faza staționară: RP XBridge Prep C18 OBD-10μm, 50x150mm, Faza mobilă: 0,25% NH₄HCO₃ soluție în apă, ACN) pentru a se obține (3R)-3-[(1S)-1-hidroxietyl]-7-metil-1,1-dioxo-2,3-dihidropirol[3,4-f]tiazepin-6-carboxilat de metil (380 mg). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,19 (d, J=6,2 Hz, 3 H), 3,62 - 3,72 (m, 1 H), 3,76 - 3,88 (m, 7 H), 4,98 (br d, J=3,7 Hz, 1 H), 6,07 (dd, J=12,9, 2,8 Hz, 1 H), 7,12 (dd, J=12,8, 2,6 Hz, 1 H), 7,49 (s l, 1 H), 7,69 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 0,59 min. m/z: 299 (M-H)⁺ Masa exactă: 300,1 și metil 3-acetil-7-metil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirol[3,4-f]tiazepin-6-carboxilate. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 1,46 - 1,59 (m, 1 H), 2,12 - 2,20 (m, 1 H), 2,22 (s, 3 H), 2,77 - 2,87 (m, 1 H), 3,58 (br dd, J=15,7, 7,7 Hz, 1 H), 3,80 (s, 3 H), 3,79 (s, 3 H), 4,19 (br t, J=9,5 Hz, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,68 (br d, J=9,3 Hz, 1 H); Metoda B; Rt: 0,67 min. m/z: 299 (M-H)⁺ Masa exactă: 300,1

(3R)-3-[(1S)-1-hidroxietyl]-7-metil-1,1-dioxo-2,3-dihidropirol[3,4-f]tiazepin-6-carboxilat de metil (95 mg, 0,32 mmoli) și 3,4-difluoranilină (53 mg, 0,41 mmoli) s-au dizolvat în THF (5 mL). S-a adăugat bis(trimetilsilil)amidă de litu (2 mL, 1 M în THF, 2 mmoli) și amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei. Reacția s-a stins după 1 oră cu NH₄Cl (sat., aq., 5 mL) și stratul organic s-a separat. Stratul apos s-a extras cu DCM (2 X 4 mL) și straturile organice combinate s-au uscat (Na₂SO₄) și s-au evaporat la sec. Reziduul s-a purificat prin HPLC preparativă (Faza staționară: RP XBridge Prep C18 OBD-10μm, 50x150mm, Faza mobilă: 0,25% NH₄HCO₃ soluție în apă, ACN). Produsul obținut s-a purificat utilizând o coloană cromatografică cu silicagel (EtOAc în heptan de la 0 la 100 %) pentru a se obține compusul **84** (62 mg). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,20 (d, J=6,2 Hz, 3 H), 3,60 - 3,77 (m, 4 H), 3,77 - 3,87 (m, 1 H), 4,97 (br d, J=5,7 Hz, 1 H), 5,96 (dd, J=12,5, 2,6 Hz, 1 H), 6,54 (dd, J=12,5, 2,6 Hz, 1 H), 7,35 - 7,52 (m, 3 H), 7,57 (s, 1 H), 7,81 - 7,89 (m, 1 H), 10,73 (s l, 1 H); Metoda B; Rt: 0,78 min. m/z: 396 (M-H)⁺ Masa exactă: 397,1.

Compusul 85: *N*-(3-cian-4-fluor-fenil)-3-izopropil-7-metil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirol[3,4-f]tiazepin-6-carboxamida



3-Brom-1-metil-pirol-2-carboxilat de metil (2,44 g, 11,1 mmoli), *N*-(1-izopropilalil)carbamit de terț-butil (2,65 g, 13,3 mmoli) și TEA (3 mL, 0,73 g/mL, 22,2 mmoli) în DMF (5 mL) s-au agitat și s-au purjat cu azot timp de 5 minute. Apoi s-a adăugat bis(tri-terț-butilfosfin)paladiu (0) (1,13 g, 2,22 mmoli) și agitarea și purjarea s-a continuat timp de încă 5 minute. Amestecul s-a încălzit sub iradiere la microunde la 100°C timp de 60 minute. Amestecul de reacție s-a răcit la temperatura camerei și s-a filtrat printr-un strat de dicalită și s-a clătit cu EtOAc (150 mL). Apoi filtratul s-a concentrat in vid și s-a purificat utilizând o coloană cromatografică cu silicagel (gradient eluție: EtOAc:heptan 0:100 la 100:0) pentru a se obține 3-

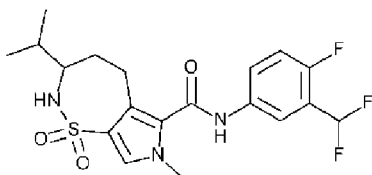
[(E)-3-(terț-butoxicarbonilamino)-4-metil-pent-1-enil]-1-metil-pirol-2-carboxilat de metil (3,31 g) ca un ulei. Metoda B; Rt: 1,18 min. m/z: 335 (M-H)⁺ Masa exactă: 336,2.

Un balon de hidrogenare s-a clătit rapid cu azot și apoi s-a încărcat cu Pd/C (10%) (733 mg, 0,69 mmoli). La acesta s-a adăugat sub azot 3-[(E)-3-(terț-butoxicarbonilamino)-4-metil-pent-1-enil]-1-metil-pirol-2-carboxilat de metil (2,20 g, 6,54 mmoli) în MeOH (35 mL). Suspensia rezultată s-a agitat apoi sub o atmosferă de hidrogen la temperatura camerei timp de 90 minute. Apoi amestecul s-a filtrat peste un strat de dicalită sub un flux constant de azot și acest strat s-a clătit cu MeOH (150 mL). Filtratul s-a concentrat în vid și reziduul obținut s-a purificat utilizând o coloană cromatografică cu silicagel (gradient eluție: EtOAc:heptan 0:100 la 100:0). Frațiile dorite s-au concentrat în vid pentru a se obține 3-[3-(terț-butoxicarbonilamino)-4-metil-pentil]-1-metil-pirol-2-carboxilat de metil (2,16 g) ca o pulbere albă strălucitoare.

3-[3-(terț-butoxicarbonilamino)-4-metil-pentil]-1-metil-pirol-2-carboxilat de metil (250 mg, 0,74 mmoli) în DCM (10 mL) s-a tratat la 0°C cu acid clorsulfonic (246 μL, 1,75 g/mL, 3,69 mmoli) în DCM (5 mL). Apoi aceasta s-a lăsat să ajungă la temperatura camerei și s-a agitat timp de încă o altă oră. Amestecul s-a adăugat în picături în gheață-apă (20 mL) și acesta s-a extras cu 2-MetF (2 X 20 mL). Extractele combinate s-au uscat pe Na₂SO₄, s-au filtrat și s-au concentrat în vid pentru a se obține 3-izopropil-7-metil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirol[3,4-f]tiazepin-6-carboxilat de metil (80mg).

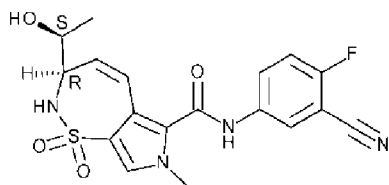
3-Izopropil-7-metil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirol[3,4-f]tiazepin-6-carboxilat de metil (80 mg, 0,27 mmoli) și 5-amino-2-fluor-benzonitril (36 mg, 0,27 mmoli) în THF anhidru (5 mL) s-a tratat cu bis(trimetilsilil)amidă de litiu (1,3 mL, 1 M în THF, 1,3 mmoli) și acesta s-a agitat timp de 2 ore la temperatura camerei. Amestecul rezultat s-a stins cu NH₄Cl (aq. sat., 5 mL). Apoi s-a adăugat saramură (5 mL) și straturile s-au separat. Stratul apos s-a extras utilizând EtOAc (2 X 20 mL). Extractele combinate s-au concentrat în vid și produsul brut obținut s-a purificat utilizând o coloană cromatografică cu silicagel (gradient eluție: EtOAc:heptan 0:100 la 100:0). Frațiile dorite s-au concentrat în vid și reziduul obținut s-a purificat prin HPLC preparativă (Faza staționară: RP XBridge Prep C18 OBD-10μm, 30x150mm, Faza mobilă: 0,25% NH₄HCO₃ soluție în apă, ACN) pentru a se obține compusul 85 (17 mg) as a bright white solid. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,88 (d, J=3,30 Hz, 3 H) 0,90 (d, J=3,08 Hz, 3 H) 1,32 - 1,47 (m, 1 H) 1,69 (dq, J=12,96, 6,54 Hz, 1 H) 1,79 - 1,93 (m, 1 H) 2,72 - 2,85 (m, 1 H) 2,98 - 3,11 (m, 1 H) 3,19 - 3,28 (m, 1 H) 3,69 (s, 3 H) 6,91 (d, J=10,34 Hz, 1 H) 7,44 (s, 1 H) 7,54 (t, J=9,13 Hz, 1 H) 7,95 (ddd, J=9,24, 4,84, 2,64 Hz, 1 H) 8,18 (dd, J=5,83, 2,75 Hz, 1 H) 10,59 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 0,97 min. m/z: 403 (M-H)⁺ Masa exactă: 404,1.

Compusul 86: N-[3-(difluormetil)-4-fluor-fenil]-3-izopropil-7-metil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirol[3,4-f]tiazepin-6-carboxamida



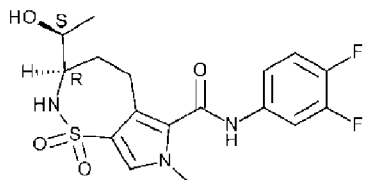
Compusul 86 (17 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul 81, utilizând compusul 82 în loc de compusul 79. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,88 (d, J=3,30 Hz, 3 H) 0,90 (d, J=3,30 Hz, 3 H) 1,32 - 1,46 (m, 1 H) 1,69 (dq, J=13,04, 6,73 Hz, 1 H) 1,79 - 1,95 (m, 1 H) 2,71 - 2,88 (m, 1 H) 2,95 - 3,11 (m, 1 H) 3,19 - 3,28 (m, 1 H) 3,69 (s, 3 H) 6,89 (d, J=10,34 Hz, 1 H) 7,22 (t, J=54,36 Hz, 1 H) 7,36 (t, J=9,46 Hz, 1 H) 7,42 (s, 1 H) 7,76 - 7,85 (m, 1 H) 8,02 - 8,08 (m, 1 H) 10,49 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 1,02 min. m/z: 428 (M-H)⁺ Masa exactă: 429,1.

Compusul 87: (3R)-N-(3-cian-4-fluor-fenil)-3-[(1S)-1-hidroxietyl]-7-metil-1,1-dioxo-2,3-dihidropirol[3,4-f]tiazepin-6-carboxamida



Compusul **87** (55 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul **84**, utilizând 5-amino-2-fluor-benzonitril în loc de 3,4-difluoranilină. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,20 (d, J=6,2 Hz, 3 H), 3,60 - 3,77 (m, 4 H), 3,77 - 3,87 (m, 1 H), 4,97 (d, J=5,7 Hz, 1 H), 5,97 (dd, J=12,5, 2,6 Hz, 1 H), 6,57 (dd, J=12,5, 2,4 Hz, 1 H), 7,40 (br d, J=9,5 Hz, 1 H), 7,55 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,98 (ddd, J=9,2, 4,8, 2,8 Hz, 1 H), 8,20 (dd, J=5,7, 2,6 Hz, 1 H), 10,85 (s 1, 1 H); Metoda B; Rt: 0,74 min. m/z: 403 (M-H)⁺ Masa exactă: 404,1.

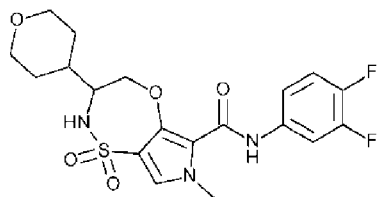
Compusul 88: (3R)-N-(3,4-difluorfenil)-3-[(1S)-1-hidroxietyl]-7-metil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirol[3,4-f]tiazepin-6-carboxamida



(3R)-3-[(1S)-1-hidroxietyl]-7-metil-1,1-dioxo-2,3-dihidropirol[3,4-f]-tiazepin-6-carboxilat de metil (200 mg, 0,67 mmoli) s-a dizolvat în MeOH (30 mL). S-a adăugat sub o atmosferă de azot Pd/C (10%) (71 mg, 0,067 mmoli). Amestecul de reacție s-a așezat sub o atmosferă de hidrogen timp de 60 minute. Amestecul de reacție s-a filtrat peste decaliță și solidele s-au spălat cu metanol (4 x 100 mL) și THF (4 x 100 mL). Filtratul s-a evaporat la sec pentru a se obține (3R)-3-[(1S)-1-hidroxietyl]-7-metil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirol[3,4-f]tiazepin-6-carboxilat de metil (180 mg) ca o pulbere albă. Metoda B; Rt: 0,59 min. m/z: 301 (M-H)⁺ Masa exactă: 302,1.

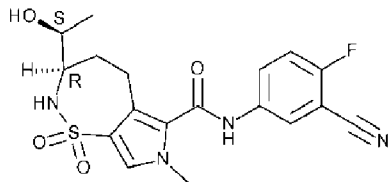
(3R)-3-[(1S)-1-hidroxietyl]-7-metil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirol[3,4-f]tiazepin-6-carboxilat de metil (90 mg, 0,24 mmoli) și 3,4-difluoranilină (40 mg, 0,31 mmoli) s-au dizolvat în THF (5 mL). S-a adăugat bis(trimetilsilil)-amidă de litiu (1,6 mL, 1 M în THF, 1,6 mmoli) și amestecul de reacție s-a agitat timp de 1 oră la temperatura camerei. Reacția s-a stins cu NH₄Cl (sat., aq., 5 mL) și stratul organic s-a separat. Stratul apos s-a extras cu DCM (2 X 4 mL) și straturile organice combinate s-au uscat (Na₂SO₄) și s-au evaporat la sec. Reziduul s-a purificat prin HPLC preparativă (Faza staționară: RP XBridge Prep C18 OBD-10μm, 50x150mm, Faza mobilă: 0,25% NH₄HCO₃ soluție în apă, ACN). Produsul obținut s-a purificat utilizând o coloană cromatografică cu silicagel (acetat de etil în heptan de la 0 la 100 %) pentru a se obține compusul **88** (35 mg). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,13 (d, J=6,2 Hz, 3 H), 1,20 - 1,35 (m, 1 H), 2,18 (br dd, J=14,3, 6,8 Hz, 1 H), 2,67 - 2,80 (m, 1 H), 3,02 (br dd, J=14,9, 6,5 Hz, 1 H), 3,14 - 3,27 (m, 1 H), 3,43 - 3,51 (m, 1 H), 3,68 (s, 3 H), 4,67 (d, J=5,9 Hz, 1 H), 6,89 (d, J=10,1 Hz, 1 H), 7,38 - 7,46 (m, 3 H), 7,81 - 7,89 (m, 1 H), 10,47 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 0,78 min. m/z: 398 (M-H)⁺ Masa exactă: 399,1.

Compusul 89: N-(3,4-difluorfenil)-7-metil-1,1-dioxo-3-tetrahidropiran-4-il-3,4-dihidro-2H-pirol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-6-carboxamida



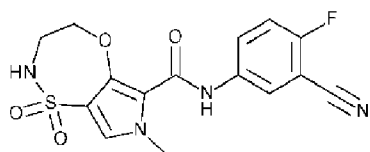
Compusul **89** (320 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul **14**, utilizând clorhidrat de 2-amino-2-(oxan-4-il)etan-1-ol în loc de DL-alaninol. Închiderea de inel s-a obținut după încălzirea 90 minute la 110°C în DMF și compusul **83** s-a purificat pe silice utilizând un gradient de la heptan la EtOAc. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,24 - 1,44 (m, 2 H), 1,60 - 1,79 (m, 3 H), 3,20 - 3,29 (m, 2 H), 3,42 - 3,51 (m, 1 H), 3,81 - 4,04 (m, 6 H), 4,72 (d, J=12,5 Hz, 1 H), 7,36 - 7,50 (m, 3 H), 7,62 (d, J=9,6 Hz, 1 H), 7,86 (ddd, J=13,2, 7,5, 2,5 Hz, 1 H), 9,42 (s, 1 H); Metoda D; Rt: 1,80 min. m/z: 440 (M-H)⁺ Masa exactă: 441,1. Acest amestec racemic s-a separat în enantiomerii **89a** (101 mg) și **89b** (75 mg) prin SFC preparativă (Faza staționară: Chiralpak Diacel AD 20 x 250 mm, Faza mobilă: CO₂, EtOH + 0,4 iPrNH₂). Metoda J; Rt: **89a**: 1,39 min, **89b**: 2,96 min.

Compusul 90: (3R)-N-(3-cian-4-fluor-fenil)-3-[(1S)-1-hidroxietyl]-7-metil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirol[3,4-f]tiazepin-6-carboxamida



Compusul **90** (38 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul **88**, utilizând 5-amino-2-fluor-benzonitril în loc de 3,4-difluoranilină. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,13 (d, J=6,2 Hz, 3 H), 1,20 - 1,35 (m, 1 H), 2,19 (br dd, J=14,2, 6,9 Hz, 1 H), 2,71 - 2,81 (m, 1 H), 3,05 (br dd, J=15,0, 6,4 Hz, 1 H), 3,16 - 3,27 (m, 1 H), 3,47 (sxt, J=6,4 Hz, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 4,67 (d, J=5,7 Hz, 1 H), 6,90 (d, J=10,1 Hz, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 7,54 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,96 (ddd, J=9,1, 4,8, 2,8 Hz, 1 H), 8,19 (dd, J=5,7, 2,6 Hz, 1 H), 10,59 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 0,73 min. m/z: 405 (M-H)⁺ Masa exactă: 406,1.

Compusul 91: N-(3-cian-4-fluor-fenil)-7-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-6-carboxamida



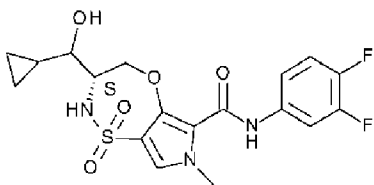
3-Hidroxi-1-metil-pirol-2-carboxilat de etil (200 mg, 1,0 mmoli) s-a dizolvat în THF (8 mL) sub azot și s-a adăugat la temperatura camerei NaH (60% dispersie în ulei mineral) (64 mg, 1,61 mmoli) și s-a agitat timp de 10 minute înainte de a se adăuga metansulfonat de 2-(terț-butoxicarbonilamino)etil (361 mg, 1,51 mmoli). Soluția s-a încălzit peste noapte la 80°C. Soluția s-a stins cu apă cu gheață s-a diluat cu EtOAc, s-a extras de două ori cu EtOAc, și organicele combinate s-au uscat cu MgSO₄, s-au filtrat, și s-au concentrat în vid. Reziduul s-a purificat pe silice utilizând un gradient eluție (heptan/EtOAc from 100/0 la 50/50) pentru a se obține 3-[2-(terț-butoxicarbonilamino)etoxi]-1-metil-pirol-2-carboxilat de etil (238 mg) ca un ulei.

3-[2-(Terț-butoxicarbonilamino)etoxi]-1-metil-pirol-2-carboxilat de etil (235 mg, 0,68 mmoli) s-a dizolvat în DCM (4 mL) și s-a adăugat la 0°C, sub atmosferă inertă, acid clorsulfonic (0,090 mL, 1,75 g/mL, 1,354 mmoli) și s-a agitat timp de 2 ore. Soluția s-a concentrat în vid pentru a da acid 4-(2-aminoetoxi)-5-etoxicarbonil-1-metil-pirol-3-sulfonic (197 mg).

Acid 4-(2-aminoetoxi)-5-etoxicarbonil-1-metil-pirol-3-sulfonic (197 mg, 0,6 mmoli) s-a dizolvat în DCM (4 mL) și s-a adăugat SOCl₂ (0,218 mL, 1,64 g/mL, 2,999 mmoli) și soluția s-a încălzit timp de 2 ore la 70°C. Soluția s-a coevaporat cu toluen până la sec. Reziduul s-a redizolvat în MeOH și s-a stins cu NaHCO₃ (aq. sat.). Sărurile în exces s-au filtrat și reziduul s-a concentrat în vid. Apoi produsul brut s-a purificat în continuare pe silice utilizând un gradient de DCM/MeOH de la 100/0 la 90/10 pentru a da 7-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-6-carboxilat de etil (85 mg) ca un solid galben. ¹H RMN (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 1,36 (t, J=7,2 Hz, 3 H) 3,62 - 3,70 (m, 2 H) 3,83 (s, 3 H) 4,28 - 4,36 (m, 4 H) 4,87 (s, 1 H) 7,03 (s, 1 H).

7-Metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-6-carboxilate etil (67 mg, 0,22 mmoli) s-a dizolvat în THF (4 mL) și s-a adăugat 5-amino-2-fluor-benzonitril (33 mg, 0,24 mmoli) urmat de bis(trimetilsilil)-amidă de litiu (0,87 mL, 1 M în THF, 0,87 mmoli) la temperatura camerei sub o atmosferă inertă și s-au agitat timp de 2 ore. Soluția s-a stins cu NH₄Cl (sat., aq.) și organicele s-au îndepărtat în vid, s-a diluat cu DCM, s-a separat, s-a uscat cu Na₂SO₄, s-a filtrat, și s-a concentrat în vid. Produsul brut s-a purificat apoi prin HPLC preparativă pentru a da compusul **91** (15 mg). ¹H RMN (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 3,77 - 3,83 (m, 2 H), 3,97 (s, 3 H), 4,43 - 4,47 (m, 2 H), 4,72 (t, J=6,9 Hz, 1 H), 7,11 (s, 1 H), 7,18 - 7,22 (m, 1 H), 7,72 (ddd, J=9,1, 4,5, 2,8 Hz, 1 H), 7,96 (dd, J=5,4, 2,8 Hz, 1 H), 8,86 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 0,82 min. m/z: 363 (M-H)⁺ Masa exactă: 364,1.

Compusul 92: (3S)-3-[ciclopropil(hidroxi)metil]-N-(3,4-difluorfenil)-7-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-6-carboxamida



La o soluție răcită de (S)-(-)-3-boc-2,2-dimetiloxazolidin-4-carboxaldehidă în THF anhidru (20 mL) la -78°C s-a adăugat bromură de ciclopropilmagneziu (4,83 mL, 1M în THF, 4,83 mmoli). Amestecul de reacție s-a încălzit lent la temperatura camerei și s-a agitat timp de 4 ore. Amestecul de reacție s-a stins cu apă (20 ml) și apoi s-a adăugat EtOAc (10 ml) pentru a se efectua extracția produsului (puțin NaCl s-a adăugat pentru a se extrage tot THF-ul din stratul de apă). Stratul apos s-a extras încă o dată cu EtOAc. Straturile organice combinate s-au uscat pe Na₂SO₄, s-au filtrat și s-au evaporat la sec și uleiul brut s-a purificat pe silice (de la 0% la 40% EtOAc în heptan). Toate fracțiile pure s-au colectat și s-au evaporat la pentru a se obține (4S)-4-[ciclopropil(hidroxi)metil]-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxilat de terț-butil (679 mg) ca un ulei galben limpede. ¹H RMN (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 0,20 - 0,65 (m, 4 H), 0,75 - 0,99 (m, 1 H), 1,38 - 1,78 (m, 15 H), 2,98 - 3,57 (m, 2 H), 3,87 - 4,35 (m, 3 H).

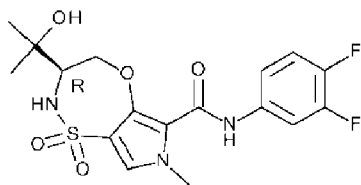
HCl (2,35 mL, 4 M în dioxan, 9,41 mmoli) s-a adăugat la o soluție de (4S)-4-[ciclopropil(hidroxi)metil]-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxilat de terț-butil (679 mg, 2,35 mmoli) în 1,4-dioxan (10 mL). Amestecul de reacție s-a agitat la rt timp de 150 minute. Amestecul de reacție s-a concentrat sub presiune redusă pentru a se obține clorhidrat de (2S)-2-amino-1-ciclopropil-propan-1,3-diol (308 mg) care s-a utilizat ca atare.

4-Clorsulfonil-3-fluor-1-metil-pirol-2-carboxilat de etil (667 mg, 2,47 mmoli) s-a adăugat la o soluție de clorhidrat de (2S)-2-amino-1-ciclopropil-propan-1,3-diol (308,26 mg, 2,35 mmoli) și bază Hunig (2,56 mL, 0,75 g/mL, 14,8 mmoli) în DCM (15 mL) la temperatura camerei sub atmosferă de azot. Amestecul de reacție s-a agitat peste noapte la temperatura camerei. O parte din DCM s-a concentrat și amestecul de reacție s-a purificat direct pe silice (heptan/ acetat de etil 100/0 la 0/100) pentru a se obține 4-[[[(1S)-2-ciclopropil-2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]sulfamoil]-3-fluor-1-metil-pirol-2-carboxilat de etil (756 mg). Metoda B; Rt: 0,66 min. m/z: 363 (M-H)⁺ Masa exactă: 364,1.

Bis(trimetilsilil)amidă de litu (5,5 mL, 1 M în THF, 5,5 mmoli) s-a adăugat în picături la o soluție de 4-[[[(1S)-2-ciclopropil-2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]sulfamoil]-3-fluor-1-metil-pirol-2-carboxilat de etil (400 mg, 1,1 mmoli) și 3,4-difluoranilină (0,13 mL, 1,29 g/mL, 1,32 mmoli) în THF (15 mL). Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 30 min. Amestecul de reacție s-a stins prin adăugarea de apă și s-a diluat în acetat de etil. Stratul apos s-a extras de două ori cu acetat de etil. Straturile organice combinate s-au uscat pe Na₂SO₄, s-au filtrat și s-au concentrat sub presiune redusă. Reziduul s-a purificat pe silice (heptan/ acetat de etil 100/0 la 0/100) pentru a se obține 4-[[[(1S)-2-ciclopropil-2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]sulfamoil]-N-(3,4-difluorfenil)-3-fluor-1-metil-pirol-2-carboxamida (250 mg).

Fluorură de cesiu (272 mg, 1,79 mmoli) s-a adăugat la o soluție de 4-[[[(1S)-2-ciclopropil-2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]sulfamoil]-N-(3,4-difluorfenil)-3-fluor-1-metil-pirol-2-carboxamidă (200 mg, 0,45 mmoli) în DMF (5 mL). Amestecul de reacție s-a agitat timp de 7 ore la 110°C. Amestecul de reacție s-a concentrat și s-a purificat pe silice (heptan/acetat de etil 100/0 la 0/100). Produsul obținut s-a purificat prin SFC preparativă (Faza staționară: Chiralpak Diacel AD 20 x 250 mm, Faza mobilă: CO₂, EtOH-iPrOH (50-50) + 0,4% iPrNH₂) pentru a se obține compusul **92a** (34 mg); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,25 - 0,50 (m, 4 H), 0,98 - 1,10 (m, 1 H), 3,03 - 3,14 (m, 1 H), 3,56 - 3,67 (m, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 4,00 (dd, J=12,8, 9,2 Hz, 1 H), 4,91 (dd, J=12,8, 1,8 Hz, 1 H), 5,00 (d, J=5,7 Hz, 1 H), 7,35 - 7,50 (m, 3 H), 7,60 (d, J=9,9 Hz, 1 H), 7,87 (ddd, J=13,3, 7,5, 2,5 Hz, 1 H), 9,43 (s, 1 H); Metoda D; Rt: 1,78 min. m/z: 426 (M-H)⁺ Masa exactă: 427,1, și **92b** (11 mg); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,17 - 0,47 (m, 4 H), 0,95 - 1,08 (m, 1 H), 3,04 - 3,18 (m, 1 H), 3,82 (s, 4 H), 3,93 - 4,10 (m, 1 H), 4,74 (dd, J=12,7, 1,4 Hz, 1 H), 5,00 (d, J=5,1 Hz, 1 H), 7,34 - 7,49 (m, 4 H), 7,86 (ddd, J=13,2, 7,5, 2,4 Hz, 1 H), 9,35 - 9,48 (m, 1 H); Metoda D; Rt: 1,77 min. m/z: 426 (M-H)⁺ Masa exactă: 427,1 fiind cei 2 epimeri ai compusului **92**. Metoda P; Rt: **92a**: 1,88 min, **92b**: 2,27 min.

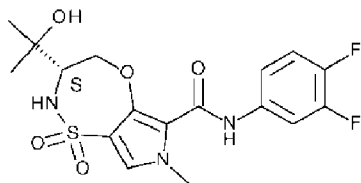
Compusul 93: (3R)-N-(3,4-difluorfenil)-3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-7-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-6-carboxamida



Bromură de metilmagneziu (12,7 mL, 3 M, 38,2 mmoli) s-a adăugat la o soluție de (R)-2,2-dimetiloxazolidin-3,4-dicarboxilat de 3-terț-butil 4-metil (3 g, 1,08 g/mL, 11,6 mmoli) în THF (100 mL) la -20°C sub o atmosferă de azot. Amestecul de reacție s-a agitat la 0°C timp de 4h și apoi amestecul de reacție s-a stins cu NH₄Cl (sat., aq.) și s-a diluat în EtOAc. Cele două straturi s-au separat și stratul apos s-a extras cu EtOAc (de două ori). Straturile organice combinate s-au uscat pe Na₂SO₄, s-au filtrat și s-au concentrat sub presiune redusă. Reziduul s-a purificat pe silice (heptan/EtOAc 100/0 la 70/30 pentru a se obține (4R)-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxilat de terț-butil (2,11 g) ca un ulei galben.

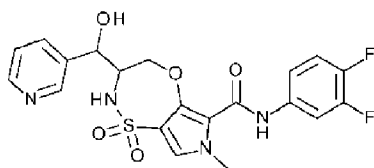
Compusul **93** (188 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul **92**, utilizând (4R)-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxilat de terț-butil în loc de (4S)-4-[ciclopropil(hidroxi)metil]-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxilat de terț-butil. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,13 (d, J=6,2 Hz, 3 H), 1,20 - 1,35 (m, 1 H), 2,19 (br dd, J=14,2, 6,9 Hz, 1 H), 2,71 - 2,81 (m, 1 H), 3,05 (br dd, J=15,0, 6,4 Hz, 1 H), 3,16 - 3,27 (m, 1 H), 3,47 (sxt, J=6,4 Hz, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 4,67 (d, J=5,7 Hz, 1 H), 6,90 (d, J=10,1 Hz, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 7,54 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,96 (ddd, J=9,1, 4,8, 2,8 Hz, 1 H), 8,19 (dd, J=5,7, 2,6 Hz, 1 H), 10,59 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 0,73 min. m/z: 405 (M-H)⁺ Masa exactă: 406,1.

Compusul 94: (3S)-N-(3,4-difluorfenil)-3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-7-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirololo[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-6-carboxamida



Compusul **94** (300 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul **93**, utilizând (S)-(-)-3-terț-butoxicarbonil-4-metoxycarbonil-2,2-dimetil-1,3-oxazolidină în loc de (R)-2,2-dimetiloxazolidin-3,4-dicarboxilat de 3-terț-butil 4-metil. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,06 (s, 3 H), 1,25 (s, 3 H), 3,55 (t, J=9,4 Hz, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 3,92 (dd, J=12,5, 9,0 Hz, 1 H), 4,85 (s, 1 H), 4,96 (d, J=11,4 Hz, 1 H), 7,33 - 7,54 (m, 4 H), 7,87 (ddd, J=13,2, 7,5, 2,4 Hz, 1 H), 9,43 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 0,88 min. m/z: 414 (M-H)⁺ Masa exactă: 415,1. PT: 234,1°C.

Compusul 95: N-(3,4-difluorfenil)-3-[hidroxi(3-piridil)metil]-7-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirololo[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-6-carboxamida



La o soluție de KOH (2,48 g, 44,2 mmoli) în EtOH (100 mL) s-a adăugat, la 0°C, 3-piridincarboxaldehidă (4,66 mL, 1,14 g/mL, 48,6 mmoli) și izocianoacetat de etil (4,85 mL, 1,03 g/mL, 44,2 mmoli). Amestecul de reacție s-a agitat timp de 3 ore și apoi s-a concentrat pentru a se obține un ulei. Acesta s-a redizolvat în HCl (37% în H₂O, 50 mL) și s-a încălzit timp de 2 ore la 60°C. Precipitatul format s-a filtrat pentru a da acid 2-amino-3-hidroxi-3-(3-piridil)propanoic (8,3 g).

Intr-un balon de 250 mL s-a dizolvat acid 2-amino-3-hidroxi-3-(3-piridil)propanoic (8,3 g, 32,5 mmoli) în MeOH anhidru (50 mL) și s-a răcit până la 5°C. S-a adăugat, în picături, SOCl₂ (11,8 mL, 1,64 g/mL, 163 mmoli) și după adăugare reacția s-a încălzit la reflux timp de 3 ore. Amestecul de reacție s-a concentrat la sec și s-a partiționat între DCM și NaHCO₃ (sat., aq.). Stratul organic s-a uscat pe MgSO₄ și s-a evaporat la sec pentru a se obține 2-amino-3-hidroxi-3-(3-piridil)propanoat de metil (8,76 g) ca un ulei galben.

2-Amino-3-hidroxi-3-(3-piridil)propanoat de metil (8,76 g, 32,5 mmoli), BOC-anhidridă (7,32 g, 32,5 mmoli) și Et₃N (22,6 mL, 0,73 g/mL, 163 mmoli) s-au dizolvat în THF (150 mL) și s-au agitat 3 ore la temperatura camerei. Volatilele s-au îndepărtat sub presiune redusă și reziduul s-a separat între apă și 2-MetF. Stratul organic s-a îndepărtat și s-a concentrat sub presiune redusă.

- 5 Reziduul s-a purificat pe silice utilizând un gradient de heptan la EtOAc:EtOH 3:1 pentru a se obține 2-(terț-butoxicarbonilamino)-3-hidroxi-3-(3-piridil)propanoat de metil (3,3 g). Metoda B; Rt: 0,65 min. m/z: 295 (M-H)⁻ Masa exactă: 296,1.

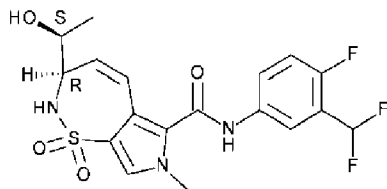
- 10 2-(Terț-butoxicarbonilamino)-3-hidroxi-3-(3-piridil)propanoat de metil (3,3 g, 11,1 mmoli) s-a distribuit în dioxan (100 mL). LAH (12 mL, 1 M în THF, 12 mmoli) s-a adăugat și amestecul de reacție s-a agitat peste noapte la 80°C. Amestecul de reacție s-a stins cu sulfat de sodiu decahidrat (550 mg, 1,7 mmoli) și apoi s-a uscat cu MgSO₄. Solidele s-au filtrat și filtratul s-a evaporat la sec. Reziduul s-a purificat pe silice utilizând un gradient de heptan la EtOAc:EtOH 3:1 pentru a se obține *N*-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)-2-(3-piridil)etil]-carbammat de terț-butil (763 mg) ca o pulbere albă.

- 15 *N*-[2-Hidroxi-1-(hidroximetil)-2-(3-piridil)etil]carbammat de terț-butil (350 mg, 1,3 mmoli) s-a dizolvat în DCM (10 mL). S-a adăugat TFA (300 μL, 1,49 g/mL, 3,91 mmoli) și amestecul de reacție s-a agitat peste noapte. S-a adăugat TFA (300 μL, 1,49 g/mL, 3,91 mmoli) și amestecul de reacție s-a agitat timp de 2 zile la 40°C. S-a adăugat bază Hunig (2,25 mL, 0,75 g/mL, 13,04 mmoli) și acest amestec de reacție s-a utilizat ca atare în sintezele următoare.

- 20 Compusul **95** (15,2 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul **63**, utilizând amestecul de reacție descris anterior în loc de (1*S*,2*S*)-(+)-2-amino-1-fenil-1,3-propandiol. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,80 (s, 3 H), 3,91 - 3,97 (m, 1 H), 3,97 - 4,06 (m, 1 H), 4,82 (d, *J*=11,7 Hz, 1 H), 4,99 (d, *J*=3,3 Hz, 1 H), 5,91 (s l, 1 H), 7,36 - 7,50 (m, 4 H), 7,53 (s l, 1 H), 7,78 (dt, *J*=7,7, 1,8 Hz, 1 H), 7,82 - 7,90 (m, 1 H), 8,48 (dd, *J*=4,8, 1,5 Hz, 1 H), 8,59 (d, *J*=1,8 Hz, 1 H), 9,49 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 0,84 min. m/z: 463 (M-H)⁻ Masa exactă: 464,1.

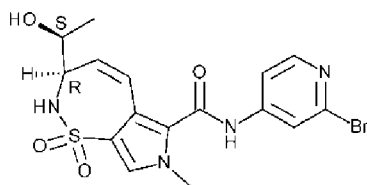
Compusul 96: (3*R*)-*N*-[3-(difluormetil)-4-fluor-fenil]-3-[(1*S*)-1-hidroxietil]-7-metil-1,1-dioxo-2,3-dihidropirol[3,4-*f*]tiazepin-6-carboxamida

30

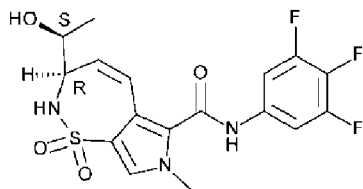


- 35 Compusul **96** (177 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul **84**, utilizând 3-(difluormetil)-4-fluor-anilină în loc de 3,4-difluoranilină. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,20 (d, *J*=6,2 Hz, 3 H), 3,64 - 3,76 (m, 4 H), 3,76 - 3,88 (m, 1 H), 4,96 (d, *J*=5,9 Hz, 1 H), 5,96 (dd, *J*=12,5, 2,9 Hz, 1 H), 6,56 (dd, *J*=12,5, 2,6 Hz, 1 H), 7,23 (t, *J*=54,4 Hz, 1 H), 7,32 - 7,44 (m, 2 H), 7,57 (s, 1 H), 7,80 - 7,85 (m, 1 H), 8,07 (dd, *J*=6,4, 2,4 Hz, 1 H), 10,75 (s l, 1 H); Metoda B; Rt: 0,81 min. m/z: 428 (M-H)⁻ Masa exactă: 429,1. PT: 182,3°C.

- 40 **Compusul 97: (3*R*)-*N*-(2-brom-4-piridil)-3-[(1*S*)-1-hidroxietil]-7-metil-1,1-dioxo-2,3-dihidropirol[3,4-*f*]tiazepin-6-carboxamida**

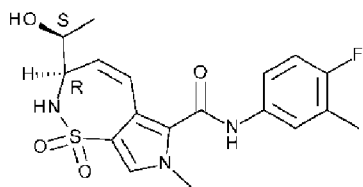


- 45 Compusul **97** (134 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul **84**, utilizând 4-amino-2-bromopiridină în loc de 3,4-difluoranilină. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,21 (d, *J*=6,2 Hz, 3 H), 3,64 - 3,91 (m, 5 H), 4,98 (d, *J*=5,7 Hz, 1 H), 5,99 (dd, *J*=12,5, 2,9 Hz, 1 H), 6,56 (dd, *J*=12,5, 2,6 Hz, 1 H), 7,42 (d, *J*=10,3 Hz, 1 H), 7,59 - 7,67 (m, 2 H), 7,97 (d, *J*=1,8 Hz, 1 H), 8,29 (d, *J*=5,7 Hz, 1 H), 11,04 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 0,69 min. m/z: 439 (M-H)⁻ Masa exactă: 440,0.

Compusul 98: (3R)-3-[(1S)-1-hidroxi-etil]-7-metil-1,1-dioxo-N-(3,4,5-trifluorfenil)-2,3-dihidropirol[3,4-f]tiazepin-6-carboxamida

5 Compusul **98** (146 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul **84**, utilizând 3,4,5-trifluorfenilă în loc de 3,4-difluorfenilă. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,21 (d, J=6,2 Hz, 3 H), 3,54 - 3,74 (m, 4 H), 3,76 - 3,90 (m, 1 H), 4,98 (d, J=5,7 Hz, 1 H), 5,98 (dd, J=12,5, 2,6 Hz, 1 H), 6,54 (dd, J=12,5, 2,4 Hz, 1 H), 7,40 (br d, J=10,1 Hz, 1 H), 7,54 - 7,66 (m, 3 H), 10,85 (s l, 1 H); Metoda B; Rt: 0,86 min. m/z: 414 (M-H)⁺ Masa exactă: 415,1. PT: 244,0°C.

10

Compusul 99: (3R)-N-(4-fluor-3-metil-fenil)-3-[(1S)-1-hidroxi-etil]-7-metil-1,1-dioxo-2,3-dihidropirol[3,4-f]tiazepin-6-carboxamida

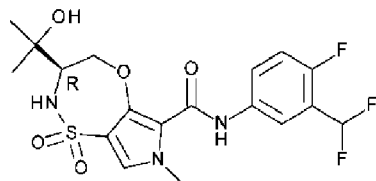
15

 Compusul **99** (134 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul **84**, utilizând 4-fluor-3-metilfenilă în loc de 3,4-difluorfenilă. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,20 (d, J=6,2 Hz, 3 H), 2,23 (d, J=1,5 Hz, 3 H), 3,64 - 3,76 (m, 4 H), 3,76 - 3,88 (m, 1 H), 4,96 (br d, J=5,5 Hz, 1 H), 5,94 (dd, J=12,5, 2,6 Hz, 1 H), 6,53 (dd, J=12,5, 2,6 Hz, 1 H), 7,12 (t, J=9,2 Hz, 1 H), 7,37 (br d, J=8,1 Hz, 1 H), 7,48 - 7,53 (m, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 7,63 (dd, J=6,9, 2,3 Hz, 1 H), 10,49 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 0,80 min. m/z: 392 (M-H)⁺ Masa exactă: 393,1.

20

Compusul 100: (3R)-N-[3-(difluormetil)-4-fluor-fenil]-3-(1-hidroxi-1-metiletil)-7-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-6-carboxamida

25

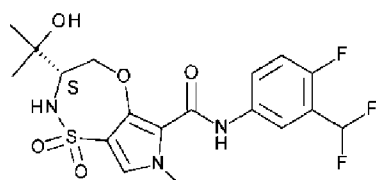


 Compusul **100** (216 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul **93**, utilizând 3-(difluormetil)-4-fluor-anilină în loc de 3,4-difluorfenilă. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,06 (s, 3 H), 1,25 (s, 3 H), 3,55 (br t, J=9,5 Hz, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 3,94 (dd, J=12,5, 8,8 Hz, 1 H), 4,86 (s, 1 H), 4,95 (d, J=11,4 Hz, 1 H), 7,06 - 7,37 (m, 2 H), 7,47 - 7,53 (m, 2 H), 7,77 - 7,85 (m, 1 H), 8,04 (dd, J=6,3, 2,5 Hz, 1 H), 9,47 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 0,90 min. m/z: 446 (M-H)⁺ Masa exactă: 447,1.

30

Compusul 101: (3S)-N-[3-(difluormetil)-4-fluor-fenil]-3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-7-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-6-carboxamida

35

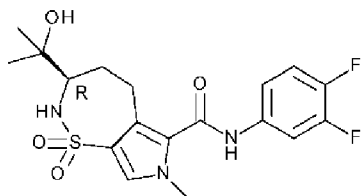


 Compusul **101** (132,8 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul **94**, utilizând 3-(difluormetil)-4-fluor-anilină în loc de 3,4-difluorfenilă. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,06 (s, 3 H), 1,25 (s, 3 H), 3,55 (t, J=9,4 Hz, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 3,93 (dd, J=12,5, 9,0 Hz, 1 H), 4,86 (s, 1 H), 4,95 (d, J=11,4 Hz, 1 H), 7,05 - 7,39 (m, 2 H), 7,45 - 7,55 (m, 2

40

H), 7,77 - 7,85 (m, 1 H), 8,04 (dd, J=6,3, 2,5 Hz, 1 H), 9,47 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 0,89 min. m/z: 446 (M-H)⁻ Masa exactă: 447,1. PT: 214,4°C.

Compusul 102: (3R)-N-(3,4-difluorfenil)-3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-7-metil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirol[3,4-f]tiazepin-6-carboxamida



O soluție de (2R)-2-(benziloxycarbonilamino)hex-5-inoat de terț-butil (5,03 g, 15,8 mmoli) și izocianoacetat de etil (5,10 g, 42,8 mmoli) în dioxan (15 mL) s-a adăugat în picături la 90°C în decurs de 45 minute la o soluție de izocianoacetat de etil (1,50 g, 12,6 mmoli) în dioxan (20 mL) în care s-a suspendat carbonat de argint (947 mg, 3,44 mmoli). Amestecul de reacție s-a încălzit și s-au agitat în continuare la această temperatură în decurs de 3 ore. Amestecul de reacție s-a filtrat cât timp a fost încă fierbinte și s-a concentrat. Reziduul s-a supus la cromatografie pe coloană cu silice utilizând un gradient de la 10 până la 100% EtOAc în heptan rezultând în 3-[(3R)-3-(benziloxycarbonilamino)-4-terț-butoxi-4-oxo-butil]-1H-pirol-2-carboxilat de etil (1,98 g) ca un ulei limpede.

TFA (5,3 mL, 1,49 g/mL, 69 mmoli) s-a adăugat la 3-[(3R)-3-(benziloxycarbonilamino)-4-terț-butoxi-4-oxo-butil]-1H-pirol-2-carboxilat de etil (1,98 g, 4,6 mmoli) în DCM (50 mL) și s-a agitat timp de 3 ore. Amestecul de reacție s-a concentrat și redizolvat în DMF (50 mL). S-au adăugat MeI (6,24 mL, 2,28 g/mL, 100 mmoli) și Cs₂CO₃ (13 g, 40 mmoli) și amestecul de reacție s-a agitat peste noapte. Amestecul de reacție s-a filtrat și s-a încărcat direct pe un cartuș de silice. S-a aplicat un gradient de la 0 până la 100% EtOAc în heptan pentru a se obține 3-[(3R)-3-(benziloxycarbonilamino)-4-metoxi-4-oxo-butil]-1-metil-pirol-2-carboxilat de etil (1,70 g). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,26 (t, J=7,2 Hz, 3 H), 1,76 - 1,87 (m, 1 H), 1,87 - 2,00 (m, 1 H), 2,67 - 2,78 (m, 2 H), 3,62 (s, 3 H), 3,78 (s, 3 H), 3,94 - 4,06 (m, 1 H), 4,19 (q, J=7,0 Hz, 2 H), 5,05 (s, 2 H), 5,93 (d, J=2,4 Hz, 1 H), 6,96 (d, J=2,4 Hz, 1 H), 7,27 - 7,42 (m, 5 H), 7,77 (d, J=7,7 Hz, 1 H); Metoda D; Rt: 2,07 min. m/z: 401 (M-H)⁻ Masa exactă: 402,2.

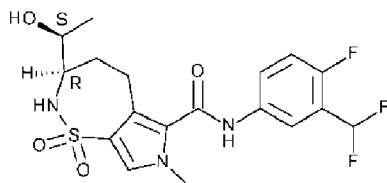
Acid clorsulfonic (112 mg, 0,96 mmoli) s-a adăugat la o soluție de 3-[(3R)-3-(benziloxycarbonilamino)-4-metoxi-4-oxo-butil]-1-metil-pirol-2-carboxilat de etil (193 mg, 0,48 mmoli) în DCM (20 mL) și s-a agitat timp de 1 oră. S-a adăugat clorură de tionil (285 mg, 2,4 mmoli) și amestecul de reacție s-a agitat și s-a refluxat 2 ore și apoi s-a răcit într-o baie cu gheață și s-a stins cu metanol (1mL). Amestecul s-a turnat în NaHCO₃ (aq. sat., 100mL). Amestecul s-a extras cu DCM (2 X 50mL) și straturile organice combinate s-au uscat pe sulfat de magneziu, s-a filtrat și s-a concentrat. Reziduul s-a purificat prin cromatografie pe coloană utilizând un gradient de la 0 până la 100% EtOAc în heptan pentru a se obține (3R)-7-metil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirol[3,4-f]tiazepin-3,6-dicarboxilat de O6-etil O3-metil (58,8 mg) ca o pulbere albă. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,29 (t, J=7,0 Hz, 3 H), 1,61 - 1,74 (m, 1 H), 2,16 - 2,26 (m, 1 H), 2,81 (br dd, J=14,1, 12,1 Hz, 1 H), 3,62 - 3,72 (m, 4 H), 3,80 (s, 3 H), 4,22 - 4,30 (m, 3 H), 7,56 (s, 1 H), 7,74 (d, J=9,9 Hz, 1 H); Metoda D; Rt: 1,60 min. m/z: 329 (M-H)⁻ Masa exactă: 330,1.

Clorură de magneziu (0,12 mL, 3 M, 0,35 mmoli) s-a adăugat la (3R)-7-metil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirol[3,4-f]tiazepin-3,6-dicarboxilat de O6-etil O3-metil (58,8 mg, 0,168 mmoli) în THF (10 mL) la -78°C. Amestecul de reacție a fost lăsat imediat să ajungă la temperatura camerei. O altă cantitate egală clorură de magneziu (0,12 mL, 3 M, 0,35 mmoli) s-a adăugat la -78°C și amestecul de reacție a fost lăsat să ajungă la temperatura camerei. S-a adăugat clorură de magneziu (0,04 mL, 3 M, 0,12 mmoli) la 20°C și amestecul de reacție s-a agitat timp de 15 minute. Amestecul de reacție s-a stins cu HCl (aq., 1M, 30mL) s-a diluat cu saramură (50mL) și s-a extras cu EtOAc (3 X 50 mL). Straturile organice combinate s-au uscat pe MgSO₄, s-au filtrat și s-au concentrat. Reziduul s-a supus la o cromatografie pe coloană cu silicagel utilizând un gradient de la 0 până la 100% EtOAc în heptan pentru a se obține (3R)-3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-7-metil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirol[3,4-f]tiazepin-6-carboxilat de etil (26 mg) ca un ulei limpede. Metoda D; Rt: 1,46 min. m/z: 329 (M-H)⁻ Masa exactă: 330,1.

Bis(trimetilsilil)amidă de litiu (0,32 mL, 1 M în THF, 0,32 mmoli) s-a adăugat la o soluție de (3R)-3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-7-metil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirol[3,4-f]tiazepin-6-carboxilat de etil (26 mg, 0,0787 mmoli) și 3,4-difluoranilină (21 mg, 0,16 mmoli) în

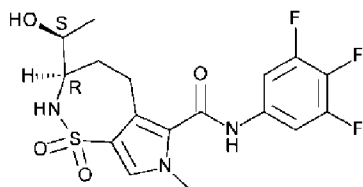
THF (2 mL) și s-a agitat timp de 30 minute. S-a mai adăugat încă de 3 această cantitate de 3,4-difluoranilină (21 mg, 0,16 mmoli) și bis(trimetilsilil)-amidă de litiu (0,32 mL, 1 M în THF, 0,32 mmoli) și amestecul de reacție s-a agitat timp de 1 oră. Amestecul de reacție s-a stins cu soluție de NH₄Cl (aq. sat., 10 mL), s-a diluat cu saramură (10 mL) și s-a extras cu EtOAc (50 mL). Stratul organic s-a uscat pe MgSO₄, s-a filtrat și s-a concentrat. Reziduul s-a supus la o cromatografie pe coloană cu silicagel utilizând un gradient de la 0 până la 100% EtOAc în heptan. Frațiile de produs s-au concentrat și reziduul s-a supus la o cromatografie pe coloană cu silicagel utilizând un gradient de la 5 până la 30% iPrOH în heptan pentru a se obține compusul 102 (12 mg) ca o rășină bej. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,20 - 1,31 (m, 6 H), 1,47 - 1,59 (m, 1 H), 1,70 (s, 1 H), 2,09 - 2,18 (m, 1 H), 2,89 - 2,99 (m, 1 H), 3,17 (td, J=7,7, 5,5 Hz, 1 H), 3,39 - 3,51 (m, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 4,67 (d, J=10,3 Hz, 1 H), 7,09 - 7,18 (m, 2 H), 7,19 - 7,25 (m, 1 H), 7,70 (ddd, J=12,0, 7,2, 2,4 Hz, 1 H), 8,20 (s, 1 H); Metoda D; Rt: 1,58 min. m/z: 412 (M-H)⁺ Masa exactă: 413,1; PT: 218,2°C.

15 **Compusul 103: (3R)-N-[3-(difluormetil)-4-fluor-fenil]-3-[(1S)-1-hidroxietyl]-7-metil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirol[3,4-f]tiazepin-6-carboxamida**



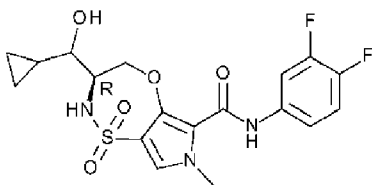
20 Compusul **96** (109 mg, 0,25 mmoli) s-a dizolvat în MeOH (30 mL). S-a adăugat sub o atmosferă de azot Pd/C (10%) (27 mg, 0,025 mmoli). Amestecul de reacție s-a hidrogenat timp de 60 minute. Amestecul de reacție s-a filtrat peste decaliță și solidele s-au spălat cu THF (4 x 80 mL). Filtratul s-a evaporat la sec și reziduul s-a purificat utilizând o cromatografie pe coloană cu silicagel (EtOAc în heptan de la 0 la 100%) pentru a se obține compusul **103** (70 mg) ca o pulbere albă. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,13 (d, J=6,2 Hz, 3 H), 1,19 - 1,37 (m, 1 H), 2,19 (br dd, J=14,3, 6,8 Hz, 1 H), 2,71 - 2,81 (m, 1 H), 3,05 (br dd, J=15,3, 6,1 Hz, 1 H), 3,16 - 3,29 (m, 1 H), 3,40 - 3,54 (m, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 4,67 (d, J=5,7 Hz, 1 H), 6,89 (d, J=10,1 Hz, 1 H), 7,22 (t, J=54,2 Hz, 1 H), 7,37 (t, J=9,6 Hz, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 7,78 - 7,84 (m, 1 H), 8,04 - 8,09 (m, 1 H), 10,48 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 0,80 min. m/z: 430 (M-H)⁺ Masa exactă: 431,1. PT: 274,7°C.

30 **Compusul 104: (3R)-3-[(1S)-1-hidroxietyl]-7-metil-1,1-dioxo-N-(3,4,5-trifluorfenil)-2,3,4,5-tetrahidropirol[3,4-f]tiazepin-6-carboxamida**



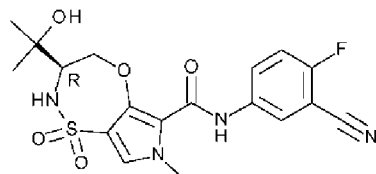
35 Compusul **98** (75 mg, 0,18 mmoli) s-a dizolvat în MeOH (30 mL). S-a adăugat sub o atmosferă de azot Pd/C (10%) (19 mg, 0,018 mmoli). Amestecul de reacție s-a hidrogenat timp de 60 minute. Amestecul de reacție s-a filtrat peste decaliță și solidele s-au spălat cu THF (4 x 80 mL). Filtratul s-a evaporat la sec și reziduul s-a purificat utilizând o cromatografie pe coloană cu silicagel (EtOAc în heptan de la 0 la 100%) pentru a se obține compusul **104** (37 mg) ca o pulbere albă. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,13 (d, J=6,4 Hz, 3 H), 1,19 - 1,36 (m, 1 H), 2,18 (br dd, J=14,2, 7,2 Hz, 1 H), 2,71 - 2,80 (m, 1 H), 3,02 (br dd, J=15,4, 5,9 Hz, 1 H), 3,16 - 3,28 (m, 1 H), 3,33 - 3,54 (m, 1 H), 3,68 (s, 3 H), 4,67 (d, J=5,9 Hz, 1 H), 6,90 (d, J=10,3 Hz, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 7,56 - 7,64 (m, 2 H), 10,58 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 0,85 min. m/z: 416 (M-H)⁺ Masa exactă: 417,1.

45 **Compusul 105: (3R)-3-[ciclopropil(hidroxi)metil]-N-(3,4-difluorfenil)-7-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-6-carboxamida**



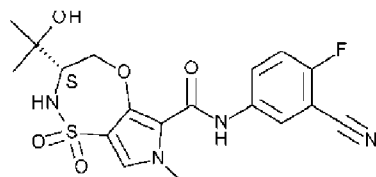
Compusul **105** (310 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul **92**, utilizand (R)-(-)-3-boc-2,2-dimetiloxazolidin-4-carboxaldehidă în loc de (S)-(-)-3-boc-2,2-dimetiloxazolidin-4-carboxaldehidă. Produsul obținut s-a purificat prin SFC preparativă (Faza staționară: Chiralpak Diacel AD 20 x 250 mm, Faza mobilă: CO₂, EtOH + 0,4% iPrNH₂) pentru a se obține compusul **105a** (60 mg); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,16 - 0,27 (m, 1 H), 0,27 - 0,36 (m, 1 H), 0,36 - 0,48 (m, 2 H), 0,94 - 1,09 (m, 1 H), 3,13 (dt, J=7,5, 4,0 Hz, 1 H), 3,72 - 3,80 (m, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 4,04 (dd, J=12,8, 9,2 Hz, 1 H), 4,75 (dd, J=12,7, 1,4 Hz, 1 H), 5,01 (d, J=4,8 Hz, 1 H), 7,33 - 7,52 (m, 4 H), 7,86 (ddd, J=13,2, 7,5, 2,4 Hz, 1 H), 9,45 (s, 1 H); Metoda D; Rt: 1,77 min. m/z: 426 (M-H)⁻ Masa exactă: 427,1; PT: 243,0°C, și **105b** (203 mg); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,22 - 0,41 (m, 3 H), 0,41 - 0,53 (m, 1 H), 0,98 - 1,11 (m, 1 H), 3,03 - 3,14 (m, 1 H), 3,56 - 3,70 (m, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 4,00 (dd, J=12,8, 9,2 Hz, 1 H), 4,91 (dd, J=12,8, 1,8 Hz, 1 H), 5,01 (d, J=5,5 Hz, 1 H), 7,34 - 7,51 (m, 3 H), 7,61 (d, J=9,7 Hz, 1 H), 7,87 (ddd, J=13,2, 7,5, 2,4 Hz, 1 H), 9,43 (s, 1 H); Metoda D; Rt: 1,77 min. m/z: 426 (M-H)⁻ Masa exactă: 427,1; MP: 244,8°C, încep cei 2 epimeri ai compusului **105**. Metoda K; Rt: **105a**: 1,98 min, **105b**: 1,68 min.

Compusul 106: (3R)-N-(3-cian-4-fluor-fenil)-3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-7-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirololo[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-6-carboxamida



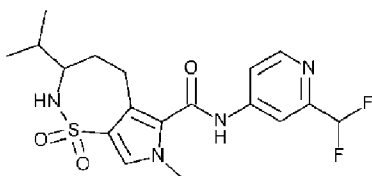
Compusul **106** (134 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul **93**, utilizand 5-amino-2-fluor-benzonitril în loc de 3,4-difluoranilină. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,06 (s, 3 H), 1,25 (s, 3 H), 3,55 (br t, J=9,5 Hz, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 3,93 (dd, J=12,5, 9,0 Hz, 1 H), 4,86 (s, 1 H), 4,99 (d, J=11,4 Hz, 1 H), 7,46 - 7,56 (m, 3 H), 8,06 (ddd, J=9,2, 4,8, 2,9 Hz, 1 H), 8,21 (dd, J=5,7, 2,9 Hz, 1 H), 9,52 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 0,83 min. m/z: 421 (M-H)⁻ Masa exactă: 422,1; PT: 260,1°C.

Compusul 107: (3S)-N-(3-cian-4-fluor-fenil)-3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-7-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirololo[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-6-carboxamida



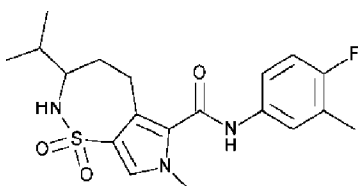
Compusul **107** (111,4 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul **94**, utilizand 5-amino-2-fluor-benzonitril în loc de 3,4-difluoranilină. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,06 (s, 3 H), 1,25 (s, 3 H), 3,55 (br t, J=7,6 Hz, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 3,93 (dd, J=12,4, 8,9 Hz, 1 H), 4,86 (s, 1 H), 4,99 (d, J=11,4 Hz, 1 H), 7,46 - 7,56 (m, 3 H), 8,06 (ddd, J=9,2, 4,9, 2,9 Hz, 1 H), 8,21 (dd, J=5,7, 2,9 Hz, 1 H), 9,52 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 0,85 min. m/z: 421 (M-H)⁻ Masa exactă: 422,1. PT: 259,8°C.

Compusul 108: N-[2-(difluormetil)-4-piridil]-3-izopropil-7-metil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirololo[3,4-f]tiazepin-6-carboxamida



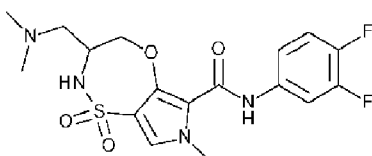
Compusul **108** (10,8 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul 85, utilizând 2-(difluormetil)piridin-4-amine în loc de 5-amino-2-fluor-benzonitril. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,86 - 0,89 (m, 3 H) 0,89 - 0,92 (m, 3 H) 1,32 - 1,47 (m, 1 H) 1,62 - 1,74 (m, 1 H) 1,82 - 1,93 (m, 1 H) 2,74 - 2,88 (m, 1 H) 2,99 - 3,10 (m, 1 H) 3,19 - 3,27 (m, 1 H) 3,71 (s, 3 H) 6,73 - 7,08 (m, 2 H) 7,47 (s, 1 H) 7,70 - 7,82 (m, 1 H) 8,03 (d, J=1,76 Hz, 1 H) 8,56 (d, J=5,72 Hz, 1 H) 10,85 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 0,88 min. m/z: 411 (M-H)⁺ Masa exactă: 412,1.

Compusul 109: *N*-(4-fluor-3-metil-fenil)-3-izopropil-7-metil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropiropolo[3,4-f]tiazepin-6-carboxamida



Compusul **109** (16,1 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul 85, utilizând 4-fluor-3-metil-anilină în loc de 5-amino-2-fluor-benzonitril. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,89 (dd, J=6,82, 3,52 Hz, 6 H) 1,38 (q, J=11,88 Hz, 1 H) 1,62 - 1,74 (m, 1 H) 1,86 (br dd, J=13,97, 6,71 Hz, 1 H) 2,22 (d, J=1,32 Hz, 3 H) 2,73 - 2,84 (m, 1 H) 2,95 - 3,06 (m, 1 H) 3,18 - 3,28 (m, 1 H) 3,68 (s, 3 H) 6,87 (br d, J=10,12 Hz, 1 H) 7,10 (t, J=9,13 Hz, 1 H) 7,39 (s, 1 H) 7,45 - 7,54 (m, 1 H) 7,58 - 7,66 (m, 1 H) 10,23 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 1,03 min. m/z: 392 (M-H)⁺ Masa exactă: 393,1.

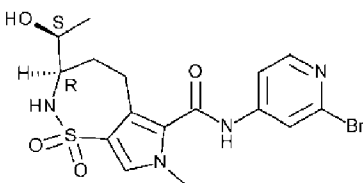
Compusul 110: *N*-(3,4-difluorfenil)-3-(dimetilaminometil)-7-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-piropolo[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-6-carboxamida



Compusul **83** (105 mg, 0,27 mmoli), MsCl (31 μL, 1,48 g/mL, 0,41 mmoli) și TEA (150 μL, 0,73 g/mL, 1,08 mmoli) s-au dizolvat în DCM (10 mL) și s-au agitat timp de 2 ore. S-a adăugat apă și a apărut un precipitat. Acesta s-a filtrat, s-a triturat cu DIPE și s-a uscat pentru a se obține metansulfonat de [6-[(3,4-difluorfenil)carbamoil]-7-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-piropolo[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-3-il]metil (64 mg) ca o pulbere albă.

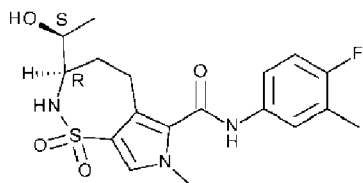
Metansulfonat [6-[(3,4-difluorfenil)carbamoil]-7-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-piropolo[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-3-il]metil (10 mg, 0,021 mmoli) s-a dizolvat în dimetilamină (3 mL, 2M în TF) și s-a agitat timp de 4 ore la temperatura camerei. Volatilele s-au îndepărtat sub presiune redusă și rezidul s-a purificat pe silice utilizând un gradient de heptan la EtOAc pentru a se obține compusul 110 (2 mg). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,32 (s, 6 H), 2,42 (dd, J=12,2, 5,8 Hz, 1 H), 2,66 (dd, J=12,2, 9,6 Hz, 1 H), 3,62 - 3,79 (m, 1 H), 3,86 - 3,97 (m, 4 H), 4,14 (dd, J=13,0, 5,7 Hz, 1 H), 4,85 (dd, J=13,0, 2,4 Hz, 1 H), 7,05 (s, 1 H), 7,07 - 7,15 (m, 2 H), 7,61 - 7,67 (m, 1 H), 8,72 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 0,86 min. m/z: 413 (M-H)⁺ Masa exactă: 414,1.

Compusul 111: (3R)-*N*-(2-brom-4-piridil)-3-[(1S)-1-hidroxietyl]-7-metil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropiropolo[3,4-f]tiazepin-6-carboxamida



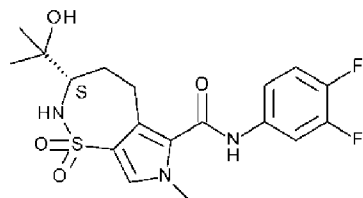
Compusul **111** (20,5 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul **90**, utilizând 4-amino-2-bromopiridină în loc de 5-amino-2-fluor-benzonitril. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,13 (d, J=6,2 Hz, 3 H), 1,22 - 1,34 (m, 1 H), 2,18 (br dd, J=14,2, 6,7 Hz, 1 H), 2,72 - 2,81 (m, 1 H), 3,03 (br dd, J=14,7, 6,4 Hz, 1 H), 3,16 - 3,28 (m, 1 H), 3,47 (sxt, J=6,2 Hz, 1 H), 3,70 (s, 3 H), 4,68 (d, J=5,9 Hz, 1 H), 6,92 (d, J=10,3 Hz, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 7,62 (dd, J=5,6, 1,9 Hz, 1 H), 7,96 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 8,27 (d, J=5,5 Hz, 1 H), 10,78 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 0,67 min. m/z: 441 (M-H)⁺ Masa exactă: 442,0.

Compusul 112: (3R)-N-(4-fluor-3-metil-fenil)-3-[(1S)-1-hidroxi-etil]-7-metil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirol[3,4-f]tiazepin-6-carboxamida



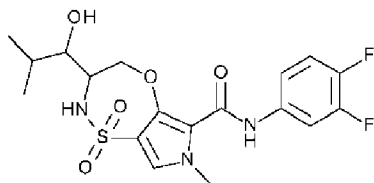
Compusul **112** (56 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul **90**, utilizând 4-fluor-3-metil-anilină în loc de 5-amino-2-fluor-benzonitril. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,13 (d, J=6,2 Hz, 3 H), 1,29 (q, J=11,9 Hz, 1 H), 2,13 - 2,24 (m, 4 H), 2,70 - 2,79 (m, 1 H), 3,02 (br dd, J=14,9, 6,5 Hz, 1 H), 3,16 - 3,25 (m, 1 H), 3,47 (sxt, J=6,2 Hz, 1 H), 3,67 (s, 3 H), 4,66 (d, J=5,7 Hz, 1 H), 6,87 (d, J=10,1 Hz, 1 H), 7,10 (t, J=9,2 Hz, 1 H), 7,39 (s, 1 H), 7,47 - 7,52 (m, 1 H), 7,62 (dd, J=7,0, 2,2 Hz, 1 H), 10,23 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 0,79 min. m/z: 394 (M-H)⁺ Masa exactă: 395,1. PT: 287,3°C.

Compusul 113: (3S)-N-(3,4-difluorfenil)-3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-7-metil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirol[3,4-f]tiazepin-6-carboxamida



La o soluție de 3-acetil-7-metil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirol[3,4-f]tiazepin-6-carboxilat de metil (1000 mg, 3,33 mmoli) în THF (15 mL) s-a adăugat la -78°C, sub atmosferă de azot, bromură de metilmagneziu (2,55 mL, 3 M în eter etilic, 7,66 mmoli). Amestecul de reacție s-a agitat 90 minute la -78°C. La amestecul de reacție s-a adăugat bromură de metilmagneziu (2,55 mL, 3 M în eter etilic, 7,66 mmoli) și reacția s-a stins cu NH₄Cl (sat., aq., 4 mL) și a fost lăsată să ajungă la temperatura camerei. Amestecul de reacție s-a filtrat și solidele s-au spălat cu THF (3 x 100 mL). Filtratul s-a spălat cu saramură și s-a uscat (Na₂SO₄), și s-a concentrat pentru a se obține o spumă albă. Reziduul s-a purificat utilizând o cromatografie pe coloană cu silicagel (EtOAc în heptan de la 0 la 100%) pentru a se obține 3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-7-metil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirol[3,4-f]tiazepin-6-carboxilat de metil (910 mg) ca o pulbere albă.

3-(1-Hidroxi-1-metil-etil)-7-metil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirol[3,4-f]tiazepin-6-carboxilat de Metil (220 mg, 0,63 mmoli) și 3,4-difluoranilină (106 mg, 0,82 mmoli) s-au dizolvat în THF (5 mL). S-a adăugat bis-(trimetilsilil)amidă de litiu (4,11 mL, 1 M în THF, 4,11 mmoli) și amestecul de reacție s-a agitat timp de 4 ore la temperatura camerei. Reacția s-a stins cu NH₄Cl (sat., aq., 5 mL) și stratul organic s-a separat. Stratul apos s-a extras cu 2-MetF (2 X 4 mL) și straturile organice combinate s-au evaporat la sec. Reziduul s-a purificat utilizând HPLC preparativă (Faza staționară: RP XBridge Prep C18 OBD-10μm, 50x150mm, Faza mobilă: 0,25% NH₄HCO₃ soluție în apă, ACN). Produsul obținut (222 mg) s-a separat în enantiomerii săi prin SFC preparativă (Faza staționară: Chiralpak Diacel AD 20 x 250 mm, Faza mobilă: CO₂, EtOH + 0,4 iPrNH₂) pentru a se obține compusul **113** (105 mg), ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,03 (s, 3 H), 1,17 (s, 3 H), 1,24 - 1,39 (m, 1 H), 2,16 (br dd, J=13,9, 6,8 Hz, 1 H), 2,66 - 2,78 (m, 1 H), 3,03 (br dd, J=14,6, 6,1 Hz, 1 H), 3,22 - 3,35 (m, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 4,39 (s, 1 H), 6,83 (br d, J=10,1 Hz, 1 H), 7,38 - 7,46 (m, 3 H), 7,81 - 7,88 (m, 1 H), 10,47 (s l, 1 H); Metoda D; Rt: 1,60 min. m/z: 412 (M-H)⁺ Masa exactă: 413,1; MP: 217,7°C și compusul **102** (105 mg). Metoda F; Rt: **113**: 1,15 min, **102**: 1,85 min.

Compusul 114: N-(3,4-difluorfenil)-3-(1-hidroxi-2-metil-propil)-7-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-6-carboxamida

5 La o soluție răcită (-78°C) de 2-(dibenzilamino)acetat de etil (2,0 g, 7,1 mmoli) în THF anhidru s-a adăugat în picături bis(trimetilsilil)amidă de litiu (24,7 mL, 1 M în THF, 24,7 mmoli) timp în care temperatura a fost menținută sub -50°C. Soluția s-a agitat timp de 30 min la -78°C. S-a adăugat lent, izobutiraldehidă (2,32 mL, 0,79 g/mL, 24,7 mmoli) menținând temperatura sub -50°C și amestecul de reacție s-a agitat timp de 3 ore. Amestecul de reacție s-a încălzit la 0°C și
10 apoi aceasta s-a stins cu NH₄Cl (sat., aq.). Apoi la produsul de extracție s-a adăugat EtOAc. Straturile organice combinate s-au uscat pe Na₂SO₄, s-au filtrat și s-au evaporat. Reziduul s-a purificat și s-a separat în cei 2 diastereoizomeri ai săi printr-o cromatografie pe coloană cu silicagel (0% la 50% EtOAc în heptan) pentru a se obține diastereoizomerul 1 (492 mg); ¹H RMN (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 0,60 (d, J=6,8 Hz, 3 H), 0,87 - 1,02 (m, 3 H), 1,39 (t, J=7,2 Hz, 3 H), 1,50 - 1,62 (m, 1 H), 3,27 (d, J=9,9 Hz, 1 H), 3,41 (d, J=13,2 Hz, 2 H), 3,84 (dd, J=9,9, 3,1 Hz, 1 H), 4,04 (d, J=13,2 Hz, 2 H), 4,21 - 4,40 (m, 2 H), 7,18 - 7,39 (m, 10 H); Metoda D; Rt: 2,54 min. m/z: 356 (M+H)⁺ Masa exactă: 355,2 și diastereoizomerul 2 (1,45 g); ¹H RMN (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 0,35 (d, J=6,8 Hz, 3 H), 0,92 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 1,43 (t, J=7,2 Hz, 3 H), 2,08 - 2,20 (m, 2 H), 3,32 (d, J=9,2 Hz, 1 H), 3,44 (d, J=13,4 Hz, 2 H), 3,83 - 3,87 (m, 1 H), 3,90 (d, J=13,6 Hz, 2 H), 4,23 - 4,45 (m, 2 H), 7,20 - 7,28 (m, 2 H), 7,29 - 7,38 (m, 8 H); Metoda D; Rt: 2,47 min. m/z: 356 (M+H)⁺ Masa exactă: 355,2

La o soluție de diastereoizomer 2 (1,35 g, 3,81 mmoli) în THF anhidru (30 mL) s-a adăugat la -70°C LAH (2,29 mL, 1 M în THF, 4,57 mmoli). Amestecul de reacție s-a încălzit lent la temperatura camerei și s-a agitat peste noapte. S-a adăugat LAH (0,20 mL, 1 M în THF, 0,20 mmoli) și amestecul de reacție s-a agitat 4,5 ore. Amestecul de reacție s-a stins cu atenție cu EtOAc (30 mL) și acesta s-a agitat timp de 5 minute. Apoi s-a adăugat Na₂SO₄·10H₂O și acesta s-a agitat din nou timp de 15 min. Apoi s-a adăugat Na₂SO₄ anhidru. Solidele s-au filtrat și filtratul s-a evaporat la sec. Reziduul s-a purificat pe silice (0% la 50% EtOAc în DCM) pentru a se obține 2-(dibenzilamino)-4-metil-pentan-1,3-diol (1,19 g) ca un ulei limpede. ¹H RMN (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 0,65 (d, J=6,8 Hz, 3 H), 0,89 (d, J=6,8 Hz, 3 H), 1,44 - 1,73 (m, 2 H), 1,99 (dtd, J=13,6, 6,8, 6,8, 4,8 Hz, 1 H), 2,79 (q, J=5,9 Hz, 1 H), 3,61 - 3,86 (m, 6 H), 3,96 (dd, J=11,1, 6,3 Hz, 1 H), 7,14 - 7,45 (m, 10 H); Metoda D; Rt: 2,19 min. m/z: 314 (M+H)⁺ Masa exactă: 313,2.

Pd(OH)₂/C (50% gr/gr față de A) s-a adăugat la o soluție de 2-(dibenzilamino)-4-metil-pentan-1,3-diol în MeOH degazat și suspensia rezultată s-a agitat 1 oră la temperatura camerei sub o atmosferă de hidrogen. Amestecul de reacție s-a filtrat printr-un strat de dicalită și s-a concentrat in vid pentru a se obține 2-amino-4-metilpentan-1,3-diol (485 mg) ¹H RMN (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 0,93 (d, J=6,6 Hz, 3 H), 1,00 (d, J=6,6 Hz, 3 H), 1,79 (dq, J=13,5, 6,8 Hz, 1 H), 2,44 (s, 1 H), 3,00 (q, J=4,7 Hz, 1 H), 3,28 (dd, J=7,2, 5,0 Hz, 1 H), 3,65 - 3,81 (m, 2 H).

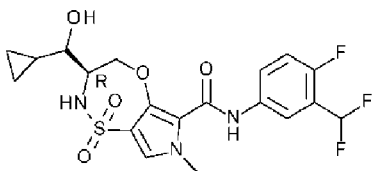
2-Amino-4-metil-pentan-1,3-diol (485 mg, 3,64 mmoli) s-a suspendat în DCM (20 mL) și s-a adăugat DIPEA (1,26 mL, 0,75 g/mL, 7,28 mmoli). Amestecul de reacție s-a agitat timp de 5 minute. S-a adăugat 4-clorsulfonil-3-fluor-1-metil-pirol-2-carboxilat de etil (982 mg, 3,64 mmoli). Suspensia s-a agitat timp de 5 ore la temperatura camerei. Amestecul de reacție s-a diluat cu puțin DCM și apoi s-a stins cu NaHCO₃(aq. sat.). Stratul apos s-a extras încă de două ori cu DCM. Straturile organice combinate s-au evaporat la sec și reziduul s-a purificat prin cromatografie pe silicagel (0% la 100% EtOAc în DCM) pentru a se obține 3-fluor-4-[[2-hidroxi-1-(hidroximetil)-3-metil-butil]sulfamoi]-1-metil-pirol-2-carboxilat de etil (870 mg) ca un solid alb lipicios. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,68 (d, J=6,6 Hz, 3 H), 0,83 (d, J=6,8 Hz, 3 H), 1,28 (t, J=7,0 Hz, 3 H), 1,74 - 1,84 (m, 1 H), 3,05 - 3,17 (m, 1 H), 3,17 - 3,25 (m, 1 H), 3,41 - 3,51 (m, 2 H), 3,81 (s, 3 H), 4,27 (q, J=7,0 Hz, 2 H), 4,33 (t, J=5,5 Hz, 1 H), 4,53 (d, J=5,7 Hz, 1 H), 7,28 (br d, J=8,1 Hz, 1 H), 7,52 (d, J=4,8 Hz, 1 H); Metoda D; Rt: 1,45 min. m/z: 367 (M+H)⁺ Masa exactă: 366,1.

La o soluție de 3-fluor-4-[[2-hidroxi-1-(hidroximetil)-3-metil-butil]-sulfamoi]-1-metil-pirol-2-carboxilat de etil (410 mg, 1,06 mmoli) și 3,4-difluoranilină (0,13 mL, 1,29 g/mL, 1,28 mmoli) în THF anhidru (10 mL) s-a adăugat în picături la temperatura camerei sub o atmosferă de azot, bis(trimetilsilil)amidă de litiu (5,3 mL, 1 M în THF, 5,3 mmoli). Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 30 min. Amestecul de reacție s-a stins cu NH₄Cl (aq. sat.) și

apoi s-a diluat cu EtOAc. Stratul apos s-a extras de două ori cu EtOAc. Straturile organice combinate s-au uscat pe Na_2SO_4 , s-au filtrat și s-au concentrat sub presiune redusă. Reziduu s-a triturat cu eter etilic pentru a forma *N*-(3,4-difluorfenil)-3-fluor-4-[[2-hidroxi-1-(hidroximetil)-3-metil-butil]sulfamoil]-1-metil-pirol-2-carboxamida (253 mg) ca un solid alb.

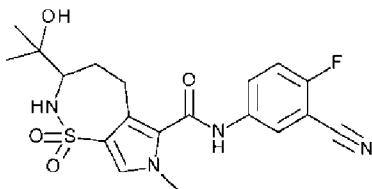
- 5 *N*-(3,4-difluorfenil)-3-fluor-4-[[2-hidroxi-1-(hidroximetil)-3-metil-butil]-sulfamoil]-1-metil-pirol-2-carboxamida (253 mg, 0,55 mmoli) și fluorură de cesiu (335 mg, 2,21 mmoli) s-au dizolvat în dmi DMF și s-au încălzit peste noapte la 110°C. Amestecul de reacție s-a adăugat lent într-un amestec de gheață/apă. Când suspensia a ajuns la temperatura camerei, solidul galben format s-a filtrat. Stratul apos s-a extras cu eter. Produsul brut solid și cel eteric s-au redizolvat în MeOH și s-au evaporat împreună cu dicalită pentru a se purifica prin cromatografie pe silicagel (0% la 75% EtOAc în DCM) pentru a se obține compusul **114**. Acest amestec racemic s-a separat în enantiomerii **114a** (69 mg); ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0,83 (d, $J=6,8$ Hz, 3 H), 0,92 (d, $J=6,8$ Hz, 3 H), 2,01 (quind, $J=6,8$, 6,8, 6,8, 6,8, 3,0 Hz, 1 H), 3,21 - 3,29 (m, 1 H), 3,47 - 3,62 (m, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 3,97 (dd, $J=12,7$, 8,9 Hz, 1 H), 4,89 (dd, $J=12,7$, 1,9 Hz, 1 H), 4,95 (d, $J=6,4$ Hz, 1 H), 7,31 - 7,68 (m, 4 H), 7,87 (ddd, $J=13,1$, 7,4, 2,5 Hz, 1 H), 9,43 (s, 1 H); Metoda D; Rt: 1,83 min. m/z : 430 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ Masa exactă: 429,1; PT: 245,7°C și **114b** (62 mg) ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0,83 (d, $J=6,8$ Hz, 3 H), 0,92 (d, $J=7,0$ Hz, 3 H), 2,01 (quind, $J=6,8$, 6,8, 6,8, 6,8, 3,1 Hz, 1 H), 3,23 - 3,30 (m, 1 H), 3,49 - 3,62 (m, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 3,97 (dd, $J=12,7$, 8,9 Hz, 1 H), 4,89 (dd, $J=12,5$, 1,8 Hz, 1 H), 4,95 (d, $J=6,6$ Hz, 1 H), 7,33 - 7,51 (m, 3 H), 7,52 - 7,65 (m, 1 H), 7,87 (ddd, $J=13,2$, 7,5, 2,4 Hz, 1 H), 9,43 (s, 1 H); Metoda D; Rt: 1,84 min. m/z : 430 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ Masa exactă: 429,1; PT: 247,3°C, prin SFC preparativă (Faza staționară: Chiralpak Diacel AD 20 x 250 mm, Faza mobilă: CO_2 , EtOH cu 0,4% $i\text{PrNH}_2$). Metoda K; Rt: **114a**: 1,18 min, **114b**: 1,79 min.

25 **Compusul 115: (3R)-3-[ciclopropil(hidroxi)metil]-N-[3-(difluormetil)-4-fluorfenil]-7-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-6-carboxamida**



- 30 Compusul **115** (541 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul **105**, utilizând 3-(difluormetil)-4-fluor-anilină în loc de 3,4-difluor-anilină. Acest amestec racemic s-a separat în epimerii săi prin SFC preparativă (Faza staționară: Chiralpak Diacel AD 20 x 250 mm, Faza mobilă: CO_2 , EtOH + 0,4 $i\text{PrNH}_2$) pentru a se obține **115a** (130 mg) ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0,20 - 0,55 (m, 4 H), 0,98 - 1,12 (m, 1 H), 3,02 - 3,16 (m, 1 H), 3,55 - 3,70 (m, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 4,02 (dd, $J=12,9$, 9,1 Hz, 1 H), 4,90 (dd, $J=12,8$, 1,8 Hz, 1 H), 5,01 (br d, $J=4,6$ Hz, 1 H), 7,02 - 7,40 (m, 2 H), 7,47 (s, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,76 - 7,89 (m, 1 H), 8,05 (dd, $J=6,3$, 2,5 Hz, 1 H), 9,47 (s, 1 H); Metoda D; Rt: 1,76 min. m/z : 458 ($\text{M}-\text{H}$)⁻ Masa exactă: 459,1 și **115b** (44 mg) ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0,16 - 0,27 (m, 1 H), 0,27 - 0,36 (m, 1 H), 0,37 - 0,50 (m, 2 H), 0,95 - 1,09 (m, 1 H), 3,05 - 3,19 (m, 1 H), 3,71 - 3,81 (m, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 4,06 (dd, $J=12,8$, 9,2 Hz, 1 H), 4,74 (dd, $J=12,8$, 1,3 Hz, 1 H), 5,00 (br d, $J=4,2$ Hz, 1 H), 7,02 - 7,57 (m, 4 H), 7,75 - 7,86 (m, 1 H), 8,03 (dd, $J=6,4$, 2,6 Hz, 1 H), 9,48 (s, 1 H); Metoda D; Rt: 1,76 min. m/z : 458 ($\text{M}-\text{H}$)⁻ Masa exactă: 459,1; PT: 240,7°C. Metoda N; Rt: **115a**: 1,75 min, **115b**: 2,01 min.

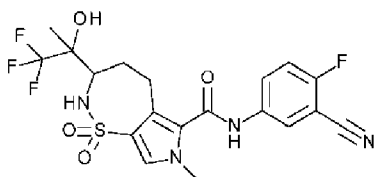
45 **Compusul 116: N-(3-cian-4-fluor-fenil)-3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-7-metil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirol[3,4-f]tiazepin-6-carboxamida**



- 50 Compusul **116** (200 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul **113**, utilizând 5-amino-2-fluor-benzonitril în loc de 3,4-difluor-anilină. Acest amestec racemic s-a separat în enantiomerii săi prin SFC preparativă (Faza staționară: Chiralpak Diacel AD 20 x 250 mm, Faza mobilă: CO_2 , EtOH + 0,4 $i\text{PrNH}_2$) pentru a se obține **116a** (54 mg); ^1H RMN (400 MHz,

DMSO- d_6) δ ppm 1,03 (s, 3 H), 1,17 (s, 3 H), 1,28 - 1,39 (m, 1 H), 2,17 (br dd, $J=14,0$, 6,5 Hz, 1 H), 2,66 - 2,79 (m, 1 H), 3,06 (br dd, $J=14,9$, 6,3 Hz, 1 H), 3,22 - 3,29 (m, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 4,39 (s, 1 H), 6,84 (br d, $J=10,6$ Hz, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 7,54 (t, $J=9,1$ Hz, 1 H), 7,96 (ddd, $J=9,2$, 4,9, 2,6 Hz, 1 H), 8,19 (dd, $J=5,9$, 2,6 Hz, 1 H), 10,59 (s, 1 H); Metoda D; Rt: 1,49 min. m/z: 419 (M-H)⁻ Masa exactă: 420,1 și **116b** (52 mg); ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,03 (s, 3 H), 1,17 (s, 3 H), 1,34 (q, $J=11,5$ Hz, 1 H), 2,17 (br dd, $J=13,9$, 6,8 Hz, 1 H), 2,68 - 2,78 (m, 1 H), 3,06 (br dd, $J=14,5$, 6,2 Hz, 1 H), 3,23 - 3,29 (m, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 4,39 (s, 1 H), 6,84 (br d, $J=10,6$ Hz, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 7,54 (t, $J=9,1$ Hz, 1 H), 7,96 (ddd, $J=9,1$, 4,8, 2,8 Hz, 1 H), 8,19 (dd, $J=5,7$, 2,6 Hz, 1 H), 10,59 (s, 1 H); Metoda D; Rt: 1,49 min. m/z: 419 (M-H)⁻ Masa exactă: 420,1. Metoda F; Rt: **116a**: 1,29 min, **116b**: 2,03 min.

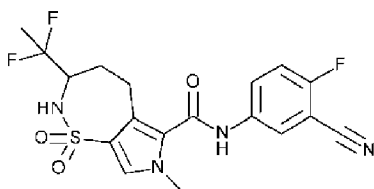
Compusul 117: *N*-(3-cian-4-fluor-fenil)-7-metil-1,1-dioxo-3-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-metil-etil)-2,3,4,5-tetrahidropirol[3,4-*f*]tiazepin-6-carboxamida



O soluție în DMF (5 ml) de 3-acetil-7-metil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-pirol[3,4-*f*]tiazepin-6-carboxilat de metil (156 mg, 0,52 mmoli), (trifluormetil)-trimetilsilan (220 mg, 1,55 mmoli) și TBAF (13,5 mg, 0,052 mmoli) s-a agitat timp de 2 ore la 100°C. La amestecul de reacție s-au adăugat (trifluormetil)trimetilsilan (220 mg, 1,55 mmoli) și CsF (79 mg, 0,52 mmoli). Amestecul de reacție s-a încălzit la 100°C timp de 1 oră. Apoi amestecul s-a răcit la temperatura camerei și s-a adăugat HCl (aq., 1M, 2 ml). După 18 ore, amestecul s-a stins cu NaHCO₃ (aq. sat., 20 mL), și produsul s-a extras cu EtOAc (4 x 6 mL). Straturile organice combinate s-au uscat pe Na₂SO₄, evaporat și purificat printr-o cromatografie pe coloană cu silicagel (EtOAc în heptan de la 0 la 100%) pentru a se obține 7-metil-1,1-dioxo-3-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-metil-etil)-2,3,4,5-tetrahidropirol[3,4-*f*]tiazepin-6-carboxilat de metil (36 mg) ca o pulbere galbenă. Metoda B; Rt: 0,76 min. m/z: 369 (M-H)⁻ Masa exactă: 370,1.

7-Metil-1,1-dioxo-3-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-metil-etil)-2,3,4,5-tetrahidropirol[3,4-*f*]tiazepin-6-carboxilat de metil (36 mg, 0,097 mmoli) și 5-amino-2-fluor-benzonitril (17 mg, 0,13 mmoli) s-au dizolvat în THF (5 mL). S-a adăugat bis(trimetilsilil)amidă de litiu (0,63 mL, 1 M în THF, 0,63 mmoli) și amestecul de reacție s-a agitat timp de 1 oră la temperatura camerei. Reacția s-a stins cu NH₄Cl (sat., aq., 5 mL) și stratul organic s-a separat. Stratul apos s-a extras cu EtOAc (2 X 10 mL) și straturile organice combinate s-au evaporat la sec. Reziduul s-a purificat utilizând HPLC preparativă (Faza staționară: RP XBridge Prep C18 OBD-10μm, 50x150mm, Faza mobilă: 0,25% NH₄HCO₃ soluție în apă, ACN). Produsul obținut s-a purificat utilizând o cromatografie pe coloană cu silicagel (EtOAc în heptan de la 0 la 100%) pentru a se obține compusul **117** (18 mg) ca o pulbere albă. ¹H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,20 (s, 3 H), 1,38 - 1,46 (m, 1 H), 2,13 (br dd, $J=13,8$, 7,0 Hz, 1 H), 2,75 - 2,80 (m, 1 H), 3,07 - 3,15 (m, 1 H), 3,70 (s, 3 H), 3,78 (br t, $J=10,8$ Hz, 1 H), 6,16 (s, 1 H), 7,23 (d, $J=11,2$ Hz, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,55 (t, $J=9,1$ Hz, 1 H), 7,96 (ddd, $J=9,2$, 4,8, 2,7 Hz, 1 H), 8,19 (dd, $J=5,7$, 2,6 Hz, 1 H), 10,63 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 0,86 min. m/z: 473 (M-H)⁻ Masa exactă: 474,1.

Compusul 118: *N*-(3-cian-4-fluor-fenil)-3-(1,1-difluoretil)-7-metil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirol[3,4-*f*]tiazepin-6-carboxamida

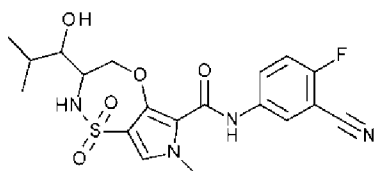


La o soluție de 3-acetil-7-metil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirol[3,4-*f*]tiazepin-6-carboxilat de metil (518 mg, 1,72 mmoli) în DCM (7 mL) s-a adăugat la temperatura camerei DAST (0,69 mL, 1,32 g/mL, 5,7 mmoli). Amestecul de reacție s-a agitat timp de 18 ore. S-a adăugat DAST (0,69 mL, 1,32 g/mL, 5,7 mmoli) și amestecul de reacție s-a agitat timp de 18 ore, s-a răcit la 0°C și s-a stins prin adăugarea de NaCl (aq. sat., 2 mL). Faza apoasă s-a separat și s-a extras cu

DCM (3 X 8 mL). Straturile organice combinate s-au uscat pe Na_2SO_4 , s-au filtrat și s-au concentrat. Reziduul s-a purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (EtOAc în heptan 0-50%) pentru a da 3-(1,1-difluoretil)-7-metil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirol[3,4-f]-tiazepin-6-carboxilat de metil (56 mg). Metoda B; Rt: 0,84 min. m/z: 321 (M-H)⁻ Masa exactă: 322,1.

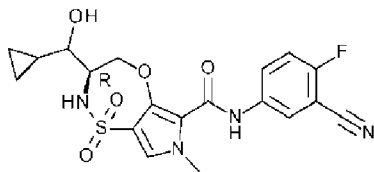
- 5 3-(1,1-Difluoretil)-7-metil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirol[3,4-f]-tiazepin-6-carboxilat de metil (56 mg, 0,15 mmoli) și 5-amino-2-fluor-benzonitril (26 mg, 0,19 mmoli) s-au dizolvat în THF (3 mL). S-a adăugat bis(trimetilsilil)amidă de litiu (1 mL, 1 M în THF, 1 mmoli) și amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. Reacția s-a stins cu NH_4Cl (sat., aq., 5 mL) și stratul organic s-a separat. Stratul apos s-a extras cu EtOAc (2 X 10 mL) și straturile organice combinate s-au evaporat la sec. Reziduul s-a purificat utilizând o cromatografie pe coloană cu silicagel (EtOAc în heptan de la 0 la 100%). Produsul obținut s-a purificat prin HPLC (Faza staționară: RP XBridge Prep C18 OBD-10 μm , 50x150mm, Faza mobilă: 0,25% NH_4HCO_3 soluție în apă, ACN) pentru a se obține compusul **118** (21 mg). ¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,48 - 1,59 (m, 1 H), 1,64 (t, J=19,3 Hz, 3 H), 2,04 - 2,11 (m, 1 H), 2,77 - 2,88 (m, 1 H), 3,09 - 3,19 (m, 1 H), 3,69 - 3,86 (m, 4 H), 7,50 - 7,70 (m, 3 H), 7,96 (ddd, J=9,2, 4,8, 2,6 Hz, 1 H), 8,19 (dd, J=5,8, 2,8 Hz, 1 H), 10,64 (s 1, 1 H); Metoda B; Rt: 0,93 min. m/z: 425 (M-H)⁻ Masa exactă: 426,1.

20 **Compusul 119: N-(3-cian-4-fluor-fenil)-3-(1-hidroxi-2-metil-propil)-7-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-6-carboxamida**



- Compusul **119** (165 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul **114**, utilizând 5-amino-2-fluor-benzonitril în loc de 3,4-difluoranilină. Acest amestec racemic s-a separat în epimerii săi prin SFC preparativă (Faza staționară: Chiralpak Diacel AD 20 x 250 mm, Faza mobilă: CO_2 , EtOH + 0,4 iPrNH₂) pentru a se obține **119a** (49 mg); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,83 (d, J=6,8 Hz, 3 H), 0,92 (d, J=6,8 Hz, 3 H), 1,95 - 2,08 (m, 1 H), 3,23 - 3,30 (m, 1 H), 3,48 - 3,62 (m, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 3,97 (dd, J=12,8, 9,0 Hz, 1 H), 4,87 - 4,99 (m, 2 H), 7,46 - 7,55 (m, 2 H), 7,60 (d, J=9,9 Hz, 1 H), 8,05 (ddd, J=9,1, 4,8, 2,8 Hz, 1 H), 8,21 (dd, J=5,7, 2,6 Hz, 1 H), 9,52 (s, 1 H); Metoda D; Rt: 1,75 min. m/z: 435 (M-H)⁻ Masa exactă: 436,1; PT: 213,7°C și **119b** (44 mg); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,84 (d, J=6,8 Hz, 3 H), 0,92 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 2,02 (quind, J=6,8, 6,8, 6,8, 3,0 Hz, 1 H), 3,24 - 3,30 (m, 1 H), 3,56 (qd, J=9,4, 1,7 Hz, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 3,97 (dd, J=12,8, 9,0 Hz, 1 H), 4,86 - 5,01 (m, 2 H), 7,45 - 7,55 (m, 2 H), 7,60 (d, J=9,9 Hz, 1 H), 8,05 (ddd, J=9,2, 4,9, 2,6 Hz, 1 H), 8,21 (dd, J=5,8, 2,8 Hz, 1 H), 9,52 (s, 1 H); Metoda D; Rt: 1,75 min. m/z: 435 (M-H)⁻ Masa exactă: 436,1; PT: 213,7°C. Metoda N; Rt: **119a**: 1,50 min, **119b**: 2,78 min.

40 **Compusul 120: (3R)-N-(3-cian-4-fluor-fenil)-3-[ciclopropil(hidroxi)metil]-7-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-6-carboxamida**

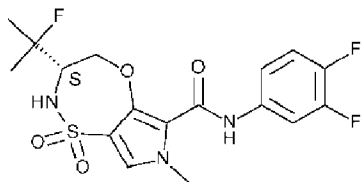


- Compusul **120** (225 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul **105**, utilizând 5-amino-2-fluor-benzonitril în loc de 3,4-difluoranilină. Acest amestec racemic s-a separat în epimerii săi prin SFC preparativă (Faza staționară: Chiralpak Diacel AD 20 x 250 mm, Faza mobilă: CO_2 , EtOH + 0,4 iPrNH₂) pentru a se obține **120a** (84 mg) ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,23 - 0,52 (m, 4 H), 0,98 - 1,11 (m, 1 H), 3,03 - 3,14 (m, 1 H), 3,57 - 3,69 (m, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 4,01 (dd, J=12,8, 9,2 Hz, 1 H), 4,94 (dd, J=12,8, 1,8 Hz, 1 H), 5,01 (d, J=5,5 Hz, 1 H), 7,45 - 7,55 (m, 2 H), 7,62 (d, J=9,9 Hz, 1 H), 8,06 (ddd, J=9,2, 4,8, 2,9 Hz, 1 H), 8,21 (dd, J=5,8, 2,8 Hz, 1 H), 9,52 (s, 1 H); Metoda D; Rt: 1,69 min. m/z: 433 (M-H)⁻ Masa exactă: 434,1 și **120b** (36 mg) ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,15 - 0,28 (m, 1 H), 0,28 - 0,36 (m, 1 H), 0,36 - 0,49 (m, 2 H), 0,95 - 1,08 (m, 1 H), 3,09 - 3,16 (m, 1 H), 3,73 - 3,81 (m, 1 H), 3,83 (s, 3 H),

4,05 (dd, J=12,8, 9,2 Hz, 1 H), 4,77 (dd, J=12,5, 1,3 Hz, 1 H), 5,02 (d, J=5,1 Hz, 1 H), 7,41 - 7,58 (m, 3 H), 8,04 (ddd, J=9,2, 4,8, 2,9 Hz, 1 H), 8,19 (dd, J=5,7, 2,6 Hz, 1 H), 9,54 (s, 1 H); Metoda D; Rt: 1,69 min. m/z: 433 (M-H)⁻ Masa exactă: 434,1; PT: 233,9°C. Metoda O; Rt: **120a**: 1,81 min, **120b**: 2,77 min.

5

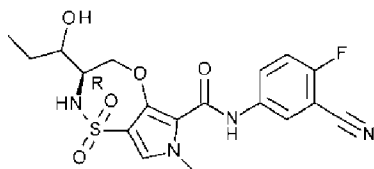
Compusul 121: **(3S)-N-(3,4-difluorfenil)-3-(1-fluor-1-metil-etil)-7-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-6-carboxamida**



10 Trifluorură de dietilaminosulf (90 μL, 1 M, 0,09 mmoli) s-a adăugat în picături la 0°C sub o atmosferă de azot la o soluție de compus **94** (25 mg, 0,06 mmoli) în DCM (0,46 mL, 1,33 g/mL, 7,2 mmoli). Amestecul de reacție s-a agitat la 0°C timp de 15 minute. Amestecul de reacție s-a lăsat să ajungă la temperatura camerei și s-a concentrat sub presiune redusă. Reziduul s-a purificat prin HPLC preparativă (Faza staționară: RP Vydac Denali C18 - 10μm, 200g, 5cm, Faza mobilă: 0,25% NH₄HCO₃ soluție în apă, MeOH). Produsul obținut s-a purificat prin SFC preparativă (Faza staționară: Chiralpak Diacel AD 20 microhm 2000 gr, Faza mobilă: CO₂, EtOH + 0,4 iPrNH₂) pentru a se obține compusul **121** (46,9 mg). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,41 (dd, J=39,2, 22,2 Hz, 6 H), 3,72 - 3,81 (m, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 4,01 (dd, J=12,4, 9,1 Hz, 1 H), 4,88 (d, J=11,4 Hz, 1 H), 7,34 - 7,54 (m, 3 H), 7,82 - 7,93 (m, 2 H), 9,43 (s, 1 H); ¹⁹F RMN (377 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 144,56 (d, J=23,1 Hz, 1 F), -141,28 (s, 1 F), -137,61 (d, J=23,1 Hz, 1 F); Metoda D; Rt: 1,96 min. m/z: 416 (M-H)⁻ Masa exactă: 417,1; PT: 239,8°C.

25

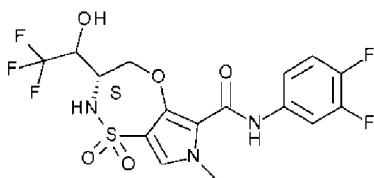
Compusul 122: **(3R)-N-(3-cian-4-fluor-fenil)-3-(1-hidroxipropil)-7-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-6-carboxamida**



Compusul **122** (262 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul **105**, utilizând bromură de etilmagneziu în loc de bromură de ciclopropilmagneziu și 5-amino-2-fluor-benzonitril în loc de 3,4-difluoranilină. Amestecul racemic s-a separat în epimerii săi prin SFC preparativă (Faza staționară: Kromasil (R,R) Whelk-O 1 10/100, Faza mobilă: CO₂, EtOH + 0,4% iPrNH₂) pentru a se obține compusul **122a** (113 mg); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,92 (t, J=7,4 Hz, 3 H), 1,44 (dquin, J=14,2, 7,2, 7,2, 7,2, 7,2 Hz, 1 H), 1,65 - 1,79 (m, 1 H), 3,35 - 3,44 (m, 1 H), 3,44 - 3,56 (m, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 3,98 (dd, J=12,7, 8,9 Hz, 1 H), 4,93 (dd, J=12,8, 1,8 Hz, 1 H), 4,98 (br d, J=5,9 Hz, 1 H), 7,44 - 7,55 (m, 2 H), 7,61 (br d, J=9,0 Hz, 1 H), 8,05 (ddd, J=9,2, 5,0, 2,8 Hz, 1 H), 8,21 (dd, J=5,7, 2,6 Hz, 1 H), 9,51 (s, 1 H); Metoda D; Rt: 1,67 min. m/z: 421 (M-H)⁻ Masa exactă: 422,1; PT: 222,3°C, și **122b** (102 mg); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,88 (t, J=7,4 Hz, 3 H), 1,28 - 1,44 (m, 1 H), 1,50 - 1,63 (m, 1 H), 3,54 - 3,66 (m, 1 H), 3,66 - 3,76 (m, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 3,99 (dd, J=12,7, 9,1 Hz, 1 H), 4,74 (dd, J=12,7, 1,0 Hz, 1 H), 4,87 (d, J=5,3 Hz, 1 H), 7,37 (s, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,52 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 8,05 (ddd, J=9,3, 4,9, 2,8 Hz, 1 H), 8,19 (dd, J=5,7, 2,6 Hz, 1 H), 9,54 (s, 1 H); Metoda D; Rt: 1,69 min. m/z: 421 (M-H)⁻ Masa exactă: 422,1; PT: 252,2°C. Metoda L; Rt: **122a**: 2,81 min, **122b**: 3,50 min.

45

Compusul 123: **(3S)-N-(3,4-difluorfenil)-7-metil-1,1-dioxo-3-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-etil)-3,4-dihidro-2H-pirol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-6-carboxamida**



(Trifluormetil)trimetilsilan (0,82 mL, 0,96 g/mL, 5,6 mmoli) s-a adăugat la temperatura camerei, sub o atmosferă de azot, la o soluție de (4S)-4-formil-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxilat de terț-butil (1,06 g, 4,62 mmoli) și TBAF (0,11 mL, 1 M în THF, 0,11 mmoli) în THF (28 mL). Amestecul de reacție s-a agitat peste noapte la temperatura camerei. La amestecul de reacție s-a adăugat fluorură de tetrabutilamoniu (9,25 mL, 1 M, 9,25 mmoli) și agitarea s-a continuat peste noapte. Amestecul de reacție s-a stins cu NaHCO₃ (aq. sat.), și s-a extras cu EtOAc (3 ori). Straturile organice combinate s-au uscat pe Na₂SO₄, s-au filtrat și s-au concentrat sub presiune redusă. Reziduul s-a purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (heptan/acetat de etil 100/0 la 0/100) pentru a se obține (4S)-2,2-dimetil-4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-etil)oxazolidin-3-carboxilat de terț-butil (1,42 g) ca un ulei.

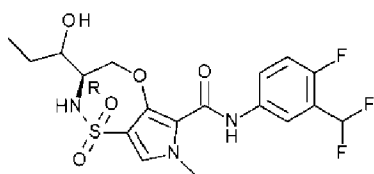
HCl (4,6 mL, 4 M în dioxan, 18 mmoli) s-a adăugat în picături la o soluție de (4S)-2,2-dimetil-4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-etil)oxazolidin-3-carboxilat de terț-butil (1,38 g, 4,62 mmoli) în 1,4-dioxan (40 mL). Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 2 ore. Amestecul de reacție s-a concentrat sub presiune redusă pentru a se obține (2S)-2-amino-4,4,4-trifluor-butane-1,3-diol (735 mg).

4-Clorsulfonil-3-fluor-1-metil-pirol-2-carboxilat de etil (1,06 g, 3,93 mmoli) s-a adăugat în porții la o soluție de (2S)-2-amino-4,4,4-trifluor-butan-1,3-diol (735 mg, 4,62 mmoli) și DIPEA (4,78 mL, 0,75 g/mL, 27,7 mmoli) în DCM (30 mL). Amestecul de reacție s-a agitat peste noapte la temperatura camerei. Amestecul de reacție s-a stins cu NH₄Cl (sat., aq.) și s-a diluat în DCM. Cele două straturi s-au separat și stratul apos s-a extras de două ori cu DCM. Straturile organice combinate s-au uscat pe Na₂SO₄, s-au filtrat și s-au concentrat sub presiune redusă și reziduul s-a purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (heptan/acetat de etil 100/0 la 0/100) pentru a se obține 3-fluor-1-metil-4-[[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-(hidroximetil)propil]sulfamoil]pirol-2-carboxilat de etil (610 mg) ca un solid bej. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,28 (s, 3 H), 3,33 - 3,42 (m, 1 H), 3,36 (s, 1 H), 3,43 - 3,58 (m, 2 H), 3,81 (s, 3 H), 4,04 (dt, J=7,0, 3,7 Hz, 1 H), 4,27 (d, J=7,0 Hz, 2 H), 4,56 (br t, J=5,2 Hz, 1 H), 6,51 (br d, J=6,6 Hz, 1 H), 7,52 (d, J=4,6 Hz, 1 H), 7,75 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 0,73 min. m/z: 391 (M-H)⁺ Masa exactă: 392,1.

Bis(trimetilsilil)amidă de litiu (7,8 mL, 1 M în THF, 7,8 mmoli) s-a adăugat în picături la o soluție de 3-fluor-1-metil-4-[[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-(hidroxil-metil)propil]sulfamoil]pirol-2-carboxilat de etil (610 mg, 1,55 mmoli) și 3,4-difluoranolină (0,19 mL, 1,29 g/mL, 1,9 mmoli) în THF (20 mL). Amestecul de reacție s-a agitat peste noapte la temperatura camerei. S-a adăugat bis(trimetilsilil)amidă de litiu (4,7 mL, 1 M în THF, 4,7 mmoli) și amestecul de reacție s-a agitat timp de încă 30 minute. Amestecul de reacție s-a stins cu NH₄Cl (sat., aq.), și s-a diluat cu EtOAc. Cele două straturi s-au separat și stratul apos s-a extras de două ori cu EtOAc. Straturile organice combinate s-au uscat pe Na₂SO₄, s-au filtrat și s-au concentrat sub presiune redusă. Reziduul s-a precipitat în DCM (cantitate redusă) și eter etilic pentru a se obține *N*-(3,4-difluorfenil)-3-fluor-1-metil-4-[[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-(hidroximetil)propil]sulfamoil]pirol-2-carboxamida (300 mg) ca un solid bej. O a doua recoltă (280 mg) s-a obținut după purificarea filtratului prin intermediul unei cromatografii pe coloană cu silicagel (heptan/acetat de etil 100/0 la 0/100).

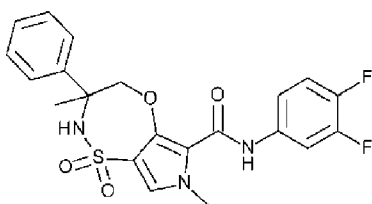
La o soluție de *N*-(3,4-difluorfenil)-3-fluor-1-metil-4-[[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-(hidroxil-metil)propil]sulfamoil]pirol-2-carboxamida (580 mg, 1,22 mmoli) în DMF (13 mL) s-a adăugat fluorură de cesiu (741 mg, 4,88 mmoli). Amestecul de reacție s-a încălzit peste noapte la 105°C. Amestecul de reacție s-a concentrat sub presiune redusă și reziduul s-a purificat prin intermediul unei cromatografii pe coloană cu silicagel (heptan/acetat de etil 100/0 la 0/100). Produsul obținut s-a purificat prin SFC preparativă (Faza staționară: Chiralpak Diacel AS 20 x 250 mm, Faza mobilă: CO₂, iPrOH + 0,4 iPrNH₂) pentru a se obține 1 epimer al compusului **123** (30,7 mg). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,82 (s, 3 H), 3,83 - 3,88 (m, 1 H), 4,08 (s, 1 H), 4,18 (dd, J=13,0, 9,5 Hz, 1 H), 4,86 (dd, J=12,9, 2,5 Hz, 1 H), 6,93 (br d, J=6,1 Hz, 1 H), 7,35 - 7,44 (m, 1 H), 7,44 - 7,50 (m, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 7,87 (ddd, J=13,3, 7,5, 2,5 Hz, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 9,43 (s, 1 H); Metoda D; Rt: 1,82 min. m/z: 454 (M-H)⁺ Masa exactă: 455,1.

Compusul 124: (3R)-N-[3-(difluormetil)-4-fluor-fenil]-3-(1-hidroxiopropil)-7-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-6-carboxamida



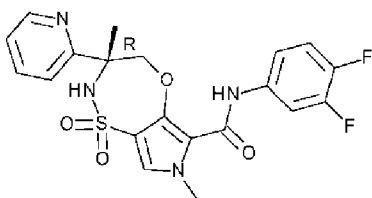
Compusul **124** (445 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul **122**, utilizând 3-(difluormetil)-4-fluor-anilină în loc de 5-amino-2-fluor-benzonitril. Amestecul racemic s-a separat în epimerii săi prin SFC preparativă (Faza staționară: Kromasil (R,R) Whelk-O 1 10/100, Faza mobilă: CO₂, EtOH + 0,4% iPrNH₂) pentru a se obține compusul **124a** (209 mg); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,92 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,44 (dquin, J=14,2, 7,3, 7,3, 7,3, 7,3 Hz, 1 H), 1,72 (dq, J=14,1, 7,2, 7,2, 7,2, 3,1 Hz, 1 H), 3,26 - 3,44 (m, 1 H), 3,49 (br t, J=7,9 Hz, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 3,99 (dd, J=12,7, 8,9 Hz, 1 H), 4,89 (dd, J=12,7, 1,9 Hz, 1 H), 4,98 (d, J=6,2 Hz, 1 H), 7,03 - 7,40 (m, 2 H), 7,47 (s, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,76 - 7,88 (m, 1 H), 8,04 (dd, J=6,4, 2,6 Hz, 1 H), 9,47 (s, 1 H); Metoda D; Rt: 1,74 min. m/z: 446 (M-H)⁻ Masa exactă: 447,1, și **124b** (159 mg); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,88 (t, J=7,4 Hz, 3 H), 1,29 - 1,44 (m, 1 H), 1,49 - 1,64 (m, 1 H), 3,55 - 3,65 (m, 1 H), 3,66 - 3,77 (m, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 4,00 (dd, J=12,7, 9,1 Hz, 1 H), 4,62 - 4,76 (m, 1 H), 4,86 (br d, J=4,8 Hz, 1 H), 7,04 - 7,41 (m, 3 H), 7,46 (s, 1 H), 7,77 - 7,87 (m, 1 H), 8,03 (dd, J=6,3, 2,5 Hz, 1 H), 9,49 (s, 1 H); Metoda D; Rt: 1,77 min. m/z: 446 (M-H)⁻ Masa exactă: 447,1; PT: 224,5°C. Metoda M; Rt: **124a**: 2,53 min, **124b**: 3,56 min.

Compusul 125: *N*-(3,4-difluorfenil)-3,7-dimetil-1,1-dioxo-3-fenil-2,4-dihidro-pirol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-6-carboxamida



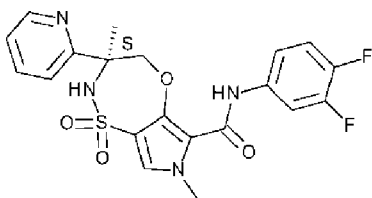
Compusul **125** (85 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul **14**, utilizând 2-amino-2-fenilpropan-1-ol clorhidrat în loc de DL-alaninol și DCM în loc de THF ca solvent în prima etapă. Închiderea de inel s-a realizat după încălzirea 90 minute la 110°C în DMF și compusul **125** s-a purificat pe silice utilizând un gradient de la heptan la EtOAc. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,60 (s, 3 H), 3,82 (s, 3 H), 4,89 - 5,00 (m, 2 H), 7,25 - 7,49 (m, 6 H), 7,58 (d, J=7,6 Hz, 2 H), 7,82 - 7,89 (m, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 9,43 (s, 1 H); Metoda D; Rt: 2,05 min. m/z: 446 (M-H)⁻ Masa exactă: 447,1; PT: 256,6°C.

Compusul 126: (3R)-N-(3,4-difluorfenil)-3,7-dimetil-1,1-dioxo-3-(2-piridil)-2,4-dihidropirol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-6-carboxamida



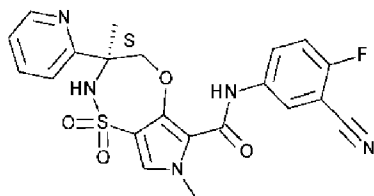
Compusul **126** (115 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul **125**, utilizând (2R)-2-amino-2-(2-piridil)propan-1-ol în loc de clorhidrat de 2-amino-2-fenilpropan-1-ol. Închiderea de inel s-a obținut după încălzirea 3 ore și compusul **126** s-a purificat pe silice utilizând un gradient de la heptan la EtOAc:EtOH 3:1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,59 (s, 3 H), 3,82 (s, 3 H), 4,99 (d, J=13,3 Hz, 1 H), 5,21 (d, J=13,3 Hz, 1 H), 7,29 - 7,51 (m, 4 H), 7,78 - 7,92 (m, 3 H), 8,46 - 8,54 (m, 2 H), 9,39 (s, 1 H); Metoda D; Rt: 1,97 min. m/z: 447 (M-H)⁻ Masa exactă: 448,1; PT: 270,5°C.

Compusul 127: (3S)-N-(3,4-difluorfenil)-3,7-dimetil-1,1-dioxo-3-(2-piridil)-2,4-dihidropirol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-6-carboxamida



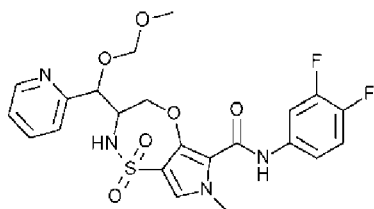
Compusul **127** (145 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul **126**, utilizând (2S)-2-amino-2-(2-piridil)propan-1-ol în loc de clorhidrat de (2R)-2-amino-2-(2-piridil)propan-1-ol. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,55 - 1,62 (m, 3 H), 3,82 (s, 3 H), 4,99 (d, J=13,3 Hz, 1 H), 5,21 (d, J=13,3 Hz, 1 H), 7,29 - 7,50 (m, 4 H), 7,79 - 7,92 (m, 3 H), 8,47 - 8,53 (m, 2 H), 9,39 (s, 1 H); Metoda D; Rt: 1,98 min. m/z: 447 (M-H)⁺ Masa exactă: 448,1; PT: 270,8°C.

Compusul 128: (3S)-N-(3-cian-4-fluor-fenil)-3,7-dimetil-1,1-dioxo-3-(2-piridil)-2,4-dihidropirol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-6-carboxamida



Compusul **128** (55 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul **127**, utilizând 5-amino-2-fluor-benzonitril în loc de 3,4-difluoranilină. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,59 (s, 3 H), 3,83 (s, 3 H), 4,99 (d, J=13,3 Hz, 1 H), 5,25 (d, J=13,3 Hz, 1 H), 7,31 (ddd, J=7,4, 4,8, 1,2 Hz, 1 H), 7,48 - 7,55 (m, 2 H), 7,78 - 7,84 (m, 1 H), 7,84 - 7,90 (m, 1 H), 8,08 (ddd, J=9,2, 4,9, 2,7 Hz, 1 H), 8,21 (dd, J=5,7, 2,7 Hz, 1 H), 8,47 - 8,51 (m, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 9,47 (s, 1 H); Metoda D; Rt: 1,89 min. m/z: 454 (M-H)⁺ Masa exactă: 455,1; PT: 235,0°C

Compusul 129: N-(3,4-difluorfenil)-3-[metoximetoxi(2-piridil)metil]-7-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-6-carboxamida.



La o soluție răcită de 2-(dibenzilamino)acetat de etil (2,0 g, 7,1 mmoli) în THF anhidru (40 mL) s-a adăugat în picături, la -70°C, bis(trimetilsilil)amidă de litiu (24,7 mL, 1 M în THF, 24,7 mmoli). Soluția s-a încălzit lent la -5°C și s-a agitat timp de 3 ore. Apoi amestecul de reacție s-a răcit din nou la -70°C și s-a adăugat lent 2-piridinăcarboxaldehidă (2,36 mL, 24,7 mmoli) și s-a agitat la -70°C timp de 45 minute. Amestecul de reacție s-a încălzit lent la temperatura camerei și s-a stins cu NH₄Cl (aq., sat., 50 mL). Acesta s-a extras cu EtOAc (3 X 75 mL). Straturile organice combinate s-au uscat pe Na₂SO₄, s-au filtrat și s-au evaporat la sec. Reziduul s-a purificat și s-a separat în cei 2 diastereoizomeri ai săi printr-o cromatografie pe coloană cu silicagel (0% la 20% EtOAc în heptan) pentru a se obține diastereoizomerul 1 (827 mg); Metoda B; Rt: 1,23 min. m/z: 391 (M+H)⁺ Masa exactă: 390,2 și diastereoizomerul 2 (813 mg); Metoda B; Rt: 1,19 min. m/z: 391 (M+H)⁺ Masa exactă: 390,2.

La o soluție de diastereoizomer 1 (827 mg, 0,72 mmoli) în DCM anhidru (5 mL) s-a adăugat DIPEA (1,12 mL, 6,48 mmoli) urmat de eter clorometil metilic (0,49 mL, 6,48 mmoli) și amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 3 zile. S-au adăugat DIPEA (1,12 mL, 6,48 mmoli) și eter clorometil metilic (0,49 mL, 6,48 mmoli) și amestecul de reacție s-a agitat din nou timp de 3 zile. Amestecul de reacție s-a stins cu NaHCO₃ (aq., sat., 25 mL) și s-a extras cu EtOAc (3 X 25 mL). Straturile organice combinate s-au uscat pe Na₂SO₄, s-au filtrat și s-au evaporat la sec. Reziduul s-a purificat pe silice utilizând un gradient de heptan la EtOAc pentru a se obține 2-(dibenzilamino)-3-(metoximetoxi)-3-(2-piridil)propanoat de etil (418 mg) ca un ulei limpede. Metoda B; Rt: 1,35 min. m/z: 435 (M+H)⁺ Masa exactă: 434,2.

La o soluție de 2-(dibenzilamino)-3-(metoximetoxi)-3-(2-piridil)propanoat de etil (418 mg, 0,96 mmoli) în THF anhidru s-a adăugat la -70°C LAH (0,72 mL, 2M în THF, 1,44 mmoli). După adăugare amestecul de reacție s-a încălzit lent la temperatura camerei și s-a agitat 4,5 ore. Amestecul de reacție s-a stins cu atenție cu EtOAc și amestecul s-a agitat timp de 5 min. Apoi s-a adăugat Na₂SO₄·10H₂O și acesta s-a agitat din nou timp de 15 min. Apoi s-a adăugat Na₂SO₄ anhidru. Solidele s-au filtrat și filtratul s-a evaporat la sec. Reziduul s-a purificat pe silice utilizând

un gradient de DCM la EtOAc pentru a se obține 2-(dibenzilamino)-3-(metoximetoxi)-3-(2-piridil)-propan-1-ol (316 mg) ca un ulei galben limpede.

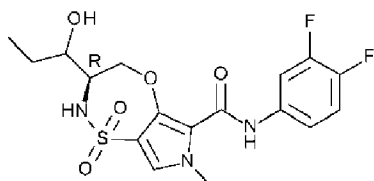
5 Pd(OH)₂/C (150 mg) s-a adăugat la o soluție de 2-(dibenzilamino)-3-(metoxi-metoxi)-3-(2-piridil)propan-1-ol (316 mg, 0,81 mmoli) în MeOH degazat și suspensia rezultată s-a agitat peste noapte sub H₂ la temperatura camerei. Amestecul de reacție s-a filtrat printr-un strat de dicalită și s-a concentrat in vid pentru a se obține 2-amino-3-(metoximetoxi)-3-(2-piridil)propan-1-ol (119 mg).

10 2-amino-3-(metoximetoxi)-3-(2-piridil)propan-1-ol (119 mg, 0,56 mmoli) s-a dizolvat în DCM (4 mL) și s-a adăugat bază Hunig (0,193 mL, 1,12 mmoli) urmată de 4-clorsulfonil-3-fluor-1-metil-pirol-2-carboxilat de etil (151 mg, 0,56 mmoli). După 4 ore, amestecul de reacție s-a diluat cu DCM (5 mL) și apoi s-a stins cu NaHCO₃ (aq., sat., 5 mL). Stratul apos s-a extras cu DCM (2 X 5 mL). Straturile organice combinate s-au evaporat pentru a se obține o spumă galbenă. Produsul brut s-a recristalizat/triturat în DCM și s-a agitat timp de 3 zile. Solidul alb format s-a filtrat și s-a spălat cu puțin DIPE pentru a se obține 3-fluor-4-[[1-(hidroximetil)-2-(metoximetoxi)-2-(2-piridil)etil]sulfamoil]-1-metil-pirol-2-carboxilat de etil (140 mg).

15 La o soluție de 3-fluor-4-[[1-(hidroximetil)-2-(metoximetoxi)-2-(2-piridil)etil]sulfamoil]-1-metil-pirol-2-carboxilat de etil (98 mg, 0,22 mmoli) și 3,4-difluoranilină (0,027 mL, 0,26 mmoli) în THF anhidru (3 mL) s-a adăugat în picături bis(trimetilsilil)amidă de litu (0,88 mL, 1 M în THF, 0,88 mmoli) într-o atmosferă de azot și s-a agitat la temperatura camerei timp de 2,5 ore. 20 Apoi amestecul de reacție s-a stins cu NH₄Cl (aq., sat., 3 mL) și s-a extras cu EtOAc (3 X 3 mL). Straturile organice combinate s-au uscat pe Na₂SO₄, s-au filtrat și s-au evaporat la sec. Reziduul s-a purificat pe silice utilizând a DCM la EtOAc gradient pentru a se obține *N*-(3,4-difluorfenil)-3-fluor-4-[[1-(hidroximetil)-2-(metoximetoxi)-2-(2-piridil)etil]sulfamoil]-1-metil-pirol-2-carboxamida (128 mg) ca un solid brun.

25 *N*-(3,4-difluorfenil)-3-fluor-4-[[1-(hidroximetil)-2-(metoximetoxi)-2-(2-piridil)etil]sulfamoil]-1-metil-pirol-2-carboxamidă (128 mg, 0,24 mmoli) și fluorură de cesiu (216 mg, 1,42 mmoli) s-au dizolvat în DMF anhidru (3 mL) și s-au încălzit la 110°C instantaneu. Amestecul s-a agitat la 110°C timp de 7 ore. Amestecul de reacție s-a stins cu apă (3 mL) și produsul s-a extras cu EtOAc (3 X 3 mL). Straturile organice combinate s-au evaporat și reziduul s-a purificat pe silice utilizând un gradient de DCM la EtOAc. Produsul brut s-a purificat prin 30 HPLC prep. (Faza staționară: RP XBridge Prep C18 OBD-10μm, 30x150mm, Faza mobilă: 0,25% NH₄HCO₃ soluție în apă, ACN) pentru a se obține compusul **129** brut și compusul **141** brut. Compusul **129** brut obținut s-a purificat pe silice utilizând un gradient de DCM la EtOAc pentru a se obține compusul **129** (14 mg) ca un solid bej. ¹H RMN (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 3,47 (s, 3 H), 3,85 - 4,03 (m, 4 H), 4,37 - 4,48 (m, 1 H), 4,74 (dd, J=12,8, 2,0 Hz, 1 H), 4,78 - 4,96 (m, 2 H), 5,10 (d, J=4,0 Hz, 1 H), 6,58 - 6,89 (m, 1 H), 6,97 - 7,16 (m, 3 H), 7,19 - 7,26 (m, 1 H), 7,52 - 7,64 (m, 2 H), 7,74 (td, J=7,7, 1,8 Hz, 1 H), 8,42 - 8,53 (m, 1 H), 8,64 (s, 1 H); Metoda D; Rt: 1,88 min. m/z: 509 (M+H)⁺ Masa exactă: 508,1.

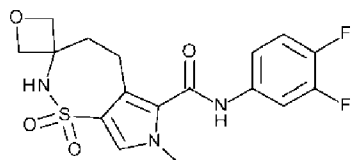
40 **Compusul 130: (3R)-N-(3,4-difluorfenil)-3-(1-hidroxipropil)-7-metil-1-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-6-carboxamida**



45 Compusul **130** (414 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul **122**, utilizând 3,4-difluoranilină în loc de 5-amino-2-fluor-benzonitril. Amestecul racemic s-a separat în epimerii săi prin SFC preparativă (Faza staționară: Kromasil (R,R) Whelk-O 1 10/100, Faza mobilă: CO₂, EtOH-iPrOH (50-50) + 0,4% iPrNH₂) pentru a se obține compusul **130a** (130 mg); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,91 (t, J=7,4 Hz, 3 H), 1,43 (dquin, J=14,2, 7,3, 7,3, 7,3 Hz, 1 H), 1,62 - 1,82 (m, 1 H), 3,34 - 3,44 (m, 1 H), 3,44 - 3,56 (m, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 3,98 (dd, J=12,8, 9,0 Hz, 1 H), 4,90 (dd, J=12,7, 1,9 Hz, 1 H), 4,98 (d, J=6,4 Hz, 1 H), 7,34 - 7,44 (m, 1 H), 7,44 - 7,51 (m, 2 H), 7,60 (d, J=9,7 Hz, 1 H), 7,87 (ddd, J=13,3, 7,5, 2,5 Hz, 1 H), 9,42 (s, 1 H); Metoda D; Rt: 1,76 min. m/z: 414 (M-H)⁻ Masa exactă: 415,1; PT: 217,4°C, și **130b** (104 mg); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,88 (t, J=7,4 Hz, 3 H), 1,29 - 1,44 (m, 1 H), 1,49 - 1,65 (m, 1 H), 3,54 - 3,66 (m, 1 H), 3,66 - 3,77 (m, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 3,99 (dd, J=12,8, 9,0 Hz, 1 H), 4,63 - 4,79 (m, 1 H), 4,86 (d, J=5,3 Hz, 1 H), 7,25 - 7,55 (m, 4 H), 7,86 (ddd, J=13,1, 7,4, 2,5

Hz, 1 H), 9,45 (s, 1 H); Metoda D; Rt: 1,78 min. m/z: 414 (M-H)⁻ Masa exactă: 415,1; PT: 214,6°C. Metoda S; Rt: **130a**: 2,65 min, **130b**: 3,46 min.

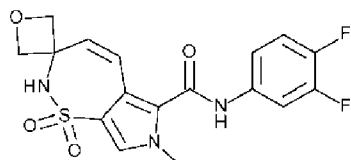
Compusul 131: *N*-(3,4-difluorfenil)-7-metil-1,1-dioxo-spiro[4,5-dihidro-2H-pirol[3,4-f]tiazepin-3,3'-oxetan]-6-carboxamida



7-Metil-1,1-dioxo-spiro[2H-pirol[3,4-f]tiazepin-3,3'-oxetan]-6-carboxilat de metil (450 mg, 1,51 mmoli) s-a dizolvat în metanol (200 mL). S-au adăugat, sub o atmosferă de azot, Et₃N (420 μL, 0,73 g/mL, 3 mmoli) și Pd/C (10%) (161 mg, 0,15 mmoli). Amestecul de reacție s-a hidrogenat timp de 1 oră și apoi s-a filtrat peste decalită și solidele s-au spălat cu THF (4 x 80 mL). Filtratul s-a evaporat la sec pentru a se obține 7-metil-1,1-dioxo-spiro[4,5-dihidro-2H-pirol[3,4-f]tiazepin-3,3'-oxetan]-6-carboxilat de metil (430 mg) ca o pulbere albă.

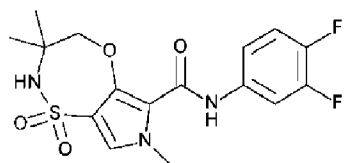
7-Metil-1,1-dioxo-spiro[4,5-dihidro-2H-pirol[3,4-f]tiazepin-3,3'-oxetan]-6-carboxilat de metil (107 mg, 0,36 mmoli) și 3,4-difluoranilină (51 mg, 0,39 mmoli) s-au dizolvat în THF (3 mL). S-a adăugat bis(trimetilsilil)amidă de litiu (2,1 mL, 1 M în THF, 2,1 mmoli) și amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 30 minute. Reacția s-a stins cu NH₄Cl (sat., aq., 5 mL) și stratul organic s-a separat. Stratul apos s-a extras cu EtOAc (2 X 5 mL) și straturile organice combinate s-au concentrat la sec. Reziduul s-a purificat utilizând HPLC Prep (Faza staționară: RP XBridge Prep C18 OBD-10μm, 50x150mm, Faza mobilă: 0,25% NH₄HCO₃ soluție în apă, ACN) pentru a se obține compusul **131** (80 mg) după recristalizarea din DCM ca o pulbere albă. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,13 - 2,25 (m, 2 H), 2,84 - 2,99 (m, 2 H), 3,69 (s, 3 H), 4,29 (d, J=6,4 Hz, 2 H), 4,64 (d, J=6,2 Hz, 2 H), 7,39 - 7,46 (m, 3 H), 7,78 - 7,89 (m, 2 H), 10,49 (s l, 1 H); Metoda B; Rt: 0,81 min. m/z: 396 (M-H)⁻ Masa exactă: 397,1.

Compusul 132: *N*-(3,4-difluorfenil)-7-metil-1,1-dioxo-spiro[2H-pirol[3,4-f]tiazepin-3,3'-oxetan]-6-carboxamida

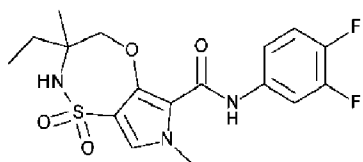


Compusul **132** (84 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul **84**, utilizând clorhidrat 3-viniloxetan-3-amină în loc de clorhidrat de (2S,3R)-3-aminopent-4-en-2-ol. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,70 (s, 3 H), 4,50 (d, J=6,4 Hz, 2 H), 4,78 (d, J=6,2 Hz, 2 H), 6,27 (d, J=12,8 Hz, 1 H), 6,50 (d, J=12,8 Hz, 1 H), 7,40 - 7,47 (m, 2 H), 7,52 (s, 1 H), 7,82 - 7,88 (m, 1 H), 8,44 (s l, 1 H), 10,76 (s l, 1 H); Metoda B; Rt: 0,82 min. m/z: 394 (M-H)⁻ Masa exactă: 395,1.

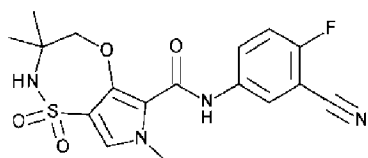
Compusul 133: *N*-(3,4-difluorfenil)-3,3,7-trimetil-1,1-dioxo-2,4-dihidropirol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-6-carboxamida



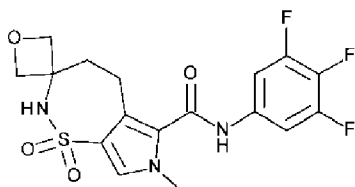
Compusul **133** (111 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul **83**, utilizând 2-amino-2-metil-1-propanol în loc de 2-amino-1,3-propandiol și ACN în loc de THF în prima etapă. Închiderea de inel s-a realizat după încălzirea 2 ore la 110°C în DMF și compusul **133** s-a purificat pe silice utilizând un gradient de la heptan la EtOAc. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,29 (s, 6 H), 3,81 (s, 3 H), 4,40 (s, 2 H), 7,37 - 7,45 (m, 3 H), 7,76 - 7,88 (m, 2 H), 9,38 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 1,01 min. m/z: 384 (M-H)⁻ Masa exactă: 385,1.

Compusul 134: *N*-(3,4-difluorfenil)-3-etil-3,7-dimetil-1,1-dioxo-2,4-dihidro-pirol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-6-carboxamida

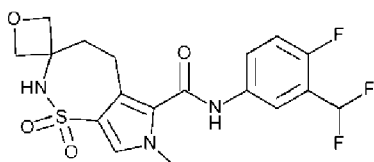
5 Compusul **134** (121 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul **133**, utilizând 2-amino-2-metilbutan-1-ol în loc de 2-amino-2-metil-1-propanol. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,92 (t, $J=7,4$ Hz, 3 H), 1,22 (s, 3 H), 1,41 - 1,50 (m, 1 H), 1,71 - 1,80 (m, 1 H), 3,81 (s, 3 H), 4,31 - 4,53 (m, 2 H), 7,37 - 7,44 (m, 3 H), 7,64 (s, 1 H), 7,81 - 7,88 (m, 1 H), 9,35 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 1,07 min. m/z : 398 (M-H) $^-$ Masa exactă: 399,1. Acest amestec racemic s-a separat în enantiomerii **134a** (49 mg) și **134b** (52 mg) prin SFC preparativă (Faza staționară: Chiralpak Diacel AS 20 x 250 mm, Faza mobilă: CO $_2$, EtOH cu 0,4% iPrNH $_2$). Metoda T; Rt: **134a**: 2,75 min, **134b**: 2,92 min.

Compusul 135: *N*-(3-cian-4-fluor-fenil)-3,3,7-trimetil-1,1-dioxo-2,4-dihidro-pirol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-6-carboxamida

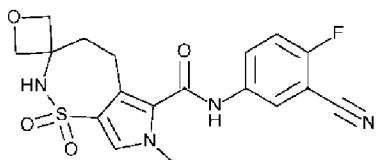
15 Compusul **135** (39 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul **133**, utilizând 5-amino-2-fluor-benzonitril în loc de 3,4-difluoranilină. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,30 (s, 6 H), 3,82 (s, 3 H), 4,41 (s, 2 H), 7,45 (s, 1 H), 7,53 (t, $J=9,1$ Hz, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 8,03 (ddd, $J=9,2, 4,8, 2,9$ Hz, 1 H), 8,16 (dd, $J=5,7, 2,6$ Hz, 1 H), 9,46 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 0,94 min. m/z : 391 (M-H) $^-$ Masa exactă: 392,1.

Compusul 136: 7-metil-1,1-dioxo-N-(3,4,5-trifluorfenil)spiro[4,5-dihidro-2H-pirol[3,4-f]tiazepin-3,3'-oxetan]-6-carboxamida

25 Compusul **136** (41 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul **131**, utilizând 3,4,5-trifluoranilină în loc de 3,4-difluoranilină. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,10 - 2,25 (m, 2 H), 2,85 - 2,97 (m, 2 H), 3,69 (s, 3 H), 4,29 (d, $J=6,4$ Hz, 2 H), 4,64 (d, $J=6,2$ Hz, 2 H), 7,47 (s, 1 H), 7,54 - 7,65 (m, 2 H), 7,84 (s, 1 H), 10,61 (s, 1 H); Metoda D; Rt: 1,67 min. m/z : 414 (M-H) $^-$ Masa exactă: 415,1.

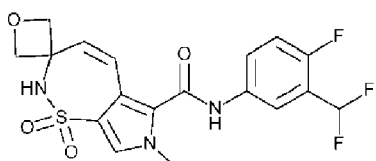
Compusul 137: *N*-[3-(difluormetil)-4-fluor-fenil]-7-metil-1,1-dioxo-spiro[4,5-dihidro-2H-pirol[3,4-f]tiazepin-3,3'-oxetan]-6-carboxamida

35 Compusul **137** (64 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul **131**, utilizând 3-(difluormetil)-4-fluor-anilină în loc de 3,4-difluoranilină. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,10 - 2,33 (m, 2 H), 2,86 - 3,00 (m, 2 H), 3,70 (s, 3 H), 4,29 (d, $J=6,4$ Hz, 2 H), 4,65 (d, $J=6,2$ Hz, 2 H), 7,23 (br t, $J=54,2$ Hz, 1 H), 7,37 (t, $J=9,5$ Hz, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 7,77 - 7,89 (m, 2 H), 8,06 (dd, $J=6,2, 2,4$ Hz, 1 H), 10,51 (s, 1 H); Metoda D; Rt: 1,59 min. m/z : 428 (M-H) $^-$ Masa exactă: 429,1.

Compusul 138: *N*-(3-cian-4-fluor-fenil)-7-metil-1,1-dioxo-spiro[4,5-dihidro-2H-pirol[3,4-f]tiazepin-3,3'-oxetan]-6-carboxamida

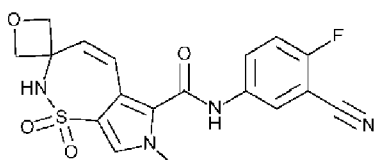
5 Compusul **138** (23 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul **131**, utilizând 5-amino-2-fluor-benzonitril în loc de 3,4-difluoranilină. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,14 - 2,27 (m, 2 H), 2,87 - 2,99 (m, 2 H), 3,70 (s, 3 H), 4,29 (d, J=6,4 Hz, 2 H), 4,64 (d, J=6,2 Hz, 2 H), 7,46 (s, 1 H), 7,55 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,97 (ddd, J=9,2, 4,8, 2,9 Hz, 1 H), 8,19 (dd, J=5,8, 2,8 Hz, 1 H), 10,61 (s, 1 H); Metoda D; Rt: 1,48 min. m/z: 403 (M-H)⁻ Masa exactă: 404,1.

10

Compusul 139: *N*-[3-(difluormetil)-4-fluor-fenil]-7-metil-1,1-dioxo-spiro[2H-pirol[3,4-f]tiazepin-3,3'-oxetan]-6-carboxamida

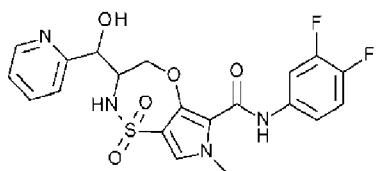
15 Compusul **139** (108 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul **132**, utilizând 3-(difluormetil)-4-fluor-anilină în loc de 3,4-difluoranilină. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,71 (s, 3 H), 4,50 (d, J=6,2 Hz, 2 H), 4,79 (d, J=6,4 Hz, 2 H), 6,27 (d, J=12,8 Hz, 1 H), 6,53 (d, J=12,8 Hz, 1 H), 7,23 (t, J=54,2 Hz, 1 H), 7,39 (t, J=9,6 Hz, 1 H), 7,52 (s, 1 H), 7,81 - 7,86 (m, 1 H), 8,06 (dd, J=6,2, 2,4 Hz, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 10,78 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 0,83 min. m/z: 426 (M-H)⁻ Masa exactă: 427,1.

20

Compusul 140: *N*-(3-cian-4-fluor-fenil)-7-metil-1,1-dioxo-spiro[2H-pirol[3,4-f]tiazepin-3,3'-oxetan]-6-carboxamida

25 Compusul **140** (23 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul **132**, utilizând 5-amino-2-fluor-benzonitril în loc de 3,4-difluoranilină. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,71 (s, 3 H), 4,51 (d, J=6,4 Hz, 2 H), 4,79 (d, J=6,4 Hz, 2 H), 6,28 (d, J=12,8 Hz, 1 H), 6,54 (d, J=12,8 Hz, 1 H), 7,53 - 7,58 (m, 2 H), 7,98 (ddd, J=9,2, 4,9, 2,6 Hz, 1 H), 8,19 (dd, J=5,8, 2,8 Hz, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 10,88 (s, 1 H); Metoda D; Rt: 1,48 min. m/z: 401 (M-H)⁻ Masa exactă: 402,1.

30

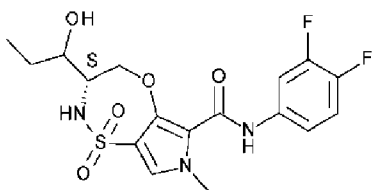
Compusul 141: *N*-(3,4-difluorfenil)-3-[hidroxi(2-piridil)metil]-7-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-6-carboxamida

35 Compusul **141** brut obținut în sinteza compusului **129** s-a purificat pe silice eluând cu un gradient de DCM la EtOAc pentru a se obține compusul **141a** (3 mg) ca un solid bej. ¹H RMN (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 3,87 - 4,04 (m, 3 H), 4,25 (dd, J=12,8, 9,0 Hz, 1 H), 4,40 - 4,53 (m, 1 H), 4,82 - 4,97 (m, 1 H), 5,00 - 5,12 (m, 1 H), 6,96 - 7,21 (m, 3 H), 7,27 - 7,37 (m, 1 H), 7,42 - 7,49 (m, 1 H), 7,58 - 7,73 (m, 1 H), 7,76 - 7,88 (m, 1 H), 8,49 - 8,60 (m, 1 H), 8,80 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 0,91 min. m/z: 465 (M+H)⁺ Masa exactă: 464,1.

40

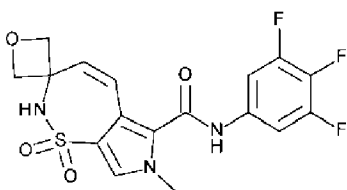
Alternativ acest compus poate fi sintetizat așa cum este descris pentru compusul 129 utilizând 6-bromopiridină-2-carbaldehidă în loc de 2-piridinăcarboxaldehidă. În decursul sintezei s-au separat diastereomerii în etapa finală utilizând HPLC preparativă (Faza staționară: RP XBridge Prep C18 OBD-10μm, 30x150mm, Faza mobilă: 0,25% NH₄HCO₃ soluție în apă, MeOH) pentru a se obține compusul **141a** (5 mg); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,87 - 4,04 (m, 3 H), 4,25 (dd, J=12,8, 9,0 Hz, 1 H), 4,40 - 4,53 (m, 1 H), 4,82 - 4,97 (m, 1 H), 5,00 - 5,12 (m, 1 H), 6,96 - 7,21 (m, 3 H), 7,27 - 7,37 (m, 1 H), 7,42 - 7,49 (m, 1 H), 7,58 - 7,73 (m, 1 H), 7,76 - 7,88 (m, 1 H), 8,49 - 8,60 (m, 1 H), 8,80 (s, 1 H); Metoda D; Rt: 1,76 min. m/z: 465 (M+H)⁺ Masa exactă: 464,1 și compusul **141b** (14 mg); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,81 (s, 3 H), 4,03 (dd, J=12,6, 9,3 Hz, 1 H), 4,13 - 4,21 (m, 1 H), 4,82 (dd, J=12,3, 1,1 Hz, 1 H), 4,90 (d, J=3,3 Hz, 1 H), 5,91 (s, 1 H), 7,26 - 7,32 (m, 1 H), 7,32 - 7,49 (m, 4 H), 7,54 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 7,77 - 7,96 (m, 2 H), 8,50 - 8,56 (m, 1 H), 9,45 (s, 1 H); Metoda D; Rt: 1,74 min. m/z: 465 (M+H)⁺ Masa exactă: 464,1. Metoda AD; Rt: **141a**: 5,75 min și 6,63 min, **141b**: 5,13 min și 6,00 min.

Compusul 142: N-(3,4-difluorfenil)-3-(1-hidroxiopropil)-7-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-6-carboxamida



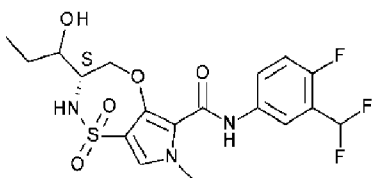
Compusul **142** (387 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul **92**, utilizând bromură de etilmagneziu în loc de bromură de ciclopropilmagneziu. Amestecul racemic s-a separat în epimerii săi prin SFC preparativă (Faza staționară: Chiralpak Daicel ID 20 x 250 mm, Faza mobilă: CO₂, EtOH + 0,4 iPrNH₂) pentru a se obține compusul **142a** (141 mg); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,91 (t, J=7,4 Hz, 3 H), 1,44 (dquin, J=14,3, 7,3, 7,3, 7,3, 7,3 Hz, 1 H), 1,64 - 1,79 (m, 1 H), 3,34 - 3,44 (m, 1 H), 3,44 - 3,55 (m, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 3,98 (dd, J=12,8, 8,8 Hz, 1 H), 4,90 (dd, J=12,5, 1,8 Hz, 1 H), 4,98 (d, J=6,2 Hz, 1 H), 7,34 - 7,44 (m, 1 H), 7,44 - 7,51 (m, 2 H), 7,60 (d, J=9,7 Hz, 1 H), 7,87 (ddd, J=13,3, 7,5, 2,5 Hz, 1 H), 9,42 (s, 1 H); Metoda D; Rt: 1,75 min. m/z: 414 (M-H)⁻ Masa exactă: 415,1; PT: 218,6°C, și **142b** (136 mg); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,88 (t, J=7,4 Hz, 3 H), 1,29 - 1,43 (m, 1 H), 1,49 - 1,63 (m, 1 H), 3,55 - 3,64 (m, 1 H), 3,66 - 3,75 (m, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 3,99 (dd, J=12,7, 9,1 Hz, 1 H), 4,68 - 4,75 (m, 1 H), 4,86 (br d, J=4,2 Hz, 1 H), 7,26 - 7,52 (m, 4 H), 7,86 (ddd, J=13,2, 7,5, 2,4 Hz, 1 H), 9,45 (s, 1 H); Metoda D; Rt: 1,77 min. m/z: 414 (M-H)⁻ Masa exactă: 415,1; PT: 212,6°C. Metoda U; Rt: **142a**: 3,06 min, **142b**: 3,64 min.

Compusul 143: 7-metil-1,1-dioxo-N-(3,4,5-trifluorfenil)spiro[2H-pirol[3,4-f]tiazepin-3,3'-oxetan]-6-carboxamida



Compusul **143** (28 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul **132**, utilizând 3,4,5-trifluoranilină în loc de 3,4-difluoranilină. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,70 (s, 3 H), 4,51 (d, J=6,4 Hz, 2 H), 4,78 (d, J=6,2 Hz, 2 H), 6,28 (d, J=12,8 Hz, 1 H), 6,50 (d, J=12,8 Hz, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 7,56 - 7,66 (m, 2 H), 8,45 (s, 1 H), 10,88 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 0,88 min. m/z: 412 (M-H)⁻ Masa exactă: 413,1.

Compusul 144: N-[3-(difluormetil)-4-fluor-fenil]-3-(1-hidroxiopropil)-7-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-6-carboxamida



Compusul **144** (420 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul **142**, utilizând 3-(difluormetil)-4-fluor-anilină în loc de 3,4-difluoranilină. Amestecul racemic s-a separat în epimerii săi prin SFC preparativă (Faza staționară: Chiralpak Daicel ID 20 x 250 mm, Faza mobilă: CO₂, EtOH + 0,4 iPrNH₂) pentru a se obține compusul **144a** (176 mg); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,92 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,44 (dquin, J=14,2, 7,1, 7,1, 7,1, 7,1 Hz, 1 H), 1,64 - 1,79 (m, 1 H), 3,35 - 3,44 (m, 1 H), 3,44 - 3,56 (m, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 3,99 (dd, J=12,7, 8,9 Hz, 1 H), 4,89 (dd, J=12,8, 1,8 Hz, 1 H), 4,98 (d, J=6,4 Hz, 1 H), 7,03 - 7,41 (m, 2 H), 7,47 (s, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,73 - 7,89 (m, 1 H), 8,04 (dd, J=6,3, 2,5 Hz, 1 H), 9,47 (s, 1 H); Metoda D; Rt: 1,75 min. m/z: 446 (M-H)⁺ Masa exactă: 447,1, și **144b** (156 mg); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,88 (t, J=7,4 Hz, 3 H), 1,30 - 1,43 (m, 1 H), 1,49 - 1,63 (m, 1 H), 3,56 - 3,64 (m, 1 H), 3,66 - 3,76 (m, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 4,00 (dd, J=12,7, 9,1 Hz, 1 H), 4,64 - 4,77 (m, 1 H), 4,86 (d, J=5,5 Hz, 1 H), 7,02 - 7,42 (m, 3 H), 7,46 (s, 1 H), 7,76 - 7,88 (m, 1 H), 8,03 (dd, J=6,3, 2,5 Hz, 1 H), 9,49 (s, 1 H); Metoda D; Rt: 1,78 min. m/z: 446 (M-H)⁺ Masa exactă: 447,1; PT: 224,6°C. Metoda U; Rt: **144a**: 2,92 min, **144b**: 3,49 min.

Sinteza 2-amino-2-pirazin-2-il-propan-1-olului.

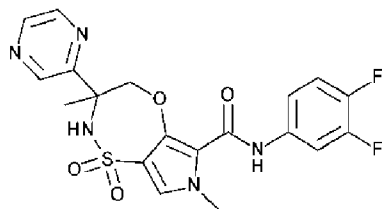
Un balon de 100 ml s-a încărcat cu acetilpirazină (2,00 g, 16,4 mmoli), NH₃ (33 mL, 7 M în MeOH, 229 mmoli) și clorură de amoniu (2,63 g, 49,1 mmoli). S-a adăugat cianură de trimetilsilil (6,2 mL, 0,793 g/mL, 49 mmoli) și amestecul s-a agitat la temperatura camerei timp de 16 ore. Amestecul s-a concentrat in vid. Reziduul s-a preluat în DCM și precipitatul s-a filtrat. Filtratul s-a concentrat in vid și reziduul s-a purificat prin cromatografie pe coloană utilizând un gradient de la 0 până la 100% EtOAc-EtOH (3-1) în heptan. Fraakțiile de produs s-au concentrat in vid pentru a se obține 2-amino-2-pirazin-2-il-propan-nitril (1,9 g) ca un ulei galben pal.

2-amino-2-pirazin-2-il-propan-nitril (1,9 g, 12,8 mmoli) s-a dizolvat în acid acetic (6,3 mL). S-a adăugat cu atenție acid bromhidric în acid acetic (30 mL) și amestecul s-a agitat timp de 1 oră la 80°C. Amestecul s-a răcit și s-a turnat în EtOAc (400 mL). Precipitatul s-a filtrat și s-a spălat cu EtOAc și ACN și s-a uscat sub vid pentru a se obține tribromhidrat de 2-amino-2-pirazin-2-il-propanamidă (5,2 g) ca un solid galben.

Tribromhidrat 2-amino-2-pirazin-2-il-propanamidă (5,2 g, 12,7 mmoli) s-a dizolvat în MeOH (50 mL). S-a adăugat cu atenție (exoterm) H₂SO₄ (5 mL) și amestecul s-a încălzit la reflux timp de 16 ore. Amestecul s-a răcit și s-a concentrat in vid. Reziduul s-a dizolvat în apă (50 mL) și s-a spălat cu EtOAc. Fraakția apoasă s-a neutralizat cu Na₂CO₃, și s-a extras cu Me-TF (2 X 50 mL). Straturile organice combinate s-au uscat (MgSO₄), s-au filtrat și s-au concentrat in vid. Reziduul s-a purificat prin cromatografie pe coloană utilizând un gradient de la 0 până la 100% EtOAc-EtOH(3-1) în heptan. Fraakțiile de produs s-au concentrat in vid pentru a se obține 2-amino-2-pirazin-2-il-propanoat de metil (371 mg) ca un ulei galben.

2-Amino-2-pirazin-2-il-propanoat de metil (371 mg, 2,05 mmoli) s-a dizolvat în MeOH (10 mL) sub atmosferă de N₂. S-a adăugat borhidruă de sodiu (155 mg, 4,10 mmoli) și amestecul s-a agitat la temperatura camerei timp de 16 ore. Amestecul s-a concentrat in vid. Reziduul s-a dizolvat în Me-TF, s-a uscat (MgSO₄), s-a filtrat și s-a concentrat in vid pentru a se obține 2-amino-2-pirazin-2-il-propan-1-ol (285 mg).

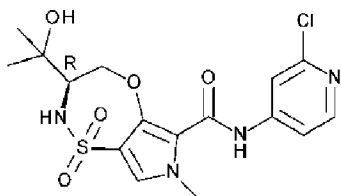
Compusul 145: N-(3,4-difluorfenil)-3,7-dimetil-1,1-dioxo-3-pirazin-2-il-2,4-dihidropirol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-6-carboxamida



Compusul **145** (221 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul **125**, utilizând 2-amino-2-pirazin-2-il-propan-1-ol în loc de clorhidrat de 2-amino-2-fenilpropan-1-ol. Inchiderea de inel s-a obținut după încălzirea 3 ore și compusul **145** s-a cristalizat din ACN. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,63 (s, 3 H), 3,82 (s, 3 H), 4,98 - 5,14 (m, 2 H), 7,38 - 7,52 (m, 3 H), 7,88 (ddd, J=13,2, 7,5, 2,5 Hz, 1 H), 8,56 - 8,60 (m, 2 H), 8,68 (s, 1 H), 9,03 (d, J=1,1 Hz, 1 H), 9,43 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 0,96 min. m/z: 448 (M-H)⁺ Masa exactă: 449,1. Amestecul racemic s-a separat în epimerii săi prin SFC preparativă (Faza staționară: Chiralpak Daicel AS 20 x 250 mm, Faza mobilă: CO₂, EtOH + 0,4 iPrNH₂) pentru a se obține compusul **145a** (89 mg); Metoda D; Rt: 1,83 min. m/z: 448 (M-H)⁺ Masa exactă: 449,1; PT: 199,4°C, și **145b** (156 mg);

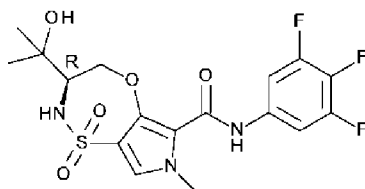
Metoda D; Rt: 1,83 min. m/z: 448 (M-H)⁻ Masa exactă: 449,1; PT: 199,4°C. Metoda T; Rt: **145a**: 3,51 min, **145b**: 4,34 min.

5 **Compusul 146: (3R)-N-(2-clor-4-piridil)-3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-7-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-6-carboxamida**



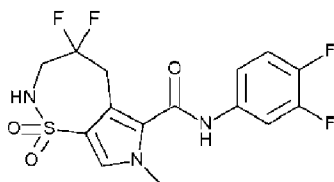
10 Compusul **146** (214 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul **93**, utilizând 4-amino-2-clorpiridină în loc de 3,4-difluoranilină. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,07 (s, 3 H), 1,25 (s, 3 H), 3,50 - 3,61 (m, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 3,96 (dd, J=12,5, 8,8 Hz, 1 H), 4,87 (s, 1 H), 4,98 (dd, J=12,4, 1,0 Hz, 1 H), 7,47 - 7,61 (m, 2 H), 7,69 (dd, J=5,6, 1,9 Hz, 1 H), 7,88 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 8,27 (d, J=5,7 Hz, 1 H), 9,69 (s, 1 H); Metoda D; Rt: 1,53 min. m/z: 413 (M-H)⁻ Masa exactă: 414,1. PT: 246,6°C.

15 **Compusul 147: (3R)-3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-7-metil-1,1-dioxo-N-(3,4,5-trifluorfenil)-3,4-dihidro-2H-pirol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-6-carboxamida**



20 Compusul **147** (259 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul **93**, utilizând 3,4,5-trifluoranilină în loc de 3,4-difluoranilină. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,07 (s, 3 H), 1,25 (s, 3 H), 3,50 - 3,60 (m, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 3,92 (dd, J=12,4, 8,9 Hz, 1 H), 4,86 (s, 1 H), 4,95 - 5,04 (m, 1 H), 7,43 - 7,59 (m, 2 H), 7,65 - 7,79 (m, 2 H), 9,49 (s, 1 H); Metoda D; Rt: 1,84 min. m/z: 432 (M-H)⁻ Masa exactă: 433,1.

25 **Compusul 148: N-(3,4-difluorfenil)-4,4-difluor-7-metil-1,1-dioxo-3,5-dihidro-2H-pirol[3,4-f]tiazepin-6-carboxamida**



30 Acid 2-iodoxibenzoic (3,71 g, 13,3 mmoli) s-a adăugat la o soluție de 3-[3-(benziloxycarbonilamino)-2-hidroxi-propil]-1-metil-pirol-2-carboxilat de etil (2,12 g, 5,89 mmoli) în EtOAc (50 mL) și s-au agitat la temperatura de reflux timp de 5 ore și 30 minute. Amestecul de reacție s-a filtrat cât a fost încă fierbinte. Precipitatul s-a spălat cu EtOAc (150mL). Stratul organic s-a spălat cu NaHCO₃ (aq., sat., 200 mL), s-a uscat pe sulfat de magneziu, s-a filtrat și s-a concentrat. Reziduul s-a purificat pe silice utilizând un gradient de la 0 până la 100% EtOAc în heptan pentru a se obține 3-[3-(benziloxycarbonilamino)-2-oxo-propil]-1-metil-pirol-2-carboxilat de etil (1,49 g) ca un ulei limpede. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,24 (t, J=7,0 Hz, 3 H), 3,76 - 3,93 (m, 7 H), 4,16 (q, J=7,2 Hz, 2 H), 5,03 (s, 2 H), 6,00 (d, J=2,4 Hz, 1 H), 7,01 (d, J=2,4 Hz, 1 H), 7,27 - 7,50 (m, 6 H); Metoda D; Rt: 1,90 min. m/z: 357 (M-H)⁻ Masa exactă: 358,2.

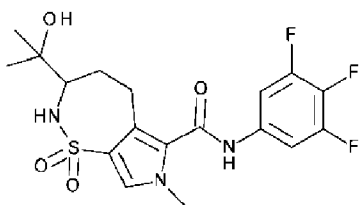
40 Trifluorură de dietilaminosulf (3,35 g, 20,8 mmoli) s-a adăugat la o soluție de 3-[3-(benziloxycarbonilamino)-2-oxo-propil]-1-metil-pirol-2-carboxilat de etil (1,49 g, 4,16 mmoli) în DCM (100 mL) și s-au agitat peste noapte la temperatura camerei. Amestecul de reacție s-a stins prin turnarea în NaHCO₃ (aq., sat., 300 mL). Stratul organic s-a uscat pe sulfat de sodiu, s-a filtrat și s-a concentrat. Reziduul s-a purificat pe silice utilizând un gradient de la 0 până la 100% EtOAc în heptan pentru a se obține 3-[3-(benziloxycarbonilamino)-2,2-difluor-propil]-1-metil-pirol-2-carboxilat de etil (371 mg) ca un ulei limpede. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,27 (t, J=7,0 Hz, 3 H), 3,32 - 3,49 (m, 4 H), 3,80 (s, 3 H), 4,20 (q, J=7,0 Hz, 2 H), 5,04 (s, 2 H), 6,08 (d,

J=2,2 Hz, 1 H), 7,01 (d, J=2,6 Hz, 1 H), 7,27 - 7,40 (m, 5 H), 7,68 (br t, J=6,2 Hz, 1 H); Metoda D; Rt: 2,07 min. m/z: 379 (M-H)⁺ Masa exactă: 380,2.

Acid clorsulfonic (7,8 g, 67 mmoli) s-a adăugat la o soluție de 3-[3-(benziloxycarbonilamino)-2,2-difluor-propil]-1-metil-pirol-2-carboxilat de etil (365 mg, 0,96 mmoli) în DCM (50 mL) și amestecul de reacție s-a agitat timp de 20 minute. Amestecul de reacție s-a turnat în apă (300mL) și stratul organic s-a spălat cu NaHCO₃ (aq., sat., 250 mL), s-a uscat pe sulfat de magneziu, s-a filtrat și s-a concentrat. Reziduul s-a purificat pe silice utilizând un gradient de la 0 până la 100% EtOAc în heptan pentru a se obține 4,4-difluor-7-metil-1,1-dioxo-3,5-dihidro-2H-pirol[3,4-f]tiazepin-6-carboxilat de etil (17 mg) sub formă de cristale albe. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,31 (t, J=7,2 Hz, 3 H), 3,66 (td, J=11,6, 7,2 Hz, 2 H), 3,76 - 3,89 (m, 5 H), 4,30 (q, J=7,1 Hz, 2 H), 7,65 (s, 1 H), 8,18 (t, J=6,8 Hz, 1 H); Metoda D; Rt: 1,65 min. m/z: 307 (M-H)⁺ Masa exactă: 308,1.

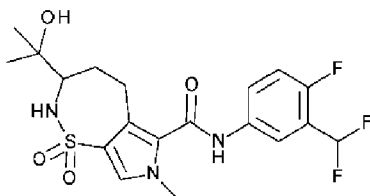
La o soluție de etil 4,4-difluor-7-metil-1,1-dioxo-3,5-dihidro-2H-pirol[3,4-f]tiazepin-6-carboxilate (17 mg, 0,055 mmoli) și 3,4-difluoranilină (22 mg, 0,17 mmoli) în THF (3 mL) s-a adăugat bis(trimetilsilil)amidă de litiu (0,33 mL, 1 M în THF, 0,33 mmoli) și s-a agitat timp de 30 minute. Amestecul de reacție s-a stins cu soluție de NH₄Cl (aq., sat., 10mL) și s-a extras cu EtOAc (50mL). Stratul organic s-a uscat pe sulfat de magneziu, s-a filtrat și s-a concentrat. Reziduul s-a purificat pe silice utilizând un gradient de la 10 până la 100% EtOAc în heptan pentru a se obține compusul **148** (9,8 mg). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,39 - 3,50 (m, 2 H), 3,61 - 3,70 (m, 2 H), 3,72 (s, 3 H), 7,39 - 7,49 (m, 2 H), 7,55 (s, 1 H), 7,81 - 7,88 (m, 1 H), 8,14 (t, J=6,9 Hz, 1 H), 10,62 (s, 1 H); Metoda D; Rt: 1,72 min. m/z: 390 (M-H)⁺ Masa exactă: 391,1.

Compusul 149: 3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-7-metil-1,1-dioxo-N-(3,4,5-trifluorfenil)-2,3,4,5-tetrahidropirol[3,4-f]tiazepin-6-carboxamida



Compusul **149** (140 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul **113**, utilizând 3,4,5-trifluoranilină în loc de 3,4-difluoranilină. Amestecul racemic s-a separat în enantiomerii săi prin SFC preparativă (Faza staționară: Chiralpak Daicel AD 20 x 250 mm, Faza mobilă: CO₂, EtOH + 0,4 iPrNH₂) pentru a se obține compusul **149a** (66 mg); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,03 (s, 3 H), 1,17 (s, 3 H), 1,33 (br q, J=11,5 Hz, 1 H), 2,17 (br dd, J=14,0, 6,9 Hz, 1 H), 2,67 - 2,78 (m, 1 H), 2,98 - 3,08 (m, 1 H), 3,21 - 3,29 (m, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 4,39 (s, 1 H), 6,85 (d, J=10,8 Hz, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 7,56 - 7,64 (m, 2 H), 10,59 (s, 1 H); Metoda D; Rt: 1,70 min. m/z: 430 (M-H)⁺ Masa exactă: 431,1, și **149b** (63 mg); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,03 (s, 3 H), 1,17 (s, 3 H), 1,27 - 1,38 (m, 1 H), 2,17 (br dd, J=14,0, 6,9 Hz, 1 H), 2,67 - 2,78 (m, 1 H), 2,98 - 3,08 (m, 1 H), 3,23 - 3,30 (m, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 4,39 (s, 1 H), 6,85 (d, J=10,6 Hz, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 7,56 - 7,64 (m, 2 H), 10,59 (s, 1 H); Metoda D; Rt: 1,70 min. m/z: 430 (M-H)⁺ Masa exactă: 431,1. Metoda R; Rt: **149a**: 2,83 min, **149b**: 3,64 min.

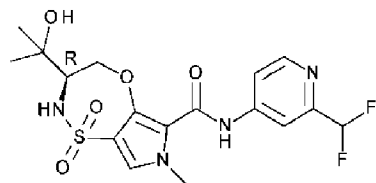
Compusul 150: N-[3-(difluormetil)-4-fluor-fenil]-3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-7-metil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirol[3,4-f]tiazepin-6-carboxamida



Compusul **150** (45 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul **113**, utilizând 3-(difluormetil)-4-fluor-anilină în loc de 3,4-difluoranilină. Amestecul racemic s-a separat în enantiomerii săi prin SFC preparativă (Faza staționară: Chiralpak Daicel AD 20 x 250 mm, Faza mobilă: CO₂, EtOH + 0,4 iPrNH₂) pentru a se obține compusul **150a** (23 mg); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,03 (s, 3 H), 1,17 (s, 3 H), 1,34 (q, J=11,6 Hz, 1 H), 2,17 (br dd, J=14,1, 6,8 Hz, 1 H), 2,66 - 2,79 (m, 1 H), 3,06 (br dd, J=14,4, 6,5 Hz, 1 H), 3,21 - 3,30 (m, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 4,39 (s, 1 H), 6,83 (d, J=10,8 Hz, 1 H), 7,22 (t, J=54,2 Hz, 1 H), 7,37 (t, J=9,6 Hz, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 7,78 - 7,84 (m, 1 H), 8,06 (dd, J=6,3, 2,3 Hz, 1 H), 10,49 (s, 1 H); Metoda D; Rt:

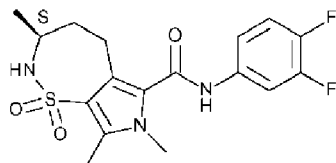
1,61 min. m/z: 444 (M-H)⁻ Masa exactă: 445,1, și **150b** (22 mg); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,03 (s, 3 H), 1,17 (s, 3 H), 1,34 (br q, J=12,0 Hz, 1 H), 2,17 (br dd, J=13,9, 6,8 Hz, 1 H), 2,68 - 2,79 (m, 1 H), 3,01 - 3,11 (m, 1 H), 3,19 - 3,30 (m, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 4,39 (s, 1 H), 6,83 (br d, J=10,6 Hz, 1 H), 7,22 (t, J=54,2 Hz, 1 H), 7,37 (t, J=9,6 Hz, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 7,78 - 7,84 (m, 1 H), 8,06 (dd, J=6,2, 2,4 Hz, 1 H), 10,49 (s, 1 H); Metoda D; Rt: 1,61 min. m/z: 444 (M-H)⁻ Masa exactă: 445,1. Metoda R; Rt: **150a**: 2,92 min, **150b**: 3,74 min.

Compusul 151: (3R)-N-[2-(difluormetil)-4-piridil]-3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-7-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirololo[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-6-carboxamida



Compusul **151** (359 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul **93**, utilizând 2-(difluormetil)piridin-4-amină în loc de 3,4-difluoranilină. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,06 (s, 3 H), 1,25 (s, 3 H), 3,49 - 3,61 (m, 1 H), 3,85 (s, 3 H), 3,97 (dd, J=12,5, 8,9 Hz, 1 H), 4,88 (s, 1 H), 4,97 (dd, J=12,9, 0,5 Hz, 1 H), 6,91 (t, J=55,0 Hz, 1 H), 7,48 - 7,61 (m, 2 H), 7,77 - 7,85 (m, 1 H), 8,09 (d, J=2,1 Hz, 1 H), 8,53 (d, J=5,6 Hz, 1 H), 9,75 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 0,73 min. m/z: 429 (M-H)⁻ Masa exactă: 430,1.

Compusul 152: (3S)-N-(3,4-difluorfenil)-3,7,8-trimetil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirololo[3,4-f]tiazepin-6-carboxamida

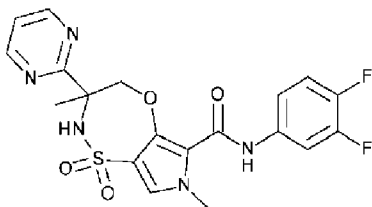


(3S)-3,7-dimetil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirololo[3,4-f]tiazepin-6-carboxilat de metil (200 mg, 0,73 mmoli) s-a dizolvat în acid acetic (5 mL) și s-a adăugat brom (0,057 mL, 3,10 g/mL, 1,10 mmoli). Soluția s-a refluxat apoi timp de 4 ore și s-a agitat la temperatura camerei 16 ore. Soluția s-a răcit apoi la 0°C, s-a stins cu NaHCO₃ și s-a extras cu EtOAc. Organicele combinate s-au uscat cu Na₂SO₄, s-au filtrat și s-au concentrat în vid. Produsul brut s-a purificat apoi pe silice utilizând heptan/EtOAc de la 100/0 la 50/50 pentru a da (3S)-8-brom-3,7-dimetil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirololo[3,4-f]tiazepin-6-carboxilat de metil (202 mg).

(3S)-8-brom-3,7-dimetil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirololo[3,4-f]tiazepin-6-carboxilat de metil (202 mg, 0,58 mmoli) și 3,4-difluoranilină (0,069 mL, 1,29 g/mL, 0,69 mmoli) s-au dizolvat în THF (5 mL) și s-a adăugat LiHMDS (1,7 mL, 1 M, 1,7 mmoli). După 2 ore soluția s-a stins cu NH₄Cl (aq., sat.) și s-au agitat timp de 5 min. Soluția s-a diluat apoi cu EtOAc, s-a extras și organicele combinate s-au uscat cu MgSO₄, s-au filtrat și s-au concentrat în vid. Produsul brut s-a purificat apoi pe silice utilizând heptan/EtOAc 100/0 la 0/100 pentru a da (3S)-8-brom-N-(3,4-difluorfenil)-3,7-dimetil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirololo[3,4-f]tiazepin-6-carboxamida (228 mg). Metoda B; Rt: 0,97 min. m/z: 446 (M-H)⁻ Masa exactă: 447,0.

(3S)-8-brom-N-(3,4-difluorfenil)-3,7-dimetil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirololo[3,4-f]tiazepin-6-carboxamida (54 mg, 0,12 mmoli) s-a dizolvat în DMF (2 mL). S-a adăugat tetrametilstanu (0,025 mL, 0,18 mmoli) și soluția s-a clătit rapid cu azot în decurs de 5 minute înainte de a se adăuga tetrakis(trifenilfosfin)paladiu (0). Flaconul s-a încălzit apoi prin iradiere la microunde la 140°C în decurs de 30 minute. Soluția filtrat apoi pe dicalită și s-a spălat cu EtOAc. Filtratul s-a concentrat în vid și s-a purificat pe silice utilizând heptan/EtOAc 100/0 la 80/20 și în continuare s-a triturat cu eter etilic pentru a da compusul **152** (37 mg) ca un solid alb. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,12 (d, J=6,8 Hz, 3 H) 1,15 - 1,39 (m, 1 H) 1,83 (br dd, J=14,0, 7,2 Hz, 1 H) 2,39 - 2,45 (m, 1 H) 2,42 (s, 2 H) 2,73 - 2,84 (m, 1 H) 2,88 - 2,98 (m, 1 H) 3,53 (s, 3 H) 3,56 - 3,65 (m, 1 H) 7,07 (d, J=9,5 Hz, 1 H) 7,35 - 7,46 (m, 2 H) 7,79 - 7,91 (m, 1 H) 10,46 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 0,93 min. m/z: 382 (M-H)⁻ Masa exactă: 383,1.

Compusul 153: N-(3,4-difluorfenil)-3,7-dimetil-1,1-dioxo-3-pirimidin-2-il-2,4-dihidropirololo[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-6-carboxamida



Compusul **153** (205 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul **125**, utilizând 2-amino-2-pirimidin-2-il-propan-1-ol în loc de 2-amino-2-fenilpropan-1-ol clorhidrat. 2-amino-2-pirimidin-2-il-propan-1-ol s-a sintetizat așa cum este descris pentru 2-amino-2-pirazin-2-il-propan-1-ol utilizând 2-acetilpirimidină în loc de acetilpirazină. Închiderea de inel s-a obținut după încălzirea 3 ore și compusul **153** s-a cristalizat din ACN. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,63 (s, 3 H), 3,80 (s, 3 H), 5,07 - 5,20 (m, 2 H), 7,36 - 7,43 (m, 2 H), 7,43 - 7,48 (m, 2 H), 7,80 - 7,87 (m, 1 H), 8,30 - 8,36 (m, 1 H), 8,86 (d, J=4,9 Hz, 2 H), 9,38 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 1,01 min. m/z: 448 (M-H)⁻ Masa exactă: 449,1. Amestecul racemic s-a separat în enantiomerii săi prin SFC preparativă (Faza staționară: Chiralpak Daicel AD 20 x 250 mm, Faza mobilă: CO₂, EtOH + 0,4 iPrNH₂) pentru a se obține compusul **153a** (75 mg); Metoda D; Rt: 1,93 min. m/z: 448 (M-H)⁻ Masa exactă: 449,1, PT: 228,3°C, și **153b** (73 mg); Metoda D; Rt: 1,94 min. m/z: 448 (M-H)⁻ Masa exactă: 449,1; PT: 228,6°C. Metoda R; Rt: **153a**: 4,67 min, **153b**: 5,97 min.

Sinteza (2R)-2-amino-2-metil-3-fenil-propan-1-olului.

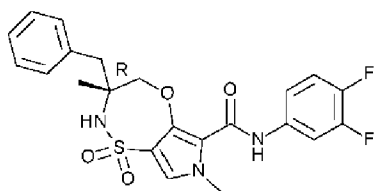
O soluție de Z-L-alanină (5 g, 22,4 mmoli) și acetal de dimetil benzaldehidă (5,11 g, 33,6 mmoli) în eter etilic (50 mL) s-a răcit la -78°C. S-a adăugat eterate de trifluorură de bor (23,5 mL, 1,15 g/mL, 190 mmoli) menținând temperatura sub -70°C. După adăugare, amestecul de reacție a fost lăsat să se încălzească la -15°C și agitarea s-a continuat, la această temperatură, peste weekend. Amestecul de reacție s-a stins în NaHCO₃ răcit (sat., aq., 100 mL) și s-a agitat timp de 30 minute. Stratul organic s-a îndepărtat și s-a evaporat sub presiune redusă. Reziduul s-a purificat pe silice utilizând un heptan la heptan:EtOAc 1:1 pentru a se obține (2S,4S)-4-metil-5-oxo-2-fenil-oxazolidin-3-carboxilat de benzil (6,2 g) ca un ulei care s-a solidificat la ședere. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,52 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 4,56 (q, J=6,9 Hz, 1 H), 5,10 (s 1, 2 H), 6,58 (s, 1 H), 7,31 (s 1, 4 H), 7,40 - 7,50 (m, 6 H).

O soluție de (2S,4S)-4-metil-5-oxo-2-fenil-oxazolidin-3-carboxilat de benzil (1,5 g, 4,82 mmoli) și bromură de benzil (572 μL, 1,44 g/mL, 4,82 mmoli) s-a adăugat în picături la o soluție de bis(trimetilsilil)amidă de litiu (5,78 mL, 1 M în THF, 5,78 mmoli) în THF (5 mL) și s-a agitat timp de 1 oră. Amestecul de reacție s-a stins cu NH₄Cl (sat., aq., 10 mL) și stratul organic s-a îndepărtat. Stratul apos s-a extras cu DCM (2 X 5 mL) și straturile organice combinate s-au evaporat la sec și reziduul s-a purificat pe silice utilizând un gradient de heptan la EtOAc pentru a se obține (2S,4R)-4-benzil-4-metil-5-oxo-2-fenil-oxazolidin-3-carboxilat de benzil (1,01 g). Metoda D; Rt: 2,38 min. m/z: 402 (M+H)⁺ Masa exactă: 401,1.

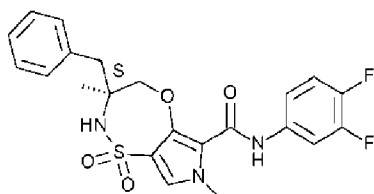
LiOH (121 mg, 5,03 mmoli) dizolvat în apă (1 mL) s-a adăugat la o soluție de (2S,4R)-4-benzil-4-metil-5-oxo-2-fenil-oxazolidin-3-carboxilat de benzil (1,01 g, 2,52 mmoli) în MeOH (10 mL). Amestecul de reacție s-a agitat timp de 2 ore. S-a adăugat HCl (aq., 1M, 5 mL) și volatilele s-au îndepărtat sub presiune redusă. Reziduul s-a purificat pe silice utilizând un gradient de heptan la EtOAc pentru a se obține (2R)-2-(benziloxycarbonilamino)-2-metil-3-fenil-propanoat de metil (691 mg). Metoda B; Rt: 1,13 min. m/z: 328 (M+H)⁺ Masa exactă: 327,2.

(2R)-2-(benziloxycarbonilamino)-2-metil-3-fenil-propanoat de metil (560 mg, 1,71 mmoli) s-a dizolvat în THF (10 mL). S-a adăugat hidrură de litiu și aluminiu (5,13 mL, 1 M în THF, 5,13 mmoli) și amestecul de reacție s-a agitat timp de 2 ore. S-a adăugat THF (100 mL) și apoi s-a adăugat tartrat de potasiu și sodiu tetrahidrat (2,17 g, 7,7 mmoli) dizolvat în apă (3 mL) și amestecul de reacție s-a agitat timp de 15 minute. S-a adăugat Na₂SO₄ și amestecul de reacție s-a agitat timp de 15 minute. Precipitatul s-a îndepărtat prin filtrare și filtratul s-a evaporat la sec. Reziduul s-a purificat pe silice utilizând un gradient de heptan la EtOAc pentru a se obține N-[(1R)-1-benzil-2-hidroxi-1-metil-etil]carbamate de benzil (186 mg).

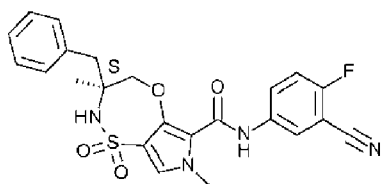
N-[(1R)-1-benzil-2-hidroxi-1-metil-etil]carbamate de benzil (186 mg, 0,62 mmoli) și Pd/C (10%) (33 mg, 0,031 mmoli) s-au distribuit în MeOH (40 mL) și s-au așezat peste noapte sub o atmosferă de hidrogen. Amestecul de reacție s-a filtrat și evaporat la sec pentru a se obține (2R)-2-amino-2-metil-3-fenil-propan-1-ol care s-a utilizat ca atare.

Compusul 154: (3R)-3-benzil-N-(3,4-difluorfenil)-3,7-dimetil-1,1-dioxo-2,4-dihidropirol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-6-carboxamida

- 5 Compusul **154** (111 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul **133**, utilizand (2R)-2-amino-2-metil-3-fenil-propan-1-ol în loc de 2-amino-2-metil-1-propanol. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,15 (s, 3 H), 2,80 (d, J=13,0 Hz, 1 H), 3,00 (d, J=13,0 Hz, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 4,40 (d, J=13,2 Hz, 1 H), 4,57 (d, J=13,0 Hz, 1 H), 7,24 - 7,38 (m, 5 H), 7,38 - 7,46 (m, 2 H), 7,47 (s, 1 H), 7,57 - 7,80 (m, 1 H), 7,81 - 7,90 (m, 1 H), 9,40 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 1,19 min. m/z: 460 (M-H)⁺ Masa exactă: 461,1.
- 10

Compusul 155: (3S)-3-benzil-N-(3,4-difluorfenil)-3,7-dimetil-1,1-dioxo-2,4-dihidropirol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-6-carboxamida

- 15 Compusul **155** (92 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul **133**, utilizand (2S)-2-amino-2-metil-3-fenil-propan-1-ol în loc de 2-amino-2-metil-1-propanol. (2S)-2-amino-2-metil-3-fenil-propan-1-ol s-a sintetizat așa cum este descris pentru (2S)-2-amino-2-metil-3-fenil-propan-1-ol utilizand Z-D-alanină în loc de Z-L-alanină. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,15 (s, 3 H), 2,80 (d, J=13,0 Hz, 1 H), 3,00 (d, J=13,2 Hz, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 4,40 (d, J=13,2 Hz, 1 H), 4,57 (d, J=13,2 Hz, 1 H), 7,25 - 7,36 (m, 5 H), 7,40 - 7,46 (m, 2 H), 7,47 (s, 1 H), 7,71 - 7,89 (m, 2 H), 9,40 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 1,19 min. m/z: 460 (M-H)⁺ Masa exactă: 461,1.
- 20

Compusul 156: (3S)-3-benzil-N-(3-cian-4-fluor-fenil)-3,7-dimetil-1,1-dioxo-2,4-dihidropirol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-6-carboxamida

- 25 Compusul **156** (41 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul **155**, utilizand 5-amino-2-fluor-benzonitril în loc de 3,4-difluoranilină. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,16 (s, 3 H), 2,79 (d, J=13,2 Hz, 1 H), 3,01 (d, J=13,2 Hz, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 4,40 (d, J=13,2 Hz, 1 H), 4,59 (d, J=13,0 Hz, 1 H), 7,24 - 7,36 (m, 5 H), 7,49 (s, 1 H), 7,55 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 8,02 (ddd, J=9,2, 4,8, 2,9 Hz, 1 H), 8,18 (dd, J=5,7, 2,6 Hz, 1 H), 9,49 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 1,13 min. m/z: 467 (M-H)⁺ Masa exactă: 468,1.
- 30

Sinteza (S)-2-(1-metilalil)izoindolin-1,3-dionei.

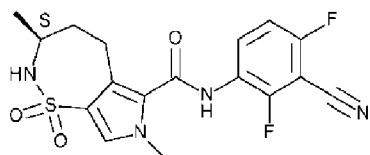
- 35 DIBAL (11 mL, 1 M în heptan, 11 mmoli) s-a adăugat în picături, la -78°C, la o soluție anhidră de (2S)-2-(benziloxycarbonilamino)propanoat de metil (2,50 g, 10,5 mmoli) în THF (50 mL). După adăugare soluția s-a stins cu atenție cu NaF (aq., sat.) la -78°C. Amestecul rezultat s-a agitat între timp fiind lăsat să se încălzească la temperatura camerei. S-a mai adăugat încă apă și amestecul de reacție s-a extras cu EtOAc (3 X 25 mL). Extractele combinate s-au evaporat la sec și reziduul s-a purificat pe silice utilizand un gradient de heptan la EtOAc pentru a se obține N-[(1S)-1-metil-2-oxo-etil]carbammat de benzil (1,13 g) ca un ulei.
- 40

- 45 Bromură de metiltrifenilfosfoniu (3,11 g, 8,69 mmoli) s-a suspendat în toluen (50 mL) și s-a răcit la 0°C. S-a adăugat bis(trimetilsilil)amidă de litiu (8,2 mL, 1 M în toluen, 8,2 mmoli).

Reacția s-a agitat la 0°C timp de 30 minute, apoi s-a răcit la - 78°C și s-a adăugat o soluție de N-[(1S)-1-metil-2-oxo-etil]carbamat de benzil (1,13 g, 5,43 mmoli) în toluen (5 mL). Soluția a fost lăsată să se încălzească la temperatura camerei, s-a agitat timp de 30 min, apoi s-a stins cu NH₄Cl sat (aq., sat.) (20 mL). Straturile s-au separat și cel apos s-a spălat cu EtOAc (10 mL). Straturile organice combinate s-au evaporat la sec și reziduul s-a purificat pe silice utilizând un gradient de heptan la EtOAc pentru a se obține N-[(1S)-1-metilalil]carbamat de benzil (230 mg) ca un ulei care s-a solidificat la ședere.

N-[(1S)-1-metilalil]carbamat de benzil (100 mg, 0,49 mmoli) s-a dizolvat în HCl (37% în H₂O, 3 mL) și s-a încălzit timp de 30 minute la 100°C. Volatilele s-au îndepărtat sub presiune redusă și reziduul s-a dizolvat în THF (5 mL). S-au adăugat bază Hunig (0,84 mL, 0,75 g/mL, 4,9 mmoli) și 1,3-izobenzofurandionă (79 mg, 0,54 mmoli) și amestecul de reacție s-a agitat peste weekend. S-a adăugat bază Hunig (0,84 mL, 0,75 g/mL, 4,9 mmoli) și amestecul de reacție s-a încălzit la 50°C timp de 2 ore. (S)-2-(1-metilalil)izindolin-1,3-diona formată în acest amestec de reacție s-a constatat a fi identică cu (*S)-2-(1-metilalil)izindolin-1,3-diona descrisă în sinteza compusului **29**. Metoda Q; Rt: (*R)-2-(1-metilalil)izindolin-1,3-dionă: 1,65 min, (*S)-2-(1-metilalil)izindolin-1,3-dionă și (S)-2-(1-metilalil)izindolin-1,3-dionă: 1,89 min.

Compusul 157: (3S)-N-(3-cian-2,4-difluor-fenil)-3,7-dimetil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirol[3,4-f]tiazepin-6-carboxamida



La 3-brom-1-metil-pirol-2-carboxilat de metil (10,0 g, 45,9 mmoli) și 2-[(1S)-1-metilalil]izindolin-1,3-dionă (10,2 g, 50,5 mmoli) în DMF (50 mL) s-a adăugat TEA (12,7 mL, 0,73 g/mL, 91,7 mmoli) și acesta s-a agitat și s-a purjat cu azot timp de 5 minute. Apoi s-a adăugat bis(tri-terț-butilfosfin)paladiu (0) (1,17 g, 2,29 mmoli) și amestecul s-a agitat și s-a încălzit într-o baie de ulei la 110°C timp de 90 minute. Amestecul rezultat s-a filtrat peste un strat de dicalită, s-a clătit cu EtOAc (300 mL) și s-a concentrat in vid. Produsul brut s-a purificat pe silice (gradient eluție: EtOAc:heptan 0:100 la 100:0). Frațiile dorite s-au concentrat sub presiune redusă pentru a se obține 3-[(E,3S)-3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)but-1-enil]-1-metil-pirol-2-carboxilat de metil (15,1 g) ca un ulei galben.

Un balon de hidrogenare s-a clătit rapid cu azot și apoi s-a încărcat cu Pd/C (10%) (2,37 g, 2,22 mmoli). La acesta s-a adăugat, sub azot, 3-[(E,3S)-3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)but-1-enil]-1-metil-pirol-2-carboxilat de metil (15,4 g, 44,5 mmoli) în THF (200 mL). Suspensia rezultată s-a agitat apoi sub o atmosferă de hidrogen la temperatura camerei timp de 2 ore. Apoi amestecul s-a filtrat peste un strat de dicalită sub un flux constant de azot și acest strat s-a clătit cu THF (250 mL). Filtratul s-a concentrat in vid pentru a se obține 3-[(3S)-3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)butil]-1-metil-pirol-2-carboxilat de metil (15,0 g).

3-[(3S)-3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)butil]-1-metil-pirol-2-carboxilat de metil (15,0 g, 44,1 mmoli) s-a dizolvat în n-butanol (150 mL). S-a adăugat etilendiamină (118 mL) și s-a agitat la temperatura camerei timp de 5 minute și apoi s-a încălzit la 90°C timp de 3 ore. Amestecul s-a răcit și s-a concentrat in vid. Reziduul s-a purificat prin cromatografie pe coloană pe silice utilizând un gradient de la 0 până la 10% MeOH/NH₃ în DCM. Frațiile de produs s-au concentrat in vid pentru a se obține 3-[(3S)-3-aminobutil]-1-metil-pirol-2-carboxilat de metil (9,1 g) ca un ulei. Metoda B; Rt: 0,52 min. m/z: 211 (M+H)⁺ Masa exactă: 210,1.

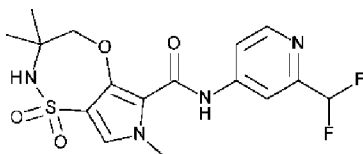
Acid clorsulfonic (55 mL, 1,75 g/mL, 832 mmoli) s-a agitat și s-a răcit într-o baie de gheață-acetonă. S-a menținut un flux slab de azot. La acesta s-a adăugat în picături 3-[(3S)-3-aminobutil]-1-metil-pirol-2-carboxilat de metil (3,50 g, 16,6 mmoli) în DCM (65 mL). După adăugare, amestecul rezultat s-a adăugat în picături la o soluție răcită cu gheață și agitată de Na₂CO₃ (176 g) în apă rece ca gheața (1 L). După adăugare, straturile s-au separat și stratul apos s-a extras cu DCM (2 X 500 mL). Extractele combinate s-au uscat aze Na₂SO₄, s-au filtrat și s-au concentrat in vid. Produsul brut s-a purificat pe silicagel utilizând un gradient eluție (heptan/iPrOH 100:0 la 20:80) pentru a se obține (3S)-3,7-dimetil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirol[3,4-f]tiazepin-6-carboxilat de metil (1,95 g) ca un ulei limpede. Metoda B; Rt: 0,73 min. m/z: 271 (M-H)⁺ Masa exactă: 272,1.

(3S)-3,7-dimetil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirol[3,4-f]tiazepin-6-carboxilat de metil (200 mg, 0,73 mmoli) și 3-amino-2,6-difluor-benzonitril (0,16 g, 0,88 mmoli) în THF anhidru (5

mL) s-au tratat cu bis(trimetilsilil)amidă de litiu (2,2 mL, 1 M în THF, 2,2 mmoli) și acestea s-au agitat peste noapte la temperatura camerei. Amestecul rezultat s-a stins cu NH_4Cl (aq., sat., 5 mL). Apoi s-au adăugat 5 mL de saramură și straturile s-au separat. Stratul apos s-a extras utilizând EtOAc (2 X 30 mL). Extractele combinate s-au concentrat in vid și produsul brut obținut s-a purificat utilizând o cromatografie pe coloană cu silicagel (gradient eluție: EtOAc:heptan 0:100 la 100:0). Frațiile dorite s-au concentrat in vid și reziduul obținut s-a purificat prin HPLC preparativă (Faza staționară: RP XBridge Prep C18 OBD-10 μm , 30x150mm, Faza mobilă: 0,25% NH_4HCO_3 soluție în apă, ACN). Frațiile dorite s-au concentrat sub presiune redusă, s-au co-evaporat cu metanol (2 X 25 mL) și s-au uscat într-o etuvă cu vid la 55°C timp de 18 ore pentru a se obține compusul 157 (7,6 mg). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,14 (d, $J=6,82$ Hz, 3 H) 1,31 - 1,45 (m, 1 H) 1,81 - 1,91 (m, 1 H) 2,77 - 2,89 (m, 1 H) 3,07 - 3,18 (m, 1 H) 3,58 - 3,67 (m, 1 H) 3,70 (s, 3 H) 7,03 (d, $J=9,68$ Hz, 1 H) 7,40 - 7,51 (m, 2 H) 8,06 (td, $J=8,97$, 6,05 Hz, 1 H) 10,31 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 0,85 min. m/z: 393 (M-H) $^-$ Masa exactă: 394,1, PT: 247,5°C.

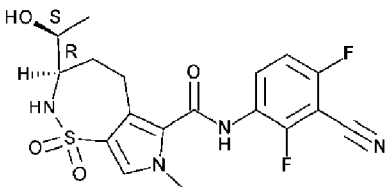
(3S)-3,7-dimetil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirol[3,4-f]tiazepin-6-carboxilat de metil (140 mg, 0,51 mmoli) și 5-amino-2-fluorbenzonitril (77 mg, 0,57 mmoli) în THF (8 mL) s-a tratat cu LiHMDS (1 mL, 1 M în THF, 1 mmoli) și s-a agitat timp de 2 ore la temperatura camerei. Amestecul rezultat s-a stins cu NH_4Cl (aq., sat., 5 mL). Apoi s-a adăugat saramură (5 mL) și straturile s-au separat. Stratul apos s-a extras cu EtOAc (2 X 10 mL). Extractele combinate s-au concentrat in vid și produsul brut obținut s-a purificat utilizând o cromatografie pe coloană cu silicagel (EtOAc:heptan 0:100 la 100:0). Frațiile dorite s-au concentrat in vid și reziduul obținut s-a purificat prin HPLC preparativă (Faza staționară: RP XBridge Prep C18 OBD-10 μm , 30x150mm, Faza mobilă: 0,25% NH_4HCO_3 soluție în apă, ACN) pentru a se obține (3S)-N-(3-cian-4-fluor-fenil)-3,7-dimetil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirol[3,4-f]tiazepin-6-carboxamida (41 mg) care este identică cu compusul 56. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,13 (d, $J=6,60$ Hz, 3 H) 1,28 - 1,42 (m, 1 H) 1,77 - 1,92 (m, 1 H) 2,77 - 2,90 (m, 1 H) 2,92 - 3,04 (m, 1 H) 3,56 - 3,66 (m, 1 H) 3,69 (s, 3 H) 7,02 (d, $J=9,68$ Hz, 1 H) 7,43 (s, 1 H) 7,54 (t, $J=9,13$ Hz, 1 H) 7,95 (ddd, $J=9,19$, 4,90, 2,86 Hz, 1 H) 8,19 (dd, $J=5,72$, 2,64 Hz, 1 H) 10,59 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 0,85 min. m/z: 375 (M-H) $^-$ Masa exactă: 376,1.

Compusul 158: N-[2-(difluormetil)-4-piridil]-3,3,7-trimetil-1,1-dioxo-2,4-dihidropirol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-6-carboxamida

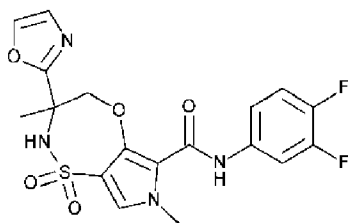


Compusul 158 (610 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul 133, utilizând 2-(difluormetil)piridin-4-amină în loc de 3,4-difluoranilină. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,30 (s, 6 H), 3,82 (s, 3 H), 4,43 (s, 2 H), 6,91 (t, $J=55,0$ Hz, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,77 - 7,81 (m, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 8,03 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H), 8,54 (d, $J=5,5$ Hz, 1 H), 9,69 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 0,82 min. m/z: 399 (M-H) $^-$ Masa exactă: 400,1, PT: 229,9°C.

Compusul 159: (3R)-N-(3-cian-2,4-difluor-fenil)-3-[(1S)-1-hidroxietyl]-7-metil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirol[3,4-f]tiazepin-6-carboxamida



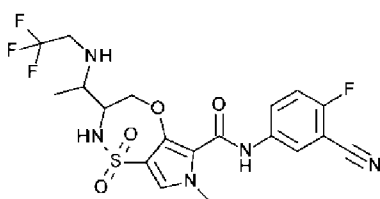
Compusul 159 (7 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul 88, utilizând 3-amino-2,6-difluor-benzonitril în loc de 3,4-difluoranilină. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,13 (d, $J=6,2$ Hz, 3 H), 1,25 - 1,37 (m, 1 H), 2,17 - 2,24 (m, 1 H), 2,71 - 2,79 (m, 1 H), 3,15 - 3,24 (m, 2 H), 3,42 - 3,53 (m, 1 H), 3,70 (s, 3 H), 4,68 (d, $J=5,7$ Hz, 1 H), 6,91 (d, $J=10,1$ Hz, 1 H), 7,43 - 7,49 (m, 2 H), 8,06 (td, $J=8,9$, 6,2 Hz, 1 H), 10,31 (s, 1 H); Metoda D; Rt: 1,71 min. m/z: 423 (M-H) $^-$ Masa exactă: 424,1.

Compusul 160: *N*-(3,4-difluorfenil)-3,7-dimetil-3-oxazol-2-il-1,1-dioxo-2,4-dihidropirol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-6-carboxamida

- 5 Compusul **160** (240 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul **153**, utilizând 1-(oxazol-2-il)etanonă în loc de 2-acetilpirimidină. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,63 (s, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 4,88 (d, J=13,3 Hz, 1 H), 5,11 (d, J=13,3 Hz, 1 H), 7,18 (d, J=0,8 Hz, 1 H), 7,38 - 7,50 (m, 3 H), 7,87 (ddd, J=13,2, 7,5, 2,4 Hz, 1 H), 8,13 (d, J=0,8 Hz, 1 H), 8,68 (s, 1 H), 9,46 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 0,93 min. m/z: 439 (M+H)⁺ Masa exactă: 438,1.
- 10 Amestecul racemic s-a separat în enantiomerii săi prin SFC preparativă (Faza staționară: Chiralpak Daicel OD 20 x 250 mm, Faza mobilă: CO₂, EtOH + 0,4 iPrNH₂) pentru a se obține compusul **160a** (88 mg); PT: 239,5°C, și **160b** (80 mg); PT: 240,2°C. Metoda Y; Rt: **160a**: 3,43 min, **160b**: 3,73 min.

15 **Sinteza 2-amino-3-(2,2,2-trifluoretilamino)butan-1-olului.**

- 4-Acetil-2,2-dimetiloxazolidin-3-carboxilat de terț-butil (3,0 g, 12 mmoli) și 2,2,2-trifluoretilamină (1,47 mL, 1,24 g/mL, 18,5 mmoli) s-au dizolvat în DCM (50 mL) și s-au agitat la temperatura camerei timp de 30 min. Apoi s-a adăugat NaBH(OAc)₃ (3,40 g, 16,0 mmoli) și amestecul de reacție s-a agitat peste noapte. Amestecul de reacție s-a diluat cu DCM (40 mL) și s-a stins cu Na₂CO₃ (aq., sat., 60 mL). Stratul organic s-a separat, s-a uscat pe Na₂SO₄, s-a filtrat și s-a evaporat la sec. Uleiul brut s-a purificat pe silice utilizând un gradient de heptan la EtOAc pentru a se obține 2,2-dimetil-4-[1-(2,2,2-trifluoretilamino)etil]oxazolidin-3-carboxilat de terț-butil (4,2 g) ca un ulei limpede. ¹H RMN (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 1,04 (d, J=6,6 Hz, 3 H), 1,35 - 1,57 (m, 15 H), 3,00 - 4,21 (m, 6 H).
- 25 2,2-Dimetil-4-[1-(2,2,2-trifluoretilamino)etil]oxazolidin-3-carboxilat de terț-butil (3,73 g, 11,43 mmoli) s-a dizolvat în 1,4-dioxan (50 mL) și s-a adăugat, la temperatura camerei, HCl (17 mL, 4 M în 1,4-dioxan, 68,6 mmoli). După agitarea timp de 5 ore, solvenții s-au îndepărtat pentru a se obține clorhidrat 2-amino-3-(2,2,2-trifluoretilamino)butan-1-ol brut care s-a utilizat ca atare în etapa următoare.
- 30

Compusul 161: *N*-(3-cian-4-fluor-fenil)-7-metil-1,1-dioxo-3-[1-(2,2,2-trifluoretilamino)etil]-3,4-dihidro-2H-pirol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-6-carboxamida

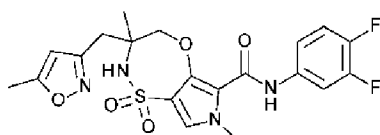
- 35 Un amestec de clorhidrat de 2-amino-3-(2,2,2-trifluoretilamino)butan-1-ol (2,13 g, 11,4 mmoli) și bază Hunig (12,4 mL, 0,75 g/mL, 72,2 mmoli) în DCM anhidru (75 mL) s-a agitat timp de 15 min pentru a se obține o soluție galbenă limpede. Apoi s-a adăugat 4-clorsulfonil-3-fluor-1-metil-pirol-2-carboxilat de etil (3,08 g, 11,43 mmoli) și soluția s-a agitat la temperatura camerei timp de 4 ore. Amestecul de reacție s-a stins cu NaHCO₃ (aq., sat., 75 mL). Stratul apos s-a extras cu DCM (2 X 50 mL). Straturile organice combinate s-au uscat pe Na₂SO₄, s-au filtrat și s-au evaporat pentru a se obține un ulei galben. Produsul brut s-a purificat pe silice utilizând un gradient de DCM la EtOAc pentru a se obține 3-fluor-4-[[1-(hidroximetil)-2-(2,2,2-trifluoretilamino)propil]sulfamoil]-1-metil-pirol-2-carboxilat de etil (4,55 g) ca un ulei galben. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,84 - 0,97 (m, 3 H), 1,28 (t, J=7,0 Hz, 3 H), 1,85 - 2,10 (m, 1 H), 2,76 - 2,91 (m, 1 H), 2,99 - 3,52 (m, 5 H), 3,82 (s, 3 H), 4,27 (q, J=7,0 Hz, 2 H), 4,54 - 4,77 (m, 1 H), 7,44 (s l, 1 H), 7,51 - 7,60 (m, 1 H); Metoda D; Rt: 1,64 min. m/z: 418 (M-H)⁻ Masa exactă: 419,1.
- 45

La o soluție de 3-fluor-4-[[1-(hidroximetil)-2-(2,2,2-trifluoretilamino)propil]sulfamoil]-1-metil-pirol-2-carboxilat de etil (1,00 g, 2,38 mmoli) și 5-amino-2-fluor-benzonitril (389 mg, 2,86

mmoli) în THF anhidru (25 mL) s-a adăugat bis(trimetilsilil)amidă de litiu (1M în THF) [4039-32-1] #JNJ-70824# (12 mL, 1 M în THF, 12 mmoli). Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 5 ore. Apoi s-a adăugat NH₄Cl (aq., sat., 30 mL) urmat de EtOAc (30 mL) și amestecul s-a agitat timp de 15 min. Cele două straturi s-au separat și stratul apos s-a extras cu EtOAc (2 X 30 mL). Straturile organice combinate s-au uscat pe Na₂SO₄, s-au filtrat și s-au concentrat sub presiune redusă pentru a se obține un ulei brun. Produsul brut s-a purificat pe silice utilizând un gradient de DCM la EtOAc pentru a se obține *N*-(3-cian-4-fluor-fenil)-3-fluor-4-[[1-(hidroximetil)-2-(2,2,2-trifluoretilamino)propil]sulfamoil]-1-metil-pirol-2-carboxamida (818 mg).

N-(3-cian-4-fluor-fenil)-3-fluor-4-[[1-(hidroximetil)-2-(2,2,2-trifluoretilamino)propil]sulfamoil]-1-metil-pirol-2-carboxamida (818 mg, 1,61 mmoli) și fluorură de cesiu (976 mg, 6,42 mmoli) s-au dizolvat în DMF anhidru (12 mL) și s-au încălzit la 110°C timp de 18 ore. Amestecul de reacție s-a stins cu apă rece (15 mL) și s-a extras cu EtOAc (3 X 15 mL). Straturile organice combinate s-au evaporat și reziduul s-a purificat pe silice utilizând un gradient de DCM la EtOAc pentru a se obține o spumă galbenă. Cei 4 izomeri s-au separat prin SFC Prep (Faza staționară: Chiralpak Daicel AS 20 microhm 500 gr, Faza mobilă: CO₂, EtOH + 0,4 iPrNH₂) pentru a se obține compusul **161a** (89 mg); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,08 (d, J=6,4 Hz, 3 H), 2,30 - 2,43 (m, 1 H), 2,71 - 2,84 (m, 1 H), 3,12 - 3,41 (m, 2 H), 3,53 - 3,63 (m, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 4,00 (dd, J=12,7, 8,9 Hz, 1 H), 4,84 (dd, J=12,8, 1,9 Hz, 1 H), 7,44 - 7,56 (m, 2 H), 7,60 (s l, 1 H), 8,00 (ddd, J=9,2, 4,9, 2,7 Hz, 1 H), 8,18 (dd, J=5,8, 2,7 Hz, 1 H), 9,55 (s, 1 H); Metoda D; Rt: 1,92 min. m/z: 488 (M-H)⁺ Masa exactă: 489,1, compusul **161b** (70 mg); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 1,08 (d, J=6,4 Hz, 3 H), 2,31 - 2,43 (m, 1 H), 2,70 - 2,85 (m, 1 H), 3,13 - 3,41 (m, 2 H), 3,53 - 3,64 (m, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 4,00 (dd, J=12,7, 8,9 Hz, 1 H), 4,84 (dd, J=12,7, 2,0 Hz, 1 H), 7,47 - 7,57 (m, 2 H), 7,62 (s l, 1 H), 8,00 (ddd, J=9,2, 4,9, 2,8 Hz, 1 H), 8,18 (dd, J=5,8, 2,7 Hz, 1 H), 9,55 (s, 1 H); Metoda D; Rt: 1,92 min. m/z: 488 (M-H)⁺ Masa exactă: 489,1, compusul **161c** (15 mg); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,07 (d, J=6,5 Hz, 3 H), 2,35 (q, J=7,4 Hz, 1 H), 2,88 - 3,02 (m, 1 H), 3,12 - 3,44 (m, 2 H), 3,62 - 3,72 (m, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 4,01 (dd, J=12,8, 9,0 Hz, 1 H), 4,72 (dd, J=12,8, 1,3 Hz, 1 H), 7,42 - 7,56 (m, 2 H), 7,59 (s l, 1 H), 8,02 (ddd, J=9,2, 4,9, 2,7 Hz, 1 H), 8,18 (dd, J=5,8, 2,7 Hz, 1 H), 9,56 (s, 1 H); Metoda D; Rt: 1,93 min. m/z: 488 (M-H)⁺ Masa exactă: 489,1 și compusul **161d** (18 mg); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,07 (d, J=6,5 Hz, 3 H), 2,35 (q, J=7,3 Hz, 1 H), 2,89 - 3,03 (m, 1 H), 3,13 - 3,45 (m, 2 H), 3,63 - 3,73 (m, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 4,01 (dd, J=12,8, 9,0 Hz, 1 H), 4,72 (dd, J=13,1, 1,2 Hz, 1 H), 7,43 - 7,56 (m, 2 H), 7,60 (s l, 1 H), 8,02 (ddd, J=9,2, 4,9, 2,7 Hz, 1 H), 8,18 (dd, J=5,8, 2,7 Hz, 1 H), 9,56 (s, 1 H); Metoda D; Rt: 1,93 min. m/z: 488 (M-H)⁺ Masa exactă: 489,1. Metoda AA; Rt: **161a**: 3,69 min, **161b**: 3,61 min, **161c**: 3,75 min, **161d**: 4,02 min.

Compusul 162: *N*-(3,4-difluorfenil)-3,7-dimetil-3-[(5-metilisoxazol-3-il)metil]-1,1-dioxo-2,4-dihidropirol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-6-carboxamida



Clorhidrat de ester metilic de DL-alanină (12,8 g, 91,7 mmoli) s-a măcinat fin și s-a adăugat la DCM (250 mL). S-a adăugat Benzofenon imină (14,4 g, 1,62 g/mL, 79,5 mmoli) și amestecul s-a agitat peste noapte la temperatura camerei. Amestecul s-a filtrat și filtratul s-a spălat cu apă. Stratul organic s-a separat și s-a concentrat in vid. Reziduul s-a purificat pe silice utilizând un gradient de la 0 până la 50% EtOAc în heptan pentru a se obține 2-(benzhidrilideneamino)propanoat de metil (15,7 g) ca un ulei limpede.

Terț-butoxid de potasiu (3,74 g, 33,3 mmoli) s-a adăugat o soluție răcită (-10°C) de 2-(benzhidrilideneamino)propanoat de metil (7,42 g, 27,8 mmoli) și 3-(clormetil)-5-metilisoxazol (3,77 g, 27,8 mmoli) în NMP (20 mL). Amestecul de reacție s-a agitat 1 oră și s-a adăugat HCl (67 mL, 1 M în H₂O, 67 mmoli) și amestecul de reacție s-a agitat peste noapte. Amestecul de reacție s-a diluat apoi cu EtOAc (100 mL) și s-a spălat cu saramură (3 X 100 mL). Straturile organice combinate s-au evaporat la sec și reziduul s-a purificat pe silice utilizând un gradient de heptan la EtOAc pentru a se obține 2-(benzhidrilideneamino)-2-metil-3-(5-metilisoxazol-3-il)propanoat de metil (4,44 g) ca un ulei. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,55 (s, 3 H), 2,37 - 2,41 (m, 3 H), 3,22 (s, 2 H), 3,69 - 3,79 (m, 3 H), 6,15 (s, 1 H), 8,78 (s l, 3 H).

2-(Benzhidrilidenamino)-2-metil-3-(5-metilisoxazol-3-il)propanoat de metil (4,44 g, 18,9 mmoli) s-a dizolvat în MeOH (50 mL) răcit într-o baie cu gheață (-10°C). S-a adăugat borhidru de sodiu (2,15 g, 56,8 mmoli) și amestecul de reacție s-a agitat peste noapte. S-a observat o

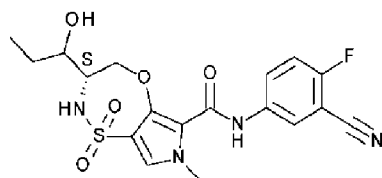
conversie incompletă. Volatilele s-au îndepărtat sub presiune redusă și reziduul s-a redistribuit în THF (100 mL) și s-a adăugat în picături hidrură de litiu și aluminiu (18,9 mL, 1 M în THF, 18,9 mmoli). Amestecul de reacție s-a agitat peste noapte. S-a adăugat sulfat de sodiu decahidrat (27,4 g, 85,1 mmoli) urmat de Na₂SO₄. Amestecul de reacție s-a filtrat și volatilele s-au îndepărtat sub presiune redusă și reziduul s-a purificat pe silice utilizând un gradient de DCM la DCM:MeOH/NH₃ 9:1 pentru a se obține 2-amino-2-metil-3-(5-metilisoxazol-3-il)propan-1-ol (1,41 g) ca un ulei limpede. Turta de filtrare s-a spălat cu MeOH și volatilele s-au îndepărtat din filtrat. Reziduul s-a purificat pe silice utilizând un gradient de DCM la DCM:MeOH/NH₃ 9:1 pentru a se obține o a doua recoltă de 2-amino-2-metil-3-(5-metilisoxazol-3-il)propan-1-ol (455 mg) ca un ulei galben.

Ambele fracții (1,44 g și 455 mg, 11,1 mmoli), 4-clorsulfonil-3-fluor-1-metil-pirol-2-carboxilatul de etil (2,74 g, 10,2 mmoli) și baza Hunig (4,37 mL, 0,75 g/mL, 25,4 mmoli) s-au dizolvat în ACN (25 mL) și amestecul de reacție s-a agitat peste noapte. Volatilele s-au îndepărtat sub presiune redusă și reziduul s-a purificat pe silice utilizând un gradient de heptan la EtOAc pentru a se obține 3-fluor-4-[[1-(hidroximetil)-1-metil-2-(5-metilisoxazol-3-il)etil]sulfamoil]-1-metil-pirol-2-carboxilat de etil (2,42 g) ca un ulei galben care s-a solidificat peste noapte.

3-Fluor-4-[[1-(hidroximetil)-1-metil-2-(5-metilisoxazol-3-il)etil]sulfamoil]-1-metil-pirol-2-carboxilat de etil (484 mg, 1,20 mmoli) și 3,4-difluoranilină (0,12 mL, 1,29 g/mL, 1,2 mmoli) s-au distribuit în THF (5 mL). S-a adăugat bis(trimetilsilil)amidă de litiu (6 mL, 1 M în THF, 6 mmoli) și amestecul de reacție s-a agitat 3 ore la temperatura camerei. Amestecul de reacție s-a stins cu NH₄Cl (sat., aq., 10 mL) și stratul organic s-a îndepărtat. Stratul apos s-a extras cu DCM (2 X 5 mL) și straturile organice combinate s-au evaporat la sec și reziduul s-a purificat pe silice utilizând un gradient de heptan la EtOAc pentru a se obține *N*-(3,4-difluorfenil)-3-fluor-4-[[1-(hidroximetil)-1-metil-2-(5-metilisoxazol-3-il)etil]sulfamoil]-1-metil-pirol-2-carboxamida (175 mg).

N-(3,4-difluorfenil)-3-fluor-4-[[1-(hidroximetil)-1-metil-2-(5-metilisoxazol-3-il)etil]sulfamoil]-1-metil-pirol-2-carboxamida (175 mg, 0,36 mmoli) și fluorură de cesiu (219 mg, 1,44 mmoli) s-au distribuit în DMF (3 mL) și s-au încălzit într-un tub pentru microunde la 110°C timp de 2 ore. Amestecul de reacție s-a încărcat direct pe un cartuș de silicagel și s-a aplicat un gradient de heptan la EtOAc pentru a se obține compusul **162**. Acesta s-a separat în enantiomerii săi prin SFC preparativă (Faza staționară: Chiralpak Diacel AD 20 x 250 mm, Faza mobilă: CO₂, MeOH + 0,4 iPrNH₂) pentru a se obține compusul **162a** (32 mg); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,21 (s, 3 H), 2,38 - 2,41 (m, 3 H), 2,87 (d, J=13,9 Hz, 1 H), 3,04 (d, J=13,9 Hz, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 4,41 (d, J=13,0 Hz, 1 H), 4,60 (d, J=13,0 Hz, 1 H), 6,21 (d, J=0,9 Hz, 1 H), 7,40 - 7,44 (m, 2 H), 7,48 (s, 1 H), 7,81 - 7,93 (m, 2 H), 9,39 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 1,04 min. m/z: 465 (M-H)⁺ Masa exactă: 466,1 și compusul **162b** (33 mg); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,21 (s, 3 H), 2,37 - 2,41 (m, 3 H), 2,87 (d, J=13,9 Hz, 1 H), 3,04 (d, J=13,9 Hz, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 4,41 (d, J=13,2 Hz, 1 H), 4,60 (d, J=13,0 Hz, 1 H), 6,21 (d, J=0,9 Hz, 1 H), 7,38 - 7,45 (m, 2 H), 7,48 (s, 1 H), 7,80 - 7,93 (m, 2 H), 9,39 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 1,04 min. m/z: 465 (M-H)⁺ Masa exactă: 466,1, ca pulberi albe după cristalizarea dintr-un amestec de EtOAc:DIPE. Metoda V; Rt: **162a**: 3,82 min, **162b**: 4,21 min.

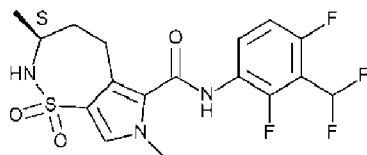
Compusul 163: *N*-(3-cian-4-fluor-fenil)-3-(1-hidroxiopropil)-7-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-6-carboxamida



Compusul **163** (132 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul **142**, utilizând 5-amino-2-fluor-benzonitril în loc de 3,4-difluoranilină. Amestecul racemic s-a separat în epimerii săi prin SFC preparativă (Faza staționară: Chiralpak Daicel AD 20 x 250 mm, Faza mobilă: CO₂, EtOH + 0,4 iPrNH₂) pentru a se obține compusul **163a** (41 mg); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,92 (t, J=7,4 Hz, 3 H), 1,44 (dquin, J=14,2, 7,3, 7,3, 7,3, 7,3 Hz, 1 H), 1,65 - 1,78 (m, 1 H), 3,35 - 3,44 (m, 1 H), 3,44 - 3,57 (m, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 3,98 (dd, J=12,6, 8,8 Hz, 1 H), 4,93 (dd, J=12,8, 2,0 Hz, 1 H), 4,99 (d, J=6,2 Hz, 1 H), 7,45 - 7,56 (m, 2 H), 7,62 (br d, J=8,6 Hz, 1 H), 8,05 (ddd, J=9,2, 4,9, 2,8 Hz, 1 H), 8,21 (dd, J=5,8, 2,7 Hz, 1 H), 9,51 (s, 1 H); Metoda D; Rt: 1,69 min. m/z: 421 (M-H)⁺ Masa exactă: 422,1, și **163b** (21 mg); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,88 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,29 - 1,43 (m, 1 H), 1,50 - 1,63 (m, 1 H), 3,55 -

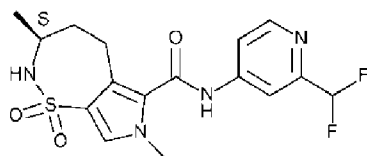
3,64 (m, 1 H), 3,67 - 3,76 (m, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 3,99 (dd, $J=12,7, 9,1$ Hz, 1 H), 4,74 (dd, $J=13,1, 0,5$ Hz, 1 H), 4,88 (br d, $J=5,3$ Hz, 1 H), 7,35 (s l, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,52 (t, $J=9,1$ Hz, 1 H), 8,05 (ddd, $J=9,2, 4,9, 2,8$ Hz, 1 H), 8,19 (dd, $J=5,8, 2,7$ Hz, 1 H), 9,54 (s, 1 H); Metoda D; Rt: 1,70 min. m/z: 421 (M-H)⁻ Masa exactă: 422,1; PT: 247,0°C. Metoda R; Rt: **163a**: 4,44 min, **163b**: 4,60 min.

Compusul 164: (3S)-N-[3-(difluormetil)-2,4-difluor-fenil]-3,7-dimetil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirol[3,4-f]tiazepin-6-carboxamida



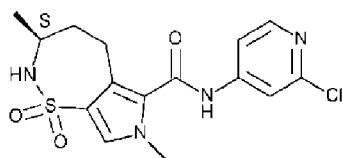
Compusul **164** (87 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul **157**, utilizând 3-(difluormetil)-2,4-difluor-anilină în loc de 3-amino-2,6-difluor-benzonitril. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,14 (d, $J=6,82$ Hz, 3 H) 1,29 - 1,52 (m, 1 H) 1,79 - 1,99 (m, 1 H) 2,74 - 2,93 (m, 1 H) 3,12 (br dd, $J=15,07, 6,05$ Hz, 1 H) 3,55 - 3,67 (m, 1 H) 3,70 (s, 3 H) 7,02 (br d, $J=9,02$ Hz, 1 H) 7,17 - 7,56 (m, 3 H) 7,77 - 7,99 (m, 1 H) 10,13 (s l, 1 H); Metoda B; Rt: 0,89 min. m/z: 418 (M-H)⁻ Masa exactă: 419,1; PT: 227,7°C.

Compusul 165: (3S)-N-[2-(difluormetil)-4-piridil]-3,7-dimetil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirol[3,4-f]tiazepin-6-carboxamida



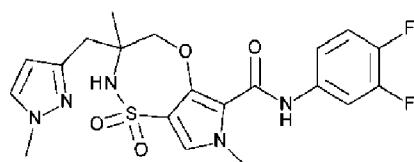
Compusul **165** (84 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul **157**, utilizând 2-(difluormetil)piridin-4-amină în loc de 3-amino-2,6-difluor-benzonitril. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,13 (d, $J=6,82$ Hz, 3 H) 1,29 - 1,44 (m, 1 H) 1,79 - 1,93 (m, 1 H) 2,78 - 2,91 (m, 1 H) 2,92 - 3,03 (m, 1 H) 3,56 - 3,68 (m, 1 H) 3,71 (s, 3 H) 6,73 - 7,12 (m, 2 H) 7,47 (s, 1 H) 7,75 (dd, $J=5,50, 1,76$ Hz, 1 H) 8,03 (d, $J=1,76$ Hz, 1 H) 8,56 (d, $J=5,50$ Hz, 1 H) 10,84 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 0,74 min. m/z: 385 (M-H)⁻ Masa exactă: 384,1.

Compusul 166: (3S)-N-(2-clor-4-piridil)-3,7-dimetil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirol[3,4-f]tiazepin-6-carboxamida



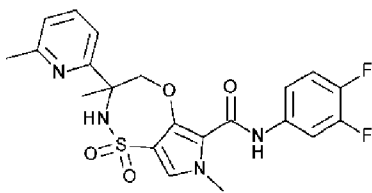
Compusul **166** (107 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul **157**, utilizând 2-clorpiridin-4-amină în loc de 3-amino-2,6-difluor-benzonitril. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,13 (d, $J=6,82$ Hz, 3 H) 1,27 - 1,47 (m, 1 H) 1,79 - 1,91 (m, 1 H) 2,78 - 2,90 (m, 1 H) 2,91 - 3,04 (m, 1 H) 3,55 - 3,67 (m, 1 H) 3,70 (s, 3 H) 7,04 (d, $J=9,46$ Hz, 1 H) 7,47 (s, 1 H) 7,58 (dd, $J=5,72, 1,76$ Hz, 1 H) 7,80 (d, $J=1,76$ Hz, 1 H) 8,29 (d, $J=5,50$ Hz, 1 H) 10,81 (s l, 1 H); Metoda B; Rt: 0,76 min. m/z: 367 (M-H)⁻ Masa exactă: 368,1.

Compusul 167: N-(3,4-difluorfenil)-3,7-dimetil-3-[(1-metilpirazol-3-il)metil]-1,1-dioxo-2,4-dihidropirol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-6-carboxamida



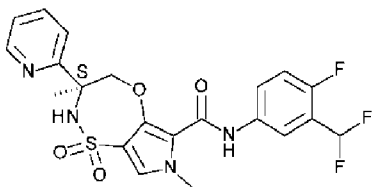
Compusul **167** (435 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul **162**, utilizând clorhidrat de 3-(clormetil)-1-metil-1H-pirazol în loc de 3-(clormetil)-5-metilisoxazol. Amestecul racemic s-a separat în enantiomerii săi prin SFC preparativă (Faza staționară: Chiralpak Daicel AD 20 x 250 mm, Faza mobilă: CO₂, MeOH + 0,4 iPrNH₂) pentru a se obține compusul **167a** (154,1 mg); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,21 (s, 3 H), 2,83 (d, J=13,9 Hz, 1 H), 2,98 (d, J=13,9 Hz, 1 H), 3,80 (s, 3 H), 3,82 (s, 3 H), 4,40 (d, J=13,0 Hz, 1 H), 4,53 (d, J=13,2 Hz, 1 H), 6,14 (d, J=2,2 Hz, 1 H), 7,38 - 7,45 (m, 2 H), 7,46 (s, 1 H), 7,60 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 7,81 - 7,88 (m, 1 H), 9,37 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 0,99 min. m/z: 464 (M-H)⁻ Masa exactă: 465,1, și **167b** (151,4 mg); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,21 (s, 3 H), 2,83 (d, J=13,9 Hz, 1 H), 2,98 (d, J=13,9 Hz, 1 H), 3,80 (s, 3 H), 3,82 (s, 3 H), 4,40 (d, J=13,0 Hz, 1 H), 4,53 (d, J=13,0 Hz, 1 H), 6,14 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,38 - 7,45 (m, 2 H), 7,46 (s, 1 H), 7,60 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 7,81 - 7,87 (m, 1 H), 9,37 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 0,99 min. m/z: 464 (M-H)⁻ Masa exactă: 465,1. Metoda V; Rt: **167a**: 3,93 min, **167b**: 4,50 min.

Compusul 168: *N*-(3,4-difluorfenil)-3,7-dimetil-3-(6-metil-2-piridil)-1,1-dioxo-2,4-dihidropirol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-6-carboxamida



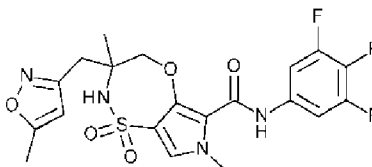
Compusul **168** (118 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul **153**, utilizând 2-acetil-6-metilpiridină în loc de 2-acetilpirimidină. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,54 - 1,59 (m, 3 H), 2,44 - 2,47 (m, 3 H), 3,79 - 3,84 (m, 3 H), 4,97 (d, J=13,4 Hz, 1 H), 5,21 (d, J=13,3 Hz, 1 H), 7,16 (d, J=7,6 Hz, 1 H), 7,37 - 7,51 (m, 3 H), 7,60 (d, J=7,9 Hz, 1 H), 7,75 (t, J=7,8 Hz, 1 H), 7,89 (ddd, J=13,2, 7,5, 2,5 Hz, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 9,40 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 1,26 min. m/z: 463 (M+H)⁺ Masa exactă: 462,1. Amestecul racemic s-a separat în enantiomerii săi prin SFC preparativă (Faza staționară: Chiralpak Daicel AS 20 x 250 mm, Faza mobilă: CO₂, EtOH + 0,4 iPrNH₂) pentru a se obține compusul **168a** (37 mg); MP: 221,9°C, și **168b** (35 mg); PT: 221,5°C. Metoda T; Rt: **168a**: 3,67 min, **168b**: 4,66 min.

Compusul 169: (3S)-*N*-[3-(difluormetil)-4-fluor-fenil]-3,7-dimetil-1,1-dioxo-3-(2-piridil)-2,4-dihidropirol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-6-carboxamida



Compusul **169** (131 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul **127**, utilizând 3-(difluormetil)-4-fluor-anilină în loc de 3,4-difluoranilină. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,55 - 1,62 (m, 3 H), 3,82 (s, 3 H), 4,99 (d, J=13,4 Hz, 1 H), 5,20 (d, J=13,3 Hz, 1 H), 7,04 - 7,41 (m, 3 H), 7,47 (s, 1 H), 7,79 - 7,89 (m, 3 H), 8,05 (dd, J=6,3, 2,6 Hz, 1 H), 8,48 - 8,52 (m, 2 H), 9,44 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 1,07 min. m/z: 479 (M-H)⁻ Masa exactă: 480,1; PT: 208,8°C.

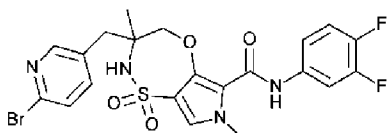
Compusul 170: 3,7-dimetil-3-[(5-metilisoxazol-3-il)metil]-1,1-dioxo-*N*-(3,4,5-trifluorfenil)-2,4-dihidropirol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-6-carboxamida



Compusul **170** (102 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul **162**, utilizând 3,4,5-trifluoranilină în loc de 3,4-difluoranilină. Acesta s-a separat în enantiomerii săi prin SFC preparativă (Faza staționară: Kromasil (R,R) Whelk-O 1 10/100, Faza mobilă: CO₂,

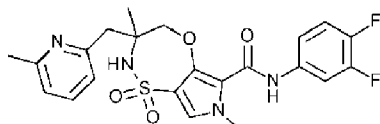
iPrOH + 0,4 iPrNH₂) pentru a se obține compusul **170a** (18 mg), ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,22 (s, 3 H), 2,40 (s, 3 H), 2,88 (d, J=14,1 Hz, 1 H), 3,05 (d, J=13,9 Hz, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 4,43 (d, J=13,2 Hz, 1 H), 4,61 (d, J=13,2 Hz, 1 H), 6,22 (s, 1 H), 7,51 (s, 1 H), 7,62 - 7,75 (m, 2 H), 7,93 (s, 1 H), 9,45 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 1,13 min. m/z: 483 (M-H)⁻ Masa exactă: 484,1 și compusul **170b** (29 mg), ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,17 - 1,27 (m, 3 H), 2,40 (s, 3 H), 2,88 (d, J=13,9 Hz, 1 H), 3,05 (d, J=14,1 Hz, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 4,42 (d, J=13,0 Hz, 1 H), 4,61 (d, J=13,2 Hz, 1 H), 6,21 (d, J=0,9 Hz, 1 H), 7,51 (s, 1 H), 7,62 - 7,70 (m, 2 H), 7,93 (s, 1 H), 9,45 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 1,13 min. m/z: 483 (M-H)⁻ Masa exactă: 484,1. Metoda X; Rt: **170a**: 4,81 min, **170b**: 5,12 min.

Compusul 171: 3-[(6-brom-3-piridil)metil]-N-(3,4-difluorfenil)-3,7-dimetil-1,1-dioxo-2,4-dihidropirolo[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-6-carboxamida



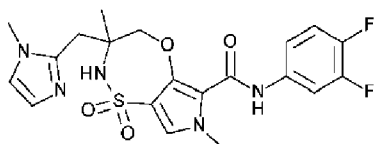
Compusul **171** (102 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul **162**, utilizând 2-brom-5-(bromometil)piridină în loc de 3-(clormetil)-5-metilisoxazol. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,13 (s, 3 H), 2,72 (d, J=13,2 Hz, 1 H), 3,04 (d, J=13,2 Hz, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 4,41 (d, J=13,2 Hz, 1 H), 4,64 (d, J=13,2 Hz, 1 H), 7,38 - 7,47 (m, 2 H), 7,49 (s, 1 H), 7,63 - 7,67 (m, 1 H), 7,67 - 7,73 (m, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,80 - 7,88 (m, 1 H), 8,31 (d, J=2,2 Hz, 1 H), 9,40 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 1,11 min. m/z: 539 (M-H)⁻ Masa exactă: 540,0, PT: 259,2°C.

Compusul 172: N-(3,4-difluorfenil)-3,7-dimetil-3-[(6-metil-2-piridil)metil]-1,1-dioxo-2,4-dihidropirolo[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-6-carboxamida



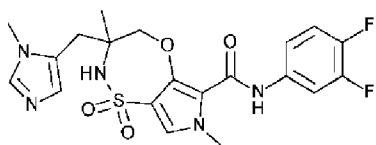
Compusul **172** (196 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul **162**, utilizând 2-(bromometil)-6-metil-piridină în loc de 3-(clormetil)-5-metilisoxazol. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,23 (s, 3 H), 2,42 (s, 3 H), 2,99 - 3,11 (m, 2 H), 3,81 (s, 3 H), 4,49 (d, J=13,0 Hz, 1 H), 4,62 (d, J=13,2 Hz, 1 H), 7,12 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 7,20 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 7,38 - 7,45 (m, 2 H), 7,46 (s, 1 H), 7,62 (t, J=7,6 Hz, 1 H), 7,79 - 7,86 (m, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 9,30 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 1,13 min. m/z: 475 (M-H)⁻ Masa exactă: 476,1, PT: 206,0°C. Acesta s-a separat în enantiomerii săi prin SFC preparativă (Faza staționară: Chiralpak Diacel AD 20 x 250 mm, Faza mobilă: CO₂, iPrOH + 0,4 iPrNH₂) pentru a se obține compusul **172a** (65 mg) și compusul **172b** (36 mg). Metoda W; Rt: **172a**: 4,20 min, **172b**: 4,40 min.

Compusul 173: N-(3,4-difluorfenil)-3,7-dimetil-3-[(1-metilimidazol-2-il)metil]-1,1-dioxo-2,4-dihidropirolo[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-6-carboxamida



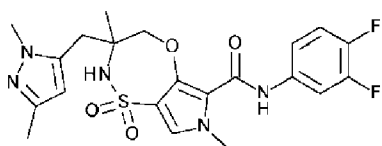
Compusul **173** (109 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul **162**, utilizând 2-clormetil-1-metil-1H-imidazol în loc de 3-(clormetil)-5-metilisoxazol. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,29 - 1,36 (m, 3 H), 2,96 - 3,10 (m, 2 H), 3,64 (s, 3 H), 3,75 - 3,83 (m, 3 H), 4,51 - 4,66 (m, 2 H), 6,82 (d, J=1,1 Hz, 1 H), 7,06 (d, J=1,1 Hz, 1 H), 7,38 - 7,46 (m, 3 H), 7,79 - 7,87 (m, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 9,37 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 0,92 min. m/z: 464 (M-H)⁻ Masa exactă: 465,1, PT: 297,1°C.

Compusul 174: N-(3,4-difluorfenil)-3,7-dimetil-3-[(3-metilimidazol-4-il)metil]-1,1-dioxo-2,4-dihidropirolo[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-6-carboxamida



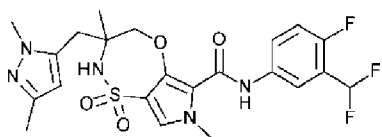
Compusul **174** (109 mg) s-a preparat intr-un mod similar celui descris pentru compusul **162**, utilizand 5-clormetil-1-metil-1H-imidazol in loc de 3-(clormetil)-5-metilisoxazol. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,03 - 1,24 (m, 3 H), 2,83 (d, J=15,0 Hz, 1 H), 2,97 (d, J=15,0 Hz, 1 H), 3,60 (s, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 4,38 (d, J=13,4 Hz, 1 H), 4,65 (d, J=13,0 Hz, 1 H), 6,80 (s, 1 H), 7,38 - 7,45 (m, 2 H), 7,46 (s, 1 H), 7,53 (s, 1 H), 7,79 - 7,91 (m, 2 H), 9,39 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 0,87 min. m/z: 464 (M-H)⁻ Masa exactă: 465,1, PT: 265,5°C.

Compusul 175: N-(3,4-difluorfenil)-3-[(2,5-dimetilpirazol-3-il)metil]-3,7-dimetil-1,1-dioxo-2,4-dihidropirol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-6-carboxamida



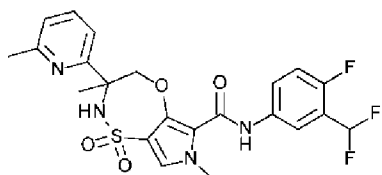
Compusul **175** (182 mg) s-a preparat intr-un mod similar celui descris pentru compusul **162**, utilizand 5-(clormetil)-1,3-dimetil-1H-pirazol in loc de 3-(clormetil)-5-metilisoxazol. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,22 (s, 3 H), 2,11 (s, 3 H), 2,85 (d, J=14,5 Hz, 1 H), 3,01 (d, J=14,7 Hz, 1 H), 3,72 (s, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 4,38 (d, J=13,2 Hz, 1 H), 4,65 (d, J=13,2 Hz, 1 H), 5,96 (s, 1 H), 7,38 - 7,48 (m, 3 H), 7,81 - 7,92 (m, 2 H), 9,39 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 0,98 min. m/z: 478 (M-H)⁻ Masa exactă: 479,1. Acesta s-a separat în enantiomerii săi prin SFC preparativă (Faza staționară: Chiralpak Diacel AD 20 x 250 mm, Faza mobilă: CO₂, EtOH + 0,4 iPrNH₂) pentru a se obține compusul **175a** (74 mg) și compusul **175b** (63 mg). Metoda R; Rt: **172a**: 3,88 min, **172b**: 5,31 min.

Compusul 176: N-[3-(difluormetil)-4-fluor-fenil]-3-[(2,5-dimetilpirazol-3-il)metil]-3,7-dimetil-1,1-dioxo-2,4-dihidropirol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-6-carboxamida



Compusul **176** s-a preparat intr-un mod similar celui descris pentru compusul **175**, utilizand 3-(difluormetil)-4-fluor-anilină în loc de 3,4-difluoranilină. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,22 (s, 3 H), 2,11 (s, 3 H), 2,94 (dd, J=55,6, 14,6 Hz, 2 H), 3,72 (s, 3 H), 3,82 (s, 3 H), 4,38 (d, J=13,2 Hz, 1 H), 4,63 (d, J=13,6 Hz, 1 H), 5,96 (s, 1 H), 7,23 (t, J=54,8 Hz, 1 H), 7,32 - 7,42 (m, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 7,76 - 7,84 (m, 1 H), 7,76 - 7,84 (m, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,97 - 8,03 (m, 1 H), 9,44 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 0,98 min. m/z: 510 (M-H)⁻ Masa exactă: 511,2. Acesta s-a separat în enantiomerii săi prin SFC preparativă (Faza staționară: Chiralpak Diacel AD 20 x 250 mm, Faza mobilă: CO₂, EtOH + 0,4 iPrNH₂) pentru a se obține compusul **176a** (97 mg) și compusul **176b** (83 mg). Metoda R; Rt: **176a**: 3,61 min, **176b**: 5,13 min.

Compusul 177: N-[3-(difluormetil)-4-fluor-fenil]-3,7-dimetil-3-(6-metil-2-piridil)-1,1-dioxo-2,4-dihidropirol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-6-carboxamida

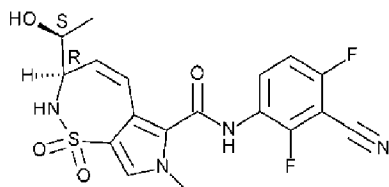


Compusul **177** (273 mg) s-a preparat intr-un mod similar celui descris pentru compusul **168**, utilizand 3-(difluormetil)-4-fluor-anilină în loc de 3,4-difluoranilină. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,52 - 1,62 (m, 3 H), 2,44 - 2,48 (m, 3 H), 3,78 - 3,86 (m, 3 H), 4,97 (d, J=13,4 Hz, 1 H), 5,20 (d, J=13,4 Hz, 1 H), 7,04 - 7,42 (m, 2 H), 7,47 (s, 1 H), 7,60 (d, J=7,9 Hz, 1 H), 7,75 (br t, J=7,7 Hz, 1 H), 7,79 - 7,87 (m, 1 H), 8,05 (dd, J=6,4, 2,7 Hz, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 9,41 -

9,47 (m, 1 H); Metoda B; Rt: 1,15 min. m/z: 493 (M-H)⁻ Masa exactă: 494,1; PT: 210,2°C. Acesta s-a separat în enantiomerii săi prin SFC prep (Faza staționară: Chiralpak Diacel AS 20 x 250 mm, Faza mobilă: CO₂, EtOH + 0,4 iPrNH₂) pentru a se obține compusul **177a** (66 mg) și compusul **177b** (86 mg). Metoda T; Rt: **177a**: 3,09 min, **177b**: 3,88 min.

5

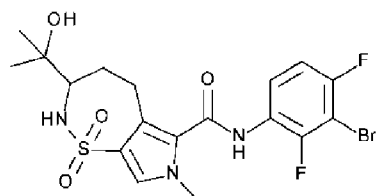
Compusul 178: (3R)-N-(3-cian-2,4-difluor-fenil)-3-[(1S)-1-hidroxi-etil]-7-metil-1,1-dioxo-2,3-dihidropirol[3,4-f]tiazepin-6-carboxamida



10 Compusul **178** (26 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul **84**, utilizând 3-amino-2,6-difluorbenzonitril în loc de 3,4-difluoranilină. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,21 (d, J=6,2 Hz, 3 H), 3,64 - 3,78 (m, 4 H), 3,82 (ddt, J=10,1, 7,4, 2,7, 2,7 Hz, 1 H), 4,98 (d, J=5,9 Hz, 1 H), 5,98 (dd, J=12,5, 2,9 Hz, 1 H), 6,70 (dd, J=12,5, 2,4 Hz, 1 H), 7,41 (d, J=9,9 Hz, 1 H), 7,47 (t, J=9,0 Hz, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 8,06 (td, J=8,9, 6,2 Hz, 1 H), 10,59 (s 1, 1 H); Metoda B; Rt: 0,73 min. m/z: 421 (M-H)⁻ Masa exactă: 422,1.

15

Compusul 179: N-(3-brom-2,4-difluor-fenil)-3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-7-metil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirol[3,4-f]tiazepin-6-carboxamida

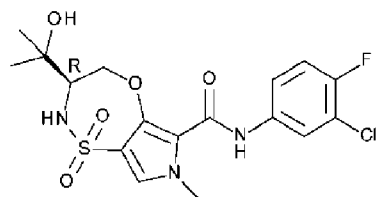


20

25 Compusul **179** (274 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul **113**, utilizând 3-brom-2,4-difluor-anilină în loc de 3,4-difluoranilină. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,04 (s, 3 H), 1,17 (s, 3 H), 1,37 (q, J=11,7 Hz, 1 H), 2,18 (br dd, J=14,2, 7,2 Hz, 1 H), 2,67 - 2,78 (m, 1 H), 3,16 - 3,30 (m, 2 H), 3,70 (s, 3 H), 4,40 (s, 1 H), 6,85 (br d, J=10,3 Hz, 1 H), 7,31 (td, J=8,6, 1,9 Hz, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 7,70 (td, J=8,7, 5,9 Hz, 1 H), 10,15 (s 1, 1 H); Metoda B; Rt: 0,86 min. m/z: 490 (M-H)⁻ Masa exactă: 491,0; PT: 236,8°C.

25

Compusul 180: (3R)-N-(3-clor-4-fluor-fenil)-3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-7-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-6-carboxamida



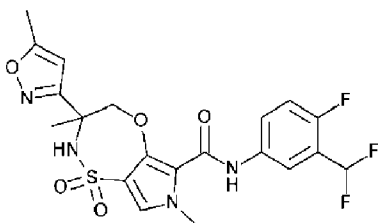
30

35 Compusul **180** (289 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul **93**, utilizând 3-clor-4-fluor-anilină în loc de 3,4-difluoranilină. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,06 (s, 3 H), 1,25 (s, 3 H), 3,55 (br t, J=8,5 Hz, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 3,93 (dd, J=12,5, 8,9 Hz, 1 H), 4,85 (s, 1 H), 4,96 (d, J=12,4 Hz, 1 H), 7,38 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,45 - 7,57 (m, 2 H), 7,65 (ddd, J=9,0, 4,3, 2,6 Hz, 1 H), 8,00 (dd, J=6,8, 2,6 Hz, 1 H), 9,41 (s, 1 H); Metoda D; Rt: 1,82 min. m/z: 430 (M-H)⁻ Masa exactă: 431,1; PT: 234,1°C.

35

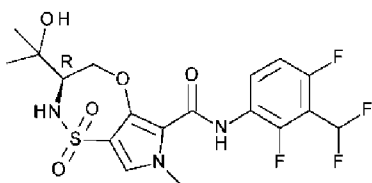
Compusul 181: N-[3-(difluormetil)-4-fluor-fenil]-3,7-dimetil-3-(5-metilisoxazol-3-il)-1,1-dioxo-2,4-dihidropirol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-6-carboxamida

40



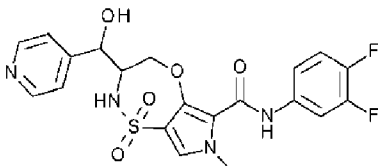
Compusul **181** (151 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul **153**, utilizând 1-(5-metilisoxazol-3-il)etanonă în loc de 2-acetilpirimidină. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,60 (s, 3 H), 2,39 - 2,43 (m, 3 H), 3,82 (s, 3 H), 4,83 (d, J=13,3 Hz, 1 H), 4,99 (d, J=13,3 Hz, 1 H), 6,34 (d, J=1,1 Hz, 1 H), 7,22 (t, J=54,2 Hz, 1 H), 7,37 (t, J=9,5 Hz, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 7,80 - 7,85 (m, 1 H), 8,05 (dd, J=6,4, 2,7 Hz, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 9,47 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 1,03 min. m/z: 483 (M+H)⁺ Masa exactă: 484,1. Amestecul racemic s-a separat în epimerii săi prin SFC preparativă (Faza staționară: Chiralpak Daicel OD 20 x 250 mm, Faza mobilă: CO₂, EtOH + 0,4 iPrNH₂) pentru a se obține compusul **181a** (47 mg) și **181b** (48 mg). Metoda Y; Rt: **181a**: 3,07 min, **181b**: 3,53 min.

Compusul 182: (3R)-N-[3-(difluormetil)-2,4-difluor-fenil]-3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-7-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-6-carboxamida



Compusul **182** (153 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul **93**, utilizând 3-(difluormetil)-2,4-difluor-anilină în loc de 3,4-difluor-anilină. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,04 (s, 3 H), 1,25 (s, 3 H), 3,53 - 3,63 (m, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 3,99 (dd, J=12,5, 8,8 Hz, 1 H), 4,83 - 5,03 (m, 2 H), 7,15 - 7,78 (m, 4 H), 8,17 - 8,34 (m, 1 H), 9,36 (s, 1 H); Metoda D; Rt: 1,79 min. m/z: 464 (M-H)⁻ Masa exactă: 465,1, PT: 182,1°C.

Compusul 183: N-(3,4-difluorfenil)-3-[hidroxi(4-piridil)metil]-7-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-6-carboxamida



La o soluție răcită de 2-(dibenzilamino)acetat de etil (10 g, 35,3 mmoli) în THF anhidru (200 mL) s-a adăugat în picături, la -70°C, bis(trimetilsilil)amidă de litiu (100 mL, 1 M în THF, 100 mmoli). Soluția s-a agitat timp de 1 oră. Apoi s-a adăugat lent 4-piridincarboxaldehidă (6,6 mL, 1,137 g/mL, 70,6 mmoli). După terminarea adității amestecul de reacție s-a încălzit la 0°C în decurs de 1 oră. S-a adăugat soluție de NH₄Cl (aq., sat., 150 mL) și produsul s-a extras cu EtOAc (3 X 200 mL). Straturile organice combinate s-au uscat pe Na₂SO₄, s-au filtrat și s-au evaporat. Reziduul s-a purificat pe silice utilizând un gradient de DCM la EtOAc pentru a se obține 2-(dibenzilamino)-3-hidroxi-3-(4-piridil)propanoat de etil (8,72 g) ca un ulei galben.

La o soluție de 2-(dibenzilamino)-3-hidroxi-3-(4-piridil)propanoat de etil (1,30 g, 2,56 mmoli) în DCM/piridină anhidră s-a adăugat imidazol (524 mg, 7,69 mmoli) urmat de TBDMS-Cl (1,16 g, 7,69 mmoli) și amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 2 ore. S-au mai adăugat încă imidazol (524 mg, 7,69 mmoli) și TBDMS-Cl (1,16 g, 7,69 mmoli) și amestecul de reacție s-a agitat peste noapte. S-au mai adăugat încă imidazol (524 mg, 7,69 mmoli) și TBDMS-Cl (1,16 g, 7,69 mmoli) și amestecul de reacție s-a agitat peste noapte. S-a adăugat piridină (15 mL) și amestecul de reacție s-a agitat peste noapte. Amestecul de reacție s-a stins cu NaHCO₃ (aq., sat.) și produsul s-a extras cu DCM (3 ori). Straturile organice combinate s-au uscat pe Na₂SO₄, s-au filtrat și s-au evaporat pentru a se obține un ulei galben, acesta s-a purificat și s-a separat în cei 2 diastereoizomeri ai săi printr-o cromatografie pe coloană cu silicagel (0% la 50% EtOAc în heptan) pentru a se obține diastereoizomerul 1 (744 mg); ¹H RMN (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm -0,30 (s, 3 H), -0,02 (s, 3 H), 0,72 (s, 9 H), 1,42 (t, J=7,1 Hz, 3 H), 3,31 (d, J=14,0 Hz, 2 H), 3,53 (d, J=9,9 Hz, 1 H), 3,91 (d, J=14,0 Hz, 2 H), 4,20 - 4,43 (m, 2 H), 4,97 (d,

J=9,9 Hz, 1 H), 6,89 - 7,02 (m, 6 H), 7,15 - 7,24 (m, 6 H), 8,48 - 8,57 (m, 2 H); Metoda D; Rt: 3,11 min. m/z: 505 (M+H)⁺ Masa exactă: 504,3 și diastereoizomerul 2 (40 mg); ¹H RMN (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm -0,23 (s, 3 H), 0,03 (s, 3 H), 0,88 (s, 9 H), 1,32 (t, J=7,1 Hz, 3 H), 3,58 (d, J=4,5 Hz, 1 H), 3,81 (d, J=14,3 Hz, 2 H), 4,07 - 4,37 (m, 4 H), 5,30 (d, J=4,5 Hz, 1 H), 7,00 - 7,09 (m, 6 H), 7,14 - 7,25 (m, 6 H), 8,45 - 8,53 (m, 2 H); Metoda D; Rt: 3,29 min. m/z: 505 (M+H)⁺ Masa exactă: 505,3.

La o soluție răcită de diastereoizomer 1 (744 mg, 1,46 mmoli) în DCM anhidru s-a adăugat lent la -78°C sub atmosferă de azot DIBAL (3,5 mL, 1 M în heptan, 3,5 mmoli) și s-a continuat agitarea la această temperatură timp de 4 ore. S-a adăugat DIBAL suplimentar (3,5 mL, 1 M în heptan, 3,5 mmoli) și reacția s-a agitat timp de alte 2 ore. Amestecul de reacție s-a stins la -78°C cu MeOH (6 mL) urmat de tartrat de sodiu și potasiu (15 mL). Apoi baia de răcire s-a îndepărtat și amestecul de reacție s-a încălzit lent la temperatura camerei. Produsul s-a extras cu DCM (3 X 20 mL). Straturile organice combinate s-au evaporat și s-au purificat pe silice utilizând un gradient de DCM la EtOAc pentru a se obține 3-[terț-butil(dimetil)silil]oxi-2-(dibenzilamino)-3-(4-piridil)propan-1-ol (611 mg) ca un ulei limpede. Metoda B; Rt: 1,42 min. m/z: 463 (M+H)⁺ Masa exactă: 462,3.

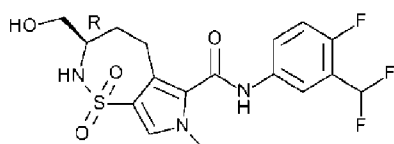
La o soluție de 3-[terț-butil(dimetil)silil]oxi-2-(dibenzilamino)-3-(4-piridil)propan-1-ol (300 mg, 0,65 mmoli) în MeOH degazat (6,5 mL) s-a adăugat hidroxid de paladiu pe carbon (91 mg, 0,65 mmoli) și suspensia rezultată s-a agitat la temperatura camerei sub atmosferă de hidrogen. După 18 ore amestecul de reacție s-a filtrat printr-un strat de dicalită (eluent MeOH) și s-a concentrat în vid. Produsul brut s-a utilizat ca atare în etapa următoare.

La un amestec de 2-amino-3-[terț-butil(dimetil)silil]oxi-3-(4-piridil)propan-1-ol (162 mg, 0,57 mmoli) și bază Hunig (0,62 mL, 0,75 g/mL, 3,6 mmoli) în DCM anhidru (3,9 mL) s-a adăugat 4-clorsulfonil-3-fluor-1-metil-pirol-2-carboxilat de etil (0,16 g, 0,57 mmoli), amestecul de reacție s-a agitat timp de 1 oră. Amestecul de reacție s-a stins cu NaHCO₃ (aq., sat., 5 mL). Cele 2 straturi s-au separat. Stratul apos s-a extras cu DCM (2 X 5 mL). Straturile organice combinate s-au evaporat și produsul brut s-a purificat pe silice utilizând un gradient de DCM la EtOAc pentru a se obține 4-[[2-[terț-butil(dimetil)silil]oxi-1-(hidroximetil)-2-(4-piridil)etil]sulfamoil]-3-fluor-1-metil-pirol-2-carboxilat de etil (120 mg) ca un ulei portocaliu.

La o soluție de 4-[[2-[terț-butil(dimetil)silil]oxi-1-(hidroximetil)-2-(4-piridil)etil]sulfamoil]-3-fluor-1-metil-pirol-2-carboxilat de etil (120 mg, 0,23 mmoli) și 3,4-difluoranilină (0,035 mL, 1,29 g/mL, 0,35 mmoli) în THF anhidru (2,8 mL) s-a adăugat lent bis(trimetilsilil)amidă de litiu (1,4 mL, 1 M în THF, 1,4 mmoli). Amestecul s-a agitat timp de 3 ore la temperatura camerei. Apoi aceasta s-a stins cu soluție de NH₄Cl (aq., sat., 10 mL) și s-a adăugat EtOAc (5 mL). Cele două straturi s-au separat și stratul apos s-a extras cu EtOAc (2 X 10 mL). Straturile organice combinate s-au concentrat sub presiune redusă. Produsul brut s-a purificat pe silice utilizând un gradient de DCM la EtOAc pentru a se obține 4-[[2-[terț-butil(dimetil)silil]oxi-1-(hidroximetil)-2-(4-piridil)etil]sulfamoil]-*N*-(3,4-difluorfenil)-3-fluor-1-metil-pirol-2-carboxamida (104 mg) ca un solid brun.

4-[[2-[terț-butil(dimetil)silil]oxi-1-(hidroximetil)-2-(4-piridil)etil]sulfamoil]-*N*-(3,4-difluorfenil)-3-fluor-1-metil-pirol-2-carboxamida (104 mg, 0,17 mmoli) și fluorură de cesiu (106 mg, 0,70 mmoli) s-au dizolvat în DMF (2 mL) și s-au încălzit la 110°C timp de 18 ore. Amestecul de reacție s-a stins cu apă rece (5 mL) și produsul s-a extras cu EtOAc (3 X 5 mL). Straturile organice combinate s-au evaporat și produsul brut s-a purificat pe silice utilizând un gradient de DCM la DCM:MeOH 9:1 pentru a se obține o spumă brună. O a doua purificare s-a efectuat prin HPLC preparativă (Faza staționară: RP XBridge Prep C18 OBD-10μm, 30x150mm, Faza mobilă: 0,25% NH₄HCO₃ soluție în apă, ACN) pentru a se obține compusul **183** (8 mg) as un amestec de 2 enantiomeri. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,73 - 3,80 (m, 1 H), 3,81 (s, 3 H), 4,17 (dd, J=12,8, 9,2 Hz, 1 H), 4,57 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 4,93 (dd, J=12,9, 2,3 Hz, 1 H), 6,10 (s l, 1 H), 7,33 - 7,51 (m, 5 H), 7,71 (s l, 1 H), 7,87 (ddd, J=13,2, 7,5, 2,5 Hz, 1 H), 8,53 - 8,62 (m, 2 H), 9,42 (s, 1 H); Metoda D; Rt: 1,62 min. m/z: 463 (M-H)⁻ Masa exactă: 464,1.

Compusul 184: (3R)-*N*-[3-(difluormetil)-4-fluor-fenil]-3-(hidroximetil)-7-metil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirol[3,4-*f*]tiazepin-6-carboxamida



Hidură de diizobutilaluminu (1,5 mL, 1 M în heptan, 1,5 mmoli) s-a adăugat în picături în decurs de 5 minute la o soluție de (3R)-7-metil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirol[3,4-

f]tiazepin-3,6-dicarboxilat de O6-etil O3-metil (239 mg, 0,70 mmoli) în 2-MetF (25 mL, 0,86 g/mL, 250 mmoli) la -78°C și s-au agitat 1 oră. S-a mai adăugat o altă cantitate de hidruură diizobutilaluminiiu (3 mL, 1 M, 3 mmoli) și amestecul de reacție s-a agitat 15 minute la -78°C. Amestecul de reacție s-a lăsat să ajungă la temperatura camerei într-o baie de apă în decurs de 10

5 minute și s-a stins cu metanol (10 mL).

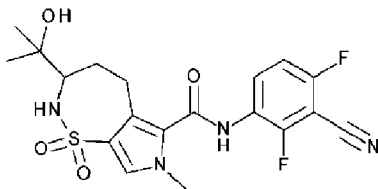
Amestecul de reacție s-a diluat cu HCl (aq., 1 M, 10 mL) și s-a extras cu EtOAc (50 mL). Stratul organic s-a separat, s-a uscat pe sulfat de magneziu, s-a filtrat și s-a concentrat. Reziduul s-a purificat pe silice utilizând un gradient de la 0 până la 100% EtOAc în heptan pentru a se obține (3R)-3-(hidroximetil)-7-metil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirolo[3,4-f]tiazepin-6-carboxilat de etil

10 (62 mg) ca o pulbere albă. Metoda D; Rt: 1,31 min. m/z: 301 (M-H)⁻ Masa exactă: 302,1.

La o soluție de etil (3R)-3-(hidroximetil)-7-metil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirolo[3,4-f]tiazepin-6-carboxilat de (62 mg, 0,205 mmoli) și clorhidrat de 3-(difluormetil)-4-fluor-anilină (51 mg, 0,26 mmoli) în THF (3 mL) s-a adăugat bis(trimetilsilil)amidă de litiu în THF (1 mL, 1 M în THF, 1 mmoli) și s-a agitat 3 ore. S-au mai adăugat încă clorhidrat 3-(difluormetil)-4-fluor-anilină (102 mg, 0,52 mmoli) și bis(trimetilsilil)amidă de litiu în THF (2 mL, 1 M în THF, 2 mmoli) și s-au agitat 1 oră. Amestecul de reacție s-a stins cu NH₄Cl (aq., sat.), s-a diluat cu saramură și s-a extras cu EtOAc. Stratul organic s-a uscat pe sulfat de magneziu, s-a filtrat și s-a concentrat. Reziduul s-a purificat pe silice utilizând un gradient de la 10 până la 100% EtOAc în heptan și apoi prin HPLC preparativă (Faza staționară: RP XBridge Prep C18 OBD-10μm, 30x150mm, Faza mobilă: 0,25% NH₄HCO₃ soluție în apă, ACN) pentru a se obține compusul 184 (11 mg). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,22 - 1,36 (m, 1 H), 2,02 (br dd, J=14,3, 6,6 Hz, 1 H), 2,75 - 2,85 (m, 1 H), 2,99 - 3,09 (m, 1 H), 3,26 (dt, J=10,3, 6,8 Hz, 1 H), 3,38 - 3,53 (m, 2 H), 3,69 (s, 3 H), 4,76 (t, J=5,7 Hz, 1 H), 6,91 (d, J=9,7 Hz, 1 H), 7,07 - 7,40 (m, 2 H), 7,42 (s, 1 H), 7,78 - 7,84 (m, 1 H), 8,06 (dd, J=6,2, 2,4 Hz, 1 H), 10,49 (s, 1 H); Metoda D; Rt: 1,50 min.

25 m/z: 416 (M-H)⁻ Masa exactă: 417,1.

Compusul 185: *N*-(3-cian-2,4-difluor-fenil)-3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-7-metil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirolo[3,4-f]tiazepin-6-carboxamida



30

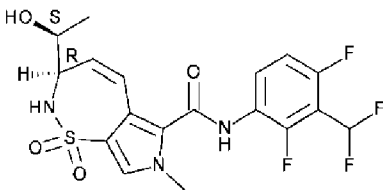
Un tub pentru microunde s-a încărcat cu compusul **179** (248 mg, 0,5 mmoli), cianură de zinc (41 mg, 0,35 mmoli), și DMF (5 mL). Acesta soluție s-a purjat cu azot timp de 10 minute și s-a adăugat 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocendiclor paladiu (II) (37 mg, 0,05 mmoli). Tubul s-a închis și s-a agitat și s-a încălzit sub iradiere cu microunde la 160°C timp de 30 minute. Amestecul de reacție s-a răcit și s-a purjat cu azot timp de 10 minute și s-a adăugat Pd(PPh₃)₄ (58 mg, 0,05 mmoli). Tubul s-a închis și s-a agitat și s-a încălzit sub iradiere cu microunde la 160°C timp de 50

35

minute. Amestecul de reacție s-a filtrat peste un strat de dicalită, s-a clătit cu 10 mL de acetonitril și s-a concentrat in vid. Reziduul s-a purificat utilizând HPLC preparativă (Faza staționară: RP XBridge Prep C18 OBD-10μm, 50x150mm, Faza mobilă: 0,25% NH₄HCO₃ soluție în apă, ACN) pentru a se obține compusul **185** (17 mg). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,03 (s, 3 H), 1,17 (s, 3 H), 1,31 - 1,42 (m, 1 H), 2,18 (br dd, J=13,5, 6,9 Hz, 1 H), 2,67 - 2,78 (m, 1 H), 3,15 - 3,29 (m, 2 H), 3,70 (s, 3 H), 4,40 (s, 1 H), 6,85 (d, J=10,6 Hz, 1 H), 7,42 - 7,48 (m, 2 H), 8,07 (td, J=8,9, 6,1 Hz, 1 H), 10,32 (s, 1, 1 H); Metoda B; Rt: 0,76 min. m/z: 437 (M-H)⁻ Masa exactă: 438,1.

40

Compusul 186: (3R)-*N*-[3-(difluormetil)-2,4-difluor-fenil]-3-[(1S)-1-hidroxi-1-metil-etil]-7-metil-1,1-dioxo-2,3-dihidropirolo[3,4-f]tiazepin-6-carboxamida



45

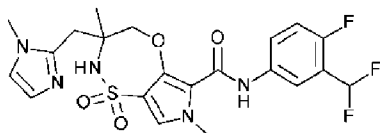
Compusul **186** (72 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul **84**, utilizând 3-(difluormetil)-2,4-difluor-anilină în loc de 3,4-difluor-anilină. ¹H RMN (400 MHz,

50

DMSO- d_6) δ ppm 1,21 (d, $J=6,2$ Hz, 3 H), 3,64 - 3,74 (m, 1 H), 3,75 (s, 3 H), 3,78 - 3,85 (m, 1 H), 4,98 (d, $J=5,9$ Hz, 1 H), 5,98 (dd, $J=12,5$, 2,6 Hz, 1 H), 6,69 (dd, $J=12,7$, 2,5 Hz, 1 H), 7,35 (t, $J=52,0$ Hz, 1 H), 7,29 - 7,48 (m, 2 H), 7,58 (s, 1 H), 7,84 - 7,91 (m, 1 H), 10,41 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 0,78 min. m/z: 446 (M-H)⁺ Masa exactă: 447,1.

5

Compusul 187: *N*-[3-(difluormetil)-4-fluor-fenil]-3,7-dimetil-3-[(1-metilimidazol-2-il)metil]-1,1-dioxo-2,4-dihidropirol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-6-carboxamida

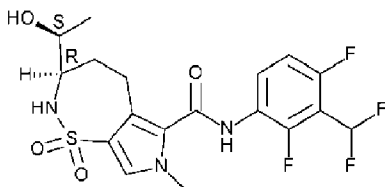


Compusul **187** (75 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul **173**, utilizând 3-(difluormetil)-4-fluor-anilină în loc de 3,4-difluoranilină. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,33 (s, 3 H), 3,01 - 3,06 (m, 2 H), 3,64 (s, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 4,54 (d, $J=13,2$ Hz, 1 H), 4,64 (d, $J=13,4$ Hz, 1 H), 6,82 (d, $J=1,1$ Hz, 1 H), 7,05 (d, $J=1,1$ Hz, 1 H), 7,22 (t, $J=54,4$ Hz, 1 H), 7,36 (t, $J=9,5$ Hz, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 7,76 - 7,81 (m, 1 H), 8,00 (dd, $J=6,3$, 2,5 Hz, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 9,41 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 0,93 min. m/z: 496 (M-H)⁺ Masa exactă: 497,1, PT: 282,8°C.

15

Compusul 188: *(3R)*-N-[3-(difluormetil)-2,4-difluor-fenil]-3-[(1S)-1-hidroxi-etil]-7-metil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirol[3,4-f]tiazepin-6-carboxamida

20

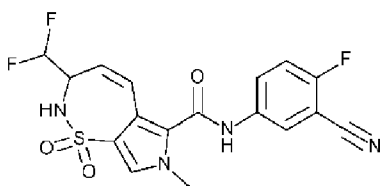


Compusul **188** (96 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul **88**, utilizând 3-(difluormetil)-2,4-difluor-anilină în loc de 3,4-difluoranilină. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,13 (d, $J=6,2$ Hz, 3 H), 1,27 - 1,38 (m, 1 H), 2,21 (br dd, $J=14,0$, 6,9 Hz, 1 H), 2,66 - 2,80 (m, 1 H), 3,16 - 3,27 (m, 2 H), 3,44 - 3,52 (m, 1 H), 3,70 (s, 3 H), 4,67 (d, $J=5,7$ Hz, 1 H), 6,90 (br d, $J=10,1$ Hz, 1 H), 7,34 (br t, $J=52,2$ Hz, 1 H), 7,30 (br t, $J=9,5$ Hz, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 7,85 - 7,92 (m, 1 H), 10,14 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 0,88 min. m/z: 448 (M-H)⁺ Masa exactă: 449,1, PT: 277,1°C.

25

Compusul 189: *N*-(3-cian-4-fluor-fenil)-3-(difluormetil)-7-metil-1,1-dioxo-2,3-dihidropirol[3,4-f]tiazepin-6-carboxamida

30



(S)-(-)-2-metil-2-propansulfinamidă (21,2 g, 175 mmoli) s-a amestecat cu 1-etoxi-2,2-difluoretanol (20,1 g, 159 mmoli). S-a adăugat etoxid de titan(IV) (50 mL, 1,09 g/mL, 238 mmoli) pentru a se forma o soluție limpede, groasă, care s-a încălzit sub azot, timp de 2 zile, la 80°C, cu un condensator de reflux. Amestecul s-a răcit la temperatura camerei și s-a diluat utilizând EtOAc (500 mL). Acesta s-a turnat în saramură (500 mL) sub agitare energetică. Acest amestec bifazic s-a filtrat peste un strat de dicalită care s-a clătit cu EtOAc (500 mL). Straturile filtratului s-au separat și stratul organic s-a uscat pe Na₂SO₄, s-a filtrat și s-a concentrat in vid. Produsul brut s-a purificat pe silice utilizând un gradient eluție (EtOAc:heptan 0:100 la 100:0) pentru a se obține *N*-(1-etoxi-2,2-difluor-etil)-2-metil-propan-2-sulfinamidă (18,3 g). Metoda B; Rt: 0,69 min. m/z: 230 (M+H)⁺ Masa exactă: 229,1.

35

40

N-(1-etoxi-2,2-difluor-etil)-2-metil-propan-2-sulfinamidă (18,0 g, 78,5 mmoli) în DCM (300 mL) s-a răcit sub un flux de azot la -50°C. La acesta s-a adăugat în picături sub azot și agitare, bromură de vinilmagneziu (118 mL, 1 M, 118 mmoli) menținând temperatura sub -47°C. După terminarea adificiei agitarea s-a continuat timp de 3 ore, a fost lăsată să ajungă la 0°C și s-a

45

agitat timp de 2 ore. Amestecul de reacție s-a stins cu NH_4Cl (aq., sat.) și s-a diluat cu EtOAc (500 mL). Straturile s-au separat și stratul apos s-a extras cu EtOAc (2 X 250 mL). Organicile combinate s-au uscat pe Na_2SO_4 , s-au filtrat și s-au concentrat in vid. Reziduul s-a purificat pe silice utilizand un gradient de heptan la EtOAc pentru a se obține *N*-[1-(difluormetil)alil]-2-metil-propan-2-sulfonamidă (8,86 g). Metoda B; Rt: 0,71 min. m/z : 212 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ Masa exactă: 211,1.

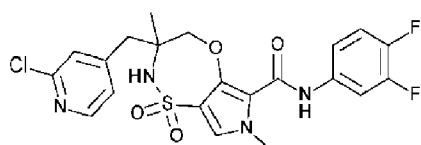
N-[1-(difluormetil)alil]-2-metil-propan-2-sulfonamidă (8,86 g, 42,0 mmoli) s-a dizolvat in MeOH (100 mL) și s-a răcit la 0°C. Acesta s-a tratat cu HCl (21 mL, 4 M in dioxan, 84 mmoli). Amestecul rezultat s-a agitat timp de 2 ore. Amestecul s-a concentrat in vid. Reziduul obținut s-a triturat cu eter etilic, s-a filtrat, s-a clătit cu eter etilic (100 mL) și s-a uscat într-o etuvă cu vid pentru a se obține clorhidrat de 1,1-difluorbut-3-en-2-amină (5,4 g) ca un solid alb.

3-Brom-4-clorsulfonil-1-metil-pirol-2-carboxilat de metil (3,68 g, 11,6 mmoli) s-a dizolvat în piridină (10 mL). S-a adăugat clorhidrat de 1,1-difluorbut-3-en-2-amină (2 g, 13,9 mmoli) și amestecul s-a agitat la temperatura camerei timp de 19 ore. Amestecul rezultat s-a concentrat in vid și reziduul s-a purificat pe silice (gradient de eluție: EtOAc:heptan 0:100 la 100:0) pentru a se obține 3-brom-4-[1-(difluormetil)alilsulfamoil]-1-metil-pirol-2-carboxilat de metil (1200 mg). Metoda B; Rt: 0,84 min. m/z : 385 ($\text{M}-\text{H}$)⁻ Masa exactă: 386,0.

3-Brom-4-[1-(difluormetil)alilsulfamoil]-1-metil-pirol-2-carboxilat de metil (200 mg, 0,52 mmoli) și 5-amino-2-fluor-benzonitril (84 mg, 0,62 mmoli) in THF anhidru (5 mL) s-a tratat, la temperatura camerei, cu bis(trimetilsilil)amidă de litiu (1,6 mL, 1 M în THF, 1,6 mmoli). După 1 oră la temperatura camerei, s-a adăugat bis(trimetilsilil)amidă de litiu (1 mL, 1 M în THF, 1 mmoli) și amestecul s-a agitat timp de 1 oră la temperatura camerei. Amestecul s-a stins cu NH_4Cl (aq., sat., 10 mL) și saramură (10 mL). Straturile s-au separat și stratul apos s-a extras cu EtOAc (3 X 20 mL). Extractele combinate s-au uscat pe Na_2SO_4 , s-au filtrat și s-au concentrat in vid. Produsul brut s-a purificat pe silice (gradient de eluție: EtOAc:heptan 0:100 la 100:0) pentru a se obține 3-brom-*N*-(3-cian-4-fluor-fenil)-4-[1-(difluormetil)alilsulfamoil]-1-metil-pirol-2-carboxamida (210 mg).

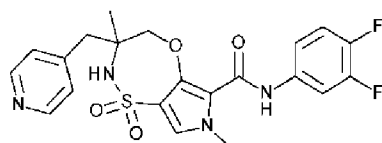
3-brom-*N*-(3-cian-4-fluor-fenil)-4-[1-(difluormetil)alilsulfamoil]-1-metil-pirol-2-carboxamida (210 mg, 0,43 mmoli) in DMF (1 mL) cu TEA (0,12 mL, 0,73 g/mL, 0,85 mmoli) s-a purjat cu azot timp de 5 minute. Apoi s-a adăugat bis(tri-terț-butilfosfin)paladiu (0) (11 mg, 0,021 mmoli) și amestecul s-a încălzit la 90°C, timp de 2 ore, sub azot, într-un tub etanșat. Amestecul s-a turnat ca atare pe un strat de silice și s-a aplicat un gradient de heptan la EtOAc pentru a se obține compusul 189 (86 mg). ¹H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3,74 (s, 3 H) 4,38 - 4,59 (m, 1 H) 5,74 (dd, $J=12,54$, 2,86 Hz, 1 H) 6,07 - 6,49 (m, 1 H) 6,76 (dd, $J=12,54$, 2,64 Hz, 1 H) 7,56 (t, $J=9,13$ Hz, 1 H) 7,68 (s, 1 H) 7,98 (ddd, $J=9,19$, 4,90, 2,64 Hz, 1 H) 8,03 - 8,34 (m, 2 H) 10,93 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 0,88 min. m/z : 409 ($\text{M}-\text{H}$)⁻ Masa exactă: 410,1.

Compusul 190: 3-[(2-clor-4-piridil)metil]-*N*-(3,4-difluorfenil)-3,7-dimetil-1,1-dioxo-2,4-dihidropirol[3,4-*b*][1,4,5]oxatiazepin-6-carboxamida



Compusul 190 (90 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul 162, utilizand 2-clor-4-(clormetil)piridină în loc de 3-(clormetil)-5-metiloxazol. ¹H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,37 (s, 3 H) 2,65 (d, $J=12,9$ Hz, 1 H) 3,35 (d, $J=13,2$ Hz, 1 H) 3,97 (s, 3 H) 4,38 (d, $J=13,2$ Hz, 1 H) 4,65 (s, 1 H) 4,98 (br d, $J=13,4$ Hz, 1 H) 7,07 (s, 1 H) 7,09 - 7,18 (m, 2 H) 7,26 (d, $J=1,3$ Hz, 1 H) 7,32 (s, 1 H) 7,61 - 7,69 (m, 1 H) 8,39 (d, $J=5,1$ Hz, 1 H) 8,61 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 1,07 min. m/z : 495 ($\text{M}-\text{H}$)⁻ Masa exactă: 496,1, PT: 225,0°C.

Compusul 191: *N*-(3,4-difluorfenil)-3,7-dimetil-1,1-dioxo-3-(4-piridilmetil)-2,4-dihidropirol[3,4-*b*][1,4,5]oxatiazepin-6-carboxamida



Compusul 190 (70 mg, 0,14 mmoli) s-a dizolvat in MeOH (25 mL) și s-a adăugat Pd/C (10%) (15 mg, 0,014 mmoli) și amestecul de reacție s-a așezat sub o atmosferă de hidrogen. După

2 ore soluția s-a filtrat pe dicalită, s-a concentrat in vid, s-a redizolvat in DCM (30 mL), s-a neutralizat cu NaHCO_3 (aq., sat.) și organicele combinate s-au concentrat in vid și s-a purificat pe silice utilizand DCM/MeOH 100/0 la 90/10 pentru a se obține compusul **191** (23 mg). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,15 (s, 3 H) 2,74 (d, $J=13,0$ Hz, 1 H) 3,07 (d, $J=12,8$ Hz, 1 H) 3,82 (s, 3 H) 4,40 (d, $J=13,2$ Hz, 1 H) 4,63 (d, $J=13,6$ Hz, 1 H) 7,30 - 7,36 (m, 2 H) 7,40 - 7,46 (m, 2 H) 7,49 (s, 1 H) 7,78 (s, 1 H) 7,82 - 7,90 (m, 1 H) 8,51 - 8,53 (m, 2 H) 9,41 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 0,96 min. m/z : 461 (M-H) $^-$ Masa exactă: 462,1, PT: 276,0°C.

Sinteza 2-amino-2-(1-metilpirazol-3-il)propan-1-olului.

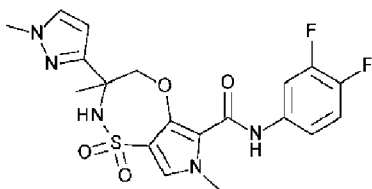
Un tub de 30ml s-a încărcat cu *N*-(difenilmetilene)glicinat de etil (2,5 g, 9,35 mmoli), 3-brom-1-metil-1h-pirazol (1,51 g, 9,35 mmoli), fosfat tribazic de potasiu (6 g, 27,7 mmoli) in toluen (15 mL) și amestecul s-a purjat cu N_2 timp de 5 minute. S-a adăugat Bis(tri-terț-butilfosfin)paladiu (0) (526 mg, 1,03 mmoli) și flaconul s-a capsulat și amestecul s-a agitat la 100°C timp de 16 ore. Amestecul s-a răcit și s-a filtrat peste decalită. Filtratul s-a concentrat in vid. Reziduul s-a purificat prin cromatografie pe coloană utilizând un gradient de la 0 până la 100% EtOAc in heptan. Frațiile de produs s-au concentrat in vid pentru a se obține 2-(benzhidrilideneamino)-2-(1-metilpirazol-3-il)acetat de etil (1,95 g) ca un ulei galben pal.

2-(Benzhidrilidenamino)-2-(1-metilpirazol-3-il)acetat de etil (1,95 g, 5,61 mmoli) s-a dizolvat în DMF (30 mL) sub atmosferă de N_2 . Amestecul s-a răcit pe o baie cu gheață și s-a adăugat în porții NaH (60% dispersie în ulei mineral) (269 mg, 6,74 mmoli). Amestecul s-a agitat la 5°C timp de 30 minute. S-a adăugat în picături MeI (0,42 mL, 2,28 g/mL, 6,74 mmoli) și amestecul s-a agitat la 5°C timp de 15 minute și apoi a fost lăsat să se ridice la temperatura camerei. Amestecul s-a agitat la temperatura camerei timp de 16 ore. Amestecul s-a stins cu apă și amestecul s-a concentrat in vid. Reziduul s-a partiționat între apă și EtOAc și stratul organic s-a separat, s-a spălat cu saramură, s-a uscat (MgSO_4), s-a filtrat și s-a concentrat in vid. Reziduul s-a purificat prin cromatografie pe coloană utilizând un gradient de la 0 până la 50% EtOAc în heptan. Frațiile de produs s-au concentrat in vid pentru a se obține 2-(benzhidrilideneamino)-2-(1-metilpirazol-3-il)propanoat de etil (1,1 g) ca un ulei galben.

2-(Benzhidrilidenamino)-2-(1-metilpirazol-3-il)propanoat de etil (1,1 g, 3,04 mmoli) s-a dizolvat in eter etilic (20 mL). S-a adăugat HCl (3,7 mL, 1 M în H_2O , 3,7 mmoli) și amestecul s-a agitat la temperatura camerei timp de 3 ore. Stratul organic s-a separat și stratul apos s-a neutralizat cu NaHCO_3 . Stratul apos s-a extras cu 2-MetF și stratul organic s-a uscat (MgSO_4), s-a filtrat și s-a concentrat in vid. Reziduul s-a purificat prin cromatografie pe coloană utilizând un gradient de la 0 până la 100% MeOH/ NH_3 (90/10) în DCM. Frațiile de produs s-au concentrat in vid pentru a se obține 2-amino-2-(1-metilpirazol-3-il)propanoat de etil (382 mg) ca un ulei limpede. Metoda B; Rt: 0,52 min. m/z : 198 (M+H) $^+$ Masa exactă: 197,1.

2-Amino-2-(1-metilpirazol-3-il)propanoat de etil (382 mg, 1,94 mmoli) s-a dizolvat in MeOH (10 mL) sub N_2 . S-a adăugat borhidruură de sodiu (147 mg, 3,87 mmoli) și amestecul s-a agitat la temperatura camerei timp de 16 ore. Amestecul s-a concentrat in vid. Reziduul s-a purificat prin cromatografie pe coloană utilizând un gradient de la 0 până la 100% MeOH/ NH_3 (90/10) in DCM. Frațiile de produs s-au concentrat in vid pentru a se obține 2-amino-2-(1-metilpirazol-3-il)propan-1-ol (230 mg) ca un ulei limpede.

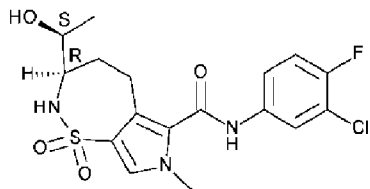
Compusul 192: *N*-(3,4-difluorfenil)-3,7-dimetil-3-(1-metilpirazol-3-il)-1,1-dioxo-2,4-dihidropirolo[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-6-carboxamida



Compusul **192** (223 mg) s-a preparat intr-un mod similar celui descris pentru compusul **125**, utilizand 2-amino-2-(1-metilpirazol-3-il)propan-1-ol in loc de clorhidrat de 2-amino-2-fenilpropan-1-ol. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,59 (s, 3 H), 3,79 (s, 3 H), 3,82 (s, 3 H), 4,81 - 4,92 (m, 2 H), 6,33 (d, $J=2,2$ Hz, 1 H), 7,36 - 7,50 (m, 3 H), 7,60 (d, $J=2,2$ Hz, 1 H), 7,87 (ddd, $J=13,2$, 7,5, 2,5 Hz, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 9,33 - 9,38 (m, 1 H); Metoda B; Rt: 1,05 min. m/z : 450 (M-H) $^-$ Masa exactă: 451,1. Amestecul racemic s-a separat în enantiomerii săi prin SFC preparativă (Faza staționară: Chiralpak Daicel AD 20 x 250 mm, Faza mobilă: CO_2 , EtOH + 0,4

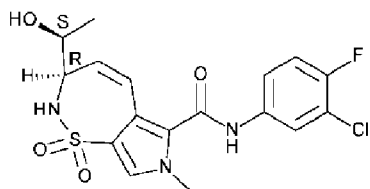
iPrNH₂) pentru a se obține compusul **192a** (85 mg); Metoda D; Rt: 1,85 min. m/z: 450 (M-H)⁺ Masa exactă: 451,1, PT: 208,7°C, și **192b** (85 mg); Metoda D; Rt: 1,86 min. m/z: 450 (M-H)⁺ Masa exactă: 451,1; PT: 209,2°C. Metoda R; Rt: **192a**: 4,17 min, **192b**: 4,96 min.

5 **Compusul 193: (3R)-N-(3-clor-4-fluor-fenil)-3-[(1S)-1-hidroxietyl]-7-metil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirol[3,4-f]tiazepin-6-carboxamida**



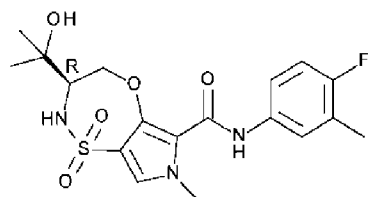
10 Compusul **193** (101 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul **88**, utilizând 3-clor-4-fluor-anilină în loc de 3,4-difluoranilină. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,13 (d, J=6,4 Hz, 3 H), 1,21 - 1,35 (m, 1 H), 2,19 (br dd, J=14,3, 6,8 Hz, 1 H), 2,70 - 2,81 (m, 1 H), 3,03 (br dd, J=14,9, 6,5 Hz, 1 H), 3,15 - 3,26 (m, 1 H), 3,47 (sxt, J=6,3 Hz, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 4,69 (d, J=5,7 Hz, 1 H), 6,91 (d, J=10,1 Hz, 1 H), 7,38 - 7,45 (m, 2 H), 7,61 (ddd, J=9,0, 4,4, 2,6 Hz, 1 H), 8,00 (dd, J=6,9, 2,5 Hz, 1 H), 10,46 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 0,92 min. m/z: 414 (M-H)⁺ Masa exactă: 415,1, PT: 290,8°C.

15 **Compusul 194: (3R)-N-(3-clor-4-fluor-fenil)-3-[(1S)-1-hidroxietyl]-7-metil-1,1-dioxo-2,3-dihidropirol[3,4-f]tiazepin-6-carboxamida**



20 Compusul **194** (89 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul **84**, utilizând 3-clor-4-fluor-anilină în loc de 3,4-difluoranilină. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,20 (d, J=6,2 Hz, 3 H), 3,62 - 3,74 (m, 4 H), 3,76 - 3,88 (m, 1 H), 4,96 (d, J=5,7 Hz, 1 H), 5,96 (dd, J=12,5, 2,6 Hz, 1 H), 6,55 (dd, J=12,5, 2,4 Hz, 1 H), 7,34 - 7,46 (m, 2 H), 7,57 (s, 1 H), 7,62 (ddd, J=9,0, 4,3, 2,5 Hz, 1 H), 8,00 (dd, J=6,8, 2,6 Hz, 1 H), 10,71 (s, 1 H); Metoda D; Rt: 1,63 min. m/z: 412 (M-H)⁺ Masa exactă: 413,1; PT: 211,3°C.

25 **Compusul 195: (3R)-N-(4-fluor-3-metil-fenil)-3-(1-hidroxi-1-metil-etil-7-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-6-carboxamida**



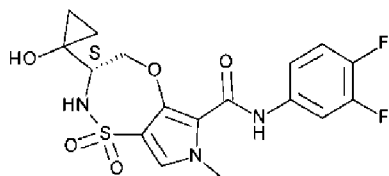
30 Compusul **195** (274 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul **93**, utilizând 4-fluor-3-metil-anilină în loc de 3,4-difluoranilină. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,06 (s, 3 H), 1,25 (s, 3 H), 2,23 (d, J=2,0 Hz, 3 H), 3,47 - 3,61 (m, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 3,93 (dd, J=12,5, 8,9 Hz, 1 H), 4,85 (s, 1 H), 4,90 - 5,00 (m, 1 H), 7,09 (t, J=9,2 Hz, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 7,47 - 7,55 (m, 2 H), 7,57 (dd, J=7,0, 2,6 Hz, 1 H), 9,22 (s, 1 H); Metoda D; Rt: 1,75 min. m/z: 410 (M-H)⁺ Masa exactă: 411,1.

35 **Sinteza 4-clorsulfonil-3-hidroxi-1-metil-pirol-2-carboxilatului de etil.**

40 Acid clorsulfonic (2 mL, 1,753 g/mL, 30 mmoli) s-a răcit la 0°C și la acest lichid agitat s-a adăugat 3-hidroxi-1-metil-pirol-2-carboxilat de etil (1 g, 5,9 mmoli) în porții. După adăugare amestecul s-a lăsat să ajungă la temperatura camerei și apoi s-a agitat timp de încă o altă oră. Amestecul rezultat s-a adăugat în picături la un gheață-apă amestec agitat (100 mL) menținând temperatura sub 5°C. Amestecul s-a extras cu Me-THF, s-a uscat (Na₂SO₄), s-a filtrat și s-a

concentrat in vid. Produsul brut obținut s-a triturat în ciclohexan, s-a filtrat și s-a uscat pentru a se obține 4-clorsulfonil-3-hidroxi-1-metil-pirol-2-carboxilat de etil (1,1 g).

Compusul 196: (3S)-N-(3,4-difluorfenil)-3-(1-hidrox ciclopropil)-7-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-6-carboxamida



(S)-(-)-3-Terț-butoxicarbonil-4-metoxycarbonil-2,2-dimetil-1,3-oxazolidină (5 g, 19,3 mmoli) s-a dizolvat în THF (100 mL) și s-a răcit la 0°C înainte de a se adăuga izopropoxi de titan(IV) (2,9 mL, 0,96 g/mL, 9,6 mmoli) între timp fiind agitat în decurs de 10 minute. Apoi s-a adăugat lent bromură de etilmagneziu (16 mL, 3 M, 48 mmoli) în decurs de 10 minute pentru a se obține o soluție brun închis, și soluția s-a agitat la 0°C și apoi a fost lăsată să ajungă la temperatura camerei. După 16 ore soluția s-a stins cu NH₄Cl (aq., sat.) și s-a extras cu EtOAc, s-a uscat pe MgSO₄, s-a filtrat și s-a concentrat in vid. Produsul brut obținut s-a purificat pe silice utilizând heptan/EtOAc: 100/0 la 80/20 pentru a se obține (4S)-4-(1-hidrox ciclopropil)-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxilat de terț-butil (4,0 g) ca un ulei de culoare deschisă. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,29 - 0,73 (m, 4 H) 1,35 - 1,49 (m, 15 H) 3,74 (br d, *J*=81,0 Hz, 1 H) 3,93 - 4,09 (m, 2 H) 5,30 (s l, 1 H).

NaH (933 mg, 60% dispersie în ulei mineral, 23,3 mmoli) s-a dizolvat în DMF (45 mL) și s-a răcit la 0°C înainte de a se adăuga o soluție de (4S)-4-(1-hidrox ciclopropil)-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxilat de terț-butil (3,0 g, 11,7 mmoli) în THF (10 mL). Soluția s-a agitat timp de 30 minute și apoi s-a adăugat bromură de benzil (1,5 mL, 1,44 g/mL, 13 mmoli). Soluția s-a lăsat să ajungă la temperatura camerei și s-a agitat timp de 16 ore. Soluția s-a stins cu NH₄Cl (aq., sat.) și s-au agitat timp de 10 minute înainte de a se extrage cu EtOAc și s-a spălat de trei ori cu saramură. Straturile organice combinate s-au uscat pe MgSO₄, s-au filtrat și s-au concentrat in vid. Produsul brut obținut s-a purificat pe silice utilizând heptan/EtOAc de la 100/0 la 50/50 pentru a se obține (4S)-4-(1-benzilox ciclopropil)-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxilat de terț-butil (2,8 g).

(4S)-4-(1-Benzilox ciclopropil)-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxilat de terț-butil (2,8 g, 8,1 mmoli) s-a dizolvat într-un amestec de MeOH (30 mL) și THF (65 mL). S-a adăugat în picături HCl (25 mL, 1 M în H₂O, 24,176 mmoli) și soluția s-a încălzit la 50°C și s-a agitat timp de 48 ore. Soluția s-a alcalinizat apoi cu K₂CO₃ și s-a concentrat in vid. Produsul brut s-a diluat apoi cu DCM și s-a spălat cu apă. Straturile organice combinate s-au concentrat in vid și s-a purificat pe silice utilizând un gradient de la DCM la DCM/MeOH(NH₃ 7N) 9/1 pentru a se obține (2S)-2-amino-2-(1-benzilox ciclopropil)etanol (1,2 g). Metoda B; Rt: 0,52 min. *m/z*: 208 (M+H)⁺ Masa exactă: 207,1.

(2S)-2-amino-2-(1-benzilox ciclopropil)etanol (950 mg, 4,6 mmoli) s-a dizolvat în DCM anhidru și s-au adăugat 2 g site moleculare (4Å) la temperatura camerei sub atmosferă inertă. Apoi s-a adăugat 4-metoxibenzaldehidă (0,69 mL, 1,119 g/mL, 5,5 mmoli) și soluția s-a agitat la temperatura camerei timp de 16 ore. Soluția s-a filtrat rapid, s-a concentrat in vid și s-a redizolvat în MeOH (18 mL) și s-a răcit la 0°C înainte de a se adăuga borhidru de sodiu (433 mg, 11,46 mmoli) și apoi soluția a fost lăsată să ajungă la temperatura camerei. După 2 ore soluția s-a stins cu apă, s-a extras cu DCM, s-a uscat pe Na₂SO₄, s-a filtrat, s-a concentrat și s-a purificat pe silice utilizând heptan/EtOAc 100/0 la 10/90 pentru a se obține (2S)-2-(1-benzilox ciclopropil)-2-[(4-metoxifenil)metilamino]etanol (1,38 g). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,59 - 0,71 (m, 2 H) 0,87 - 1,03 (m, 2 H) 2,68 (dd, *J*=7,0, 4,6 Hz, 1 H) 3,56 (dd, *J*=10,8, 7,0 Hz, 1 H) 3,74 (dd, *J*=10,8, 4,6 Hz, 1 H) 3,78 - 3,84 (m, 4 H) 3,91 - 3,98 (m, 1 H) 4,47 - 4,62 (m, 2 H) 6,86 (d, *J*=7,7 Hz, 2 H) 7,22 - 7,34 (m, 7 H); Metoda B; Rt: 0,94 min. *m/z*: 328 (M+H)⁺ Masa exactă: 327,2.

(2S)-2-(1-Benzilox ciclopropil)-2-[(4-metoxifenil)metilamino]etanol (1,13 g, 3,451 mmoli) s-a dizolvat în ACN (20 mL) și s-a adăugat bază Hunig (1,78 mL, 0,75 g/mL, 10,4 mmoli) urmată de 4-clorsulfonil-3-hidroxi-1-metil-pirol-2-carboxilat de etil (924 mg, 3,45 mmoli). După 16 ore, soluția s-a stins cu NaHCO₃ (aq., sat., 50 mL) și s-a agitat timp de 10 minute. Soluția s-a extras apoi cu EtOAc (3 X 50 mL). Organicele combinate s-au uscat pe Na₂SO₄, s-au filtrat, s-au concentrat in vid și s-au purificat pe silice utilizând heptan/EtOAc 100/0 la 20/80 pentru a se obține 4-[[[(1S)-1-(1-benzilox ciclopropil)-2-hidroxi-etil]-[(4-metoxifenil)metil]sulfamoi]-3-hidroxi-1-metil-pirol-2-carboxilat de etil (800 mg).

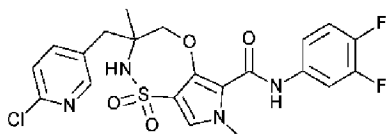
4-[[*(1S)*-1-(1-Benziloxiciclopropil)-2-hidroxi-etil]-[(4-metoxifenil)metil]sulfamoil]-3-hidroxi-1-metil-pirol-2-carboxilat de etil (800 mg, 1,43 mmoli) s-a dizolvat în THF (15 mL). S-au adăugat trifenilfosfină (413 mg, 1,58 mmoli) și azodicarboxilat de di-terț-butil (363 mg, 1,58 mmoli). După 16 ore, soluția s-a extras cu EtOAc, s-a spălat cu apă și organicele combinate s-a uscat pe MgSO₄, s-au filtrat și s-au concentrat în vid. Produsul brut s-a purificat pe silice utilizând heptan/EtOAc 100/0 la 0/100 pentru a se obține (3*S*)-3-(1-benziloxiciclopropil)-2-[(4-metoxifenil)metil]-7-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidropirol[3,4-*b*][1,4,5]oxatazepin-6-carboxilat de etil (774 mg).

(3*S*)-3-(1-Benziloxiciclopropil)-2-[(4-metoxifenil)metil]-7-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidropirol[3,4-*b*][1,4,5]oxatazepin-6-carboxilat de etil (774 mg, 1,43 mmoli) s-a dizolvat în THF (20 mL) și s-au adăugat 3,4-difluoranilină (0,16 mL, 1,29 g/mL, 1,58 mmoli) și LiHMDS (7 mL, 1 M în THF, 7 mmoli). După 2 ore la temperatura camerei soluția s-a stins cu NH₄Cl (aq., sat.) și s-a extras cu EtOAc, straturile organice combinate s-au uscat cu MgSO₄, s-au filtrat, s-au concentrat în vid și produsul brut s-a purificat pe silice utilizând un gradient de eluție de heptan/EtOAc: 100/0 la 0/100. Produsul brut obținut s-a partiționat între EtOAc (50 mL), 10 mL HCl (aq., 1M) și apă (20 mL) și s-a agitat în decurs de 10 minute. După extracție, straturile organice combinate s-au uscat pe MgSO₄, s-au filtrat și s-au concentrat în vid pentru a se obține (3*S*)-3-(1-benziloxiciclopropil)-*N*-(3,4-difluorfenil)-2-[(4-metoxifenil)metil]-7-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidropirol[3,4-*b*][1,4,5]oxatazepin-6-carboxamida (621 mg) Metoda B; Rt: 1,41 min. m/z: 624 (M+H)⁺ Masa exactă: 623,1.

(3*S*)-3-(1-benziloxiciclopropil)-*N*-(3,4-difluorfenil)-2-[(4-metoxifenil)metil]-7-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidropirol[3,4-*b*][1,4,5]oxatazepin-6-carboxamida (100 mg, 0,16 mmoli) s-a dizolvat în DCM (2 mL) și s-a adăugat la temperatura camerei TFA (1,23 mL, 1,49 g/mL, 16,0 mmoli). După 16 ore, reacția s-a stins cu apă și NaHCO₃ (aq., sat.) și s-a extras cu DCM. Straturile organice combinate s-au uscat pe MgSO₄, s-au filtrat, s-au concentrat în vid și s-au purificat pe silice pentru a se obține (3*S*)-3-(1-benziloxiciclopropil)-*N*-(3,4-difluorfenil)-7-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirol[3,4-*b*][1,4,5]oxatazepin-6-carboxamida (70 mg). Metoda B; Rt: 1,21 min. m/z: 504 (M+H)⁺ Masa exactă: 503,1.

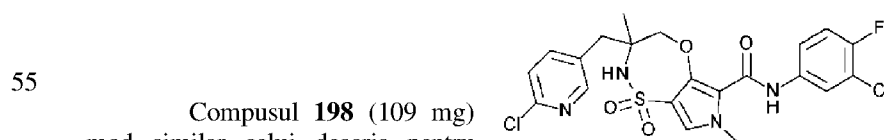
(3*S*)-3-(1-Benziloxiciclopropil)-*N*-(3,4-difluorfenil)-7-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirol[3,4-*b*][1,4,5]oxatazepin-6-carboxamida (70 mg, 0,139 mmoli) s-a dizolvat în MeOH (20 mL) și HOAc (0,4 mL, 1,049 g/mL, 7,0 mmoli) și s-au adăugat 5 picături mici de tiofen 0,4% în THF. S-a adăugat Pd/C (10%) (15 mg, 0,014 mmoli). Soluția s-a hidrogenat la temperatura camerei în decurs de 1 oră. Amestecul de reacție s-a filtrat pe dicalită, s-a concentrat în vid, s-a purificat pe silice utilizând heptan/EtOAc 100/0 la 50/50 pentru a se obține compusul **196** (12 mg). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,57 - 0,80 (m, 4 H) 3,46 - 3,53 (m, 1 H) 3,83 (s, 3 H) 3,99 - 4,09 (m, 1 H) 4,92 (dd, J=12,5, 1,3 Hz, 1 H) 5,50 (s, 1 H) 7,36 - 7,53 (m, 4 H) 7,87 (ddd, J=13,1, 7,5, 2,4 Hz, 1 H) 9,43 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 0,89 min. m/z: 412 (M-H)⁻ Masa exactă: 413,1.

Compusul 197: 3-[(6-clor-3-piridil)metil]-*N*-(3,4-difluorfenil)-3,7-dimetil-1,1-dioxo-2,4-dihidropirol[3,4-*b*][1,4,5]oxatazepin-6-carboxamida



Compusul **197** (331 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul **162**, utilizând 2-clor-5-(clormetil)piridină în loc de 3-(clormetil)-5-metilisoxazol. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,13 (s, 3 H), 2,75 (d, J=13,2 Hz, 1 H), 3,06 (d, J=13,2 Hz, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 4,41 (d, J=13,0 Hz, 1 H), 4,64 (d, J=13,2 Hz, 1 H), 7,38 - 7,46 (m, 2 H), 7,49 (s, 1 H), 7,52 (d, J=8,1 Hz, 1 H), 7,74 - 7,88 (m, 3 H), 8,33 (d, J=2,2 Hz, 1 H), 9,40 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 1,08 min. m/z: 495 (M-H)⁻ Masa exactă: 496,1.

Compusul 198: *N*-(3-clor-4-fluor-fenil)-3-[(6-clor-3-piridil)metil]-3,7-dimetil-1,1-dioxo-2,4-dihidropirol[3,4-*b*][1,4,5]oxatazepin-6-carboxamida

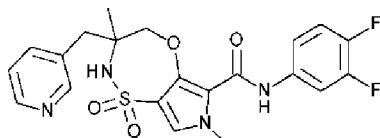


Compusul **198** (109 mg) mod similar celui descris pentru

s-a preparat într-un compusul **197**,

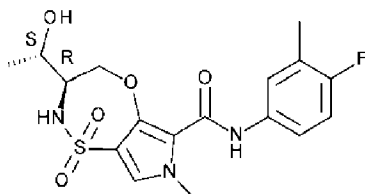
utilizand 3-clor-4-fluor-anilină în loc de 3,4-difluoranilină. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1,14 (s, 3 H), 2,74 (d, $J=13,2$ Hz, 1 H), 3,07 (d, $J=13,4$ Hz, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 4,42 (d, $J=13,2$ Hz, 1 H), 4,64 (d, $J=13,2$ Hz, 1 H), 7,41 (t, $J=9,0$ Hz, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,51 (d, $J=8,5$ Hz, 1 H), 7,63 (ddd, $J=9,0, 4,4, 2,6$ Hz, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,80 (dd, $J=8,4, 2,4$ Hz, 1 H), 7,97 (dd, $J=6,8, 2,6$ Hz, 1 H), 8,33 (d, $J=2,4$ Hz, 1 H), 9,38 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 1,13 min. m/z : 511 (M-H) $^-$ Masa exactă: 512,1.

Compusul 199: *N*-(3,4-difluorfenil)-3,7-dimetil-1,1-dioxo-3-(3-piridilmetil)-2,4-dihidropirol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-6-carboxamida



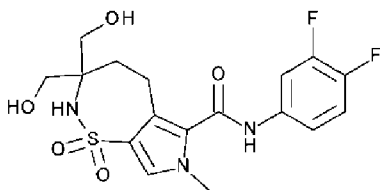
Compusul **197** (389 mg, 0,78 mmoli), Pd/C (10%) (42 mg, 0,039 mmoli) și TEA (0,22 mL, 0,73 g/mL, 1,57 mmoli) s-au distribuit în THF (50 mL) și s-au așezat sub o atmosferă de hidrogen timp de 2 ore. Amestecul de reacție s-a filtrat și reziduul s-a triturat în DIPE pentru a se obține compusul **199** ca o pulbere alb-murdar. Acesta s-a separat în enantiomerii săi prin SFC preparativă (Faza staționară: Chiralpak Diacel AD 20 x 250 mm, Faza mobilă: CO_2 , EtOH + 0,4 iPrNH $_2$) pentru a se obține compusul **199a** (141 mg), ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1,14 (s, 3 H), 2,74 (d, $J=13,2$ Hz, 1 H), 3,06 (d, $J=13,4$ Hz, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 4,42 (d, $J=13,2$ Hz, 1 H), 4,63 (d, $J=13,2$ Hz, 1 H), 7,37 (dd, $J=7,7, 5,3$ Hz, 1 H), 7,40 - 7,45 (m, 2 H), 7,48 (s, 1 H), 7,71 - 7,75 (m, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,82 - 7,89 (m, 1 H), 8,47 (d, $J=5,0$ Hz, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 9,41 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 0,94 min. m/z : 461 (M-H) $^-$ Masa exactă: 462,1, PT: 267,1°C și compusul **199b** (136 mg), ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1,14 (s, 3 H), 2,74 (d, $J=13,2$ Hz, 1 H), 3,06 (d, $J=13,2$ Hz, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 4,42 (d, $J=13,2$ Hz, 1 H), 4,63 (d, $J=13,2$ Hz, 1 H), 7,37 (dd, $J=7,8, 5,2$ Hz, 1 H), 7,40 - 7,47 (m, 2 H), 7,49 (s, 1 H), 7,71 - 7,75 (m, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,82 - 7,89 (m, 1 H), 8,46 - 8,53 (m, 2 H), 9,41 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 0,94 min. m/z : 461 (M-H) $^-$ Masa exactă: 462,1, MP: 268,3°C după triturarea din DIPE. Metoda R; Rt: **197a**: 4,57 min, **197b**: 5,09 min.

Compusul 200: *(3R)*-N-(4-fluor-3-metil-fenil)-3-[(1S)-1-hidroxietyl]-7-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-6-carboxamida



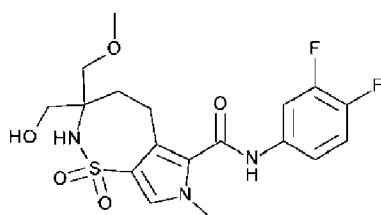
Compusul **200** (241 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul **35**, utilizand 4-fluor-3-metil-anilină în loc de 3,4-difluoranilină și s-a încălzind 8 ore la 110°C. Produsul brut product s-a purificat prin HPLC preparativă (Faza staționară: RP XBridge Prep C18 ODB- 5 μm , 30x250mm, Faza mobilă: 0,1 % TFA soluție în apă + 5% ACN, ACN) pentru a se obține compusul **200** (241 mg). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1,21 (d, $J=6,2$ Hz, 3 H), 2,23 (d, $J=2,0$ Hz, 3 H), 3,36 - 3,46 (m, 1 H), 3,55 - 3,66 (m, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 3,98 (dd, $J=12,7, 8,9$ Hz, 1 H), 4,88 (dd, $J=12,7, 2,0$ Hz, 1 H), 5,04 (d, $J=5,9$ Hz, 1 H), 7,09 (t, $J=9,2$ Hz, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 7,48 - 7,55 (m, 1 H), 7,55 - 7,67 (m, 2 H), 9,21 (s, 1 H); Metoda Z; Rt: 7,32 min. m/z : 396 (M-H) $^-$ Masa exactă: 397,1.

Compusul 201: *N*-(3,4-difluorfenil)-3,3-bis(hidroxiometil)-7-metil-1,1-dioxo-4,5-dihidro-2H-pirol[3,4-f]tiazepin-6-carboxamida



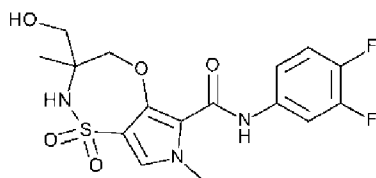
Compusul **131** (55 mg, 0,14 mmoli), apă (0,200 ml), MeOH (3 mL), PTSA (0,57 mg, 0,003 mmoli) și 2,6-diterț-butil-4-metil-fenol (0,5 mg, 0,002 mmoli) s-au introdus într-un tub etanșat. Reacția s-a efectuat prin încălzirea și agitarea timp de 132 ore la 80°C. Amestecul de reacție s-a purificat prin HPLC preparativă (Faza staționară: RP XBridge Prep C18 OBD-10μm, 50x150mm, Faza mobilă: 0,25% NH₄HCO₃ soluție în apă, ACN) pentru a se obține compusul **201** (10 mg); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,84 - 1,96 (m, 2 H), 2,86 - 2,97 (m, 2 H), 3,40 - 3,55 (m, 4 H), 3,69 (s, 3 H), 4,91 (s 1, 1 H), 7,35 - 7,46 (m, 3 H), 7,80 - 7,87 (m, 1 H); Metoda B; Rt: 0,71 min. m/z: 414 (M-H)⁺ Masa exactă: 415,1, și compus 202 brut (18 mg).

10 Compusul 202: *N*-(3,4-difluorfenil)-3-(hidroximetil)-3-(metoximetil)-7-metil-1,1-dioxo-4,5-dihidro-2H-pirololo[3,4-*f*]tiazepin-6-carboxamida



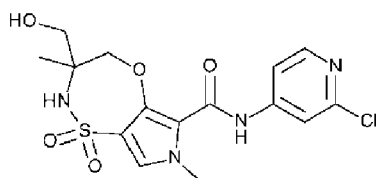
15 Compusul **202** brut (18 mg) obținut în sinteza compusului 201 s-a purificat pe silice utilizând un gradient de heptan la EtOAc pentru a se obține compusul 202 (12 mg); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,82 - 1,97 (m, 2 H), 2,86 - 2,98 (m, 2 H), 3,27 - 3,29 (m, 3 H), 3,35 - 3,53 (m, 4 H), 3,69 (s, 3 H), 4,72 (s 1, 1 H), 6,94 (s 1, 1 H), 7,37 - 7,46 (m, 3 H), 7,79 - 7,87 (m, 1 H), 10,36 (s 1, 1 H); Metoda B; Rt: 0,81 min. m/z: 428 (M-H)⁺ Masa exactă: 429,1.

20 Compusul 203: *N*-(3,4-difluorfenil)-3-(hidroximetil)-3,7-dimetil-1,1-dioxo-2,4-dihidropirololo[3,4-*b*][1,4,5]oxatiazepin-6-carboxamida



25 Compusul **203** (196 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul **133**, utilizând 2-amino-2-metil-propan-1,3-diol în loc de 2-amino-1,3-propandiol. Acest amestec racemic s-a separat în enantiomerii săi utilizând SFC preparativă (Faza staționară: Chiralpak Diacel AD 20 x 250 mm, Faza mobilă: CO₂, EtOH cu 0,4% iPrNH₂) pentru a se obține compusul **203a** (46,6 mg); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,26 (s, 3 H), 3,19 - 3,29 (m, 1 H), 3,68 (dd, J=10,9, 6,1 Hz, 1 H), 3,81 (s, 3 H), 4,47 (d, J=13,2 Hz, 1 H), 4,56 (d, J=13,2 Hz, 1 H), 5,06 (t, J=5,8 Hz, 1 H), 7,37 - 7,45 (m, 3 H), 7,70 (s, 1 H), 7,81 - 7,88 (m, 1 H), 9,33 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 0,85 min. m/z: 400 (M-H)⁺ Masa exactă: 401,1; și compusul **203b** (44,7 mg); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,26 (s, 3 H), 3,22 - 3,28 (m, 1 H), 3,68 (dd, J=10,7, 6,1 Hz, 1 H), 3,81 (s, 3 H), 4,44 - 4,59 (m, 2 H), 5,06 (t, J=5,8 Hz, 1 H), 7,37 - 7,45 (m, 3 H), 7,71 (s, 1 H), 7,81 - 7,88 (m, 1 H), 9,33 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 0,85 min. m/z: 400 (M-H)⁺ Masa exactă: 401,1 ca pulberi albe după cristalizarea dintr-un amestec de EtOAc:DIPE. Metoda R; Rt: **203a**: 3,86 min, **203b**: 4,39 min.

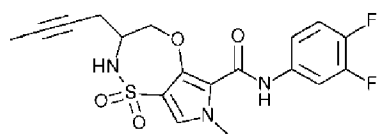
40 Compusul 204: *N*-(2-clor-4-piridil)-3-(hidroximetil)-3,7-dimetil-1,1-dioxo-2,4-dihidropirololo[3,4-*b*][1,4,5]oxatiazepin-6-carboxamida



45 Compusul **204** (205 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul **203**, utilizând 2-clorpiridin-4-amină în loc de 3,4-difluoranilină. Produsul brut s-a purificat prin HPLC preparativă (Faza staționară: RP XBridge Prep C18 ODB- 5μm, 50x150mm, Faza mobilă: 0,25% NH₄HCO₃ soluție în apă, MeOH) pentru a se obține compusul **204**. Acest amestec racemic

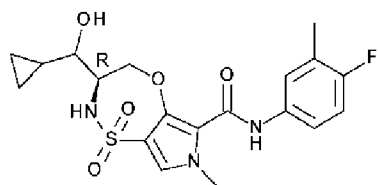
s-a separat în enantiomerii săi utilizând SFC preparativă (Faza staționară: Chiralpak Diacel AD 20 x 250 mm, Faza mobilă: CO₂, EtOH cu 0,4% iPrNH₂) pentru a se obține compusul **204a** (44,2 mg); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,27 (s, 3 H), 3,26 - 3,29 (m, 1 H), 3,68 (dd, J=10,8, 5,9 Hz, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 4,48 - 4,61 (m, 2 H), 5,08 (t, J=5,8 Hz, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 7,67 (dd, J=5,7, 2,0 Hz, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,83 (d, J=1,5 Hz, 1 H), 8,28 (d, J=5,7 Hz, 1 H), 9,58 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 0,72 min. m/z: 399 (M-H)⁻ Masa exactă: 400,1; și compusul **203b** (48,7 mg); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,27 (s, 3 H), 3,25 - 3,29 (m, 1 H), 3,64 - 3,72 (m, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 4,48 - 4,61 (m, 2 H), 5,03 - 5,13 (m, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 7,67 (dd, J=5,6, 1,9 Hz, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,83 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 8,28 (d, J=5,5 Hz, 1 H), 9,58 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 0,85 min. m/z: 399 (M-H)⁻ Masa exactă: 400,1 ca pulberi albe după cristalizarea dintr-un amestec de EtOAc:DIPE. Metoda R; Rt: **204a**: 4,58 min, **204b**: 5,15 min.

Compusul 205: 3-but-2-inil-N-(3,4-difluorfenil)-7-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-6-carboxamida



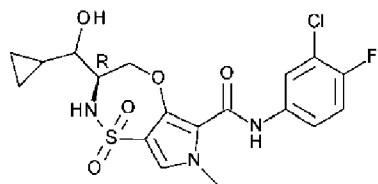
Compusul **205** (243 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul **14**, utilizând 2-aminohex-4-in-1-ol în loc de DL-alaninol și ACN în loc de THF ca solvent în prima etapă. Închiderea de inel s-a obținut după încălzirea peste noapte la 110°C în DMF. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,78 (t, J=2,4 Hz, 3 H), 2,32 - 2,47 (m, 2 H), 3,68 - 3,78 (m, 1 H), 3,81 (s, 3 H), 3,95 (dd, J=13,0, 9,0 Hz, 1 H), 4,67 (dd, J=12,8, 2,0 Hz, 1 H), 7,36 - 7,48 (m, 3 H), 7,77 (d, J=9,2 Hz, 1 H), 7,82 - 7,88 (m, 1 H), 9,45 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 1,03 min. m/z: 408 (M-H)⁻ Masa exactă: 409,1.

Compusul 206: 3-[ciclopropil(hidroxi)metil]-N-(4-fluor-3-metil-fenil)-7-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-6-carboxamida



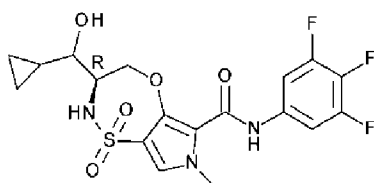
Compusul **206** (361 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul **105**, utilizând 4-fluor-3-metil-anilină în loc de 3,4-difluoranilină. Acest amestec racemic s-a separat în epimerii săi prin SFC preparativă (Faza staționară: Chiralpak Diacel ID 20 x 250 mm, Faza mobilă: CO₂, EtOH + 0,4 iPrNH₂) pentru a se obține **206a** (163 mg); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,23 - 0,51 (m, 4 H), 1,00 - 1,12 (m, 1 H), 2,23 (d, J=2,0 Hz, 3 H), 3,09 (q, J=6,5 Hz, 1 H), 3,57 - 3,69 (m, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 4,01 (dd, J=12,8, 9,1 Hz, 1 H), 4,90 (dd, J=12,7, 2,0 Hz, 1 H), 5,00 (d, J=5,6 Hz, 1 H), 7,09 (t, J=9,2 Hz, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 7,47 - 7,55 (m, 1 H), 7,55 - 7,64 (m, 2 H), 9,22 (s, 1 H); Metoda D; Rt: 1,80 min. m/z: 422 (M-H)⁻ Masa exactă: 423,1 și **206b** (32 mg); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,17 - 0,48 (m, 4 H), 0,96 - 1,09 (m, 1 H), 2,23 (d, J=2,0 Hz, 3 H), 3,05 - 3,18 (m, 1 H), 3,71 - 3,81 (m, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 4,05 (dd, J=12,7, 9,2 Hz, 1 H), 4,74 (dd, J=13,2, 0,7 Hz, 1 H), 4,90 - 5,08 (m, 1 H), 7,09 (t, J=9,2 Hz, 1 H), 7,35 - 7,47 (m, 2 H), 7,47 - 7,54 (m, 1 H), 7,56 (dd, J=6,9, 2,8 Hz, 1 H), 9,24 (s, 1 H); Metoda D; Rt: 1,81 min. m/z: 422 (M-H)⁻ Masa exactă: 423,1; PT: 234,7°C. Metoda U; Rt: **206a**: 4,19 min, **206b**: 5,11 min.

Compusul 207: N-(3-clor-4-fluor-fenil)-3-[ciclopropil(hidroxi)metil]-7-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-6-carboxamida



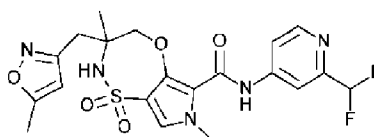
Compusul **207** (260 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul **105**, utilizând 3-clor-4-fluor-anilină în loc de 3,4-difluor-anilină. Acest amestec racemic s-a separat în epimerii săi prin SFC preparativă (Faza staționară: Chiralpak Diacel ID 20 x 250 mm, Faza mobilă: CO₂, EtOH + 0,4 iPrNH₂) pentru a se obține **207a** (148 mg); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,20 - 0,55 (m, 4 H), 0,96 - 1,12 (m, 1 H), 3,09 (q, J=6,5 Hz, 1 H), 3,56 - 3,69 (m, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 4,00 (dd, J=12,8, 9,2 Hz, 1 H), 4,91 (dd, J=12,7, 2,0 Hz, 1 H), 5,00 (d, J=5,6 Hz, 1 H), 7,38 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 7,60 (d, J=9,9 Hz, 1 H), 7,65 (ddd, J=9,1, 4,3, 2,6 Hz, 1 H), 8,00 (dd, J=6,8, 2,6 Hz, 1 H), 9,41 (s, 1 H); Metoda D; Rt: 1,88 min. m/z: 442 (M-H)⁺ Masa exactă: 443,1 și **207b** (45 mg); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,16 - 0,49 (m, 4 H), 0,95 - 1,09 (m, 1 H), 3,08 - 3,17 (m, 1 H), 3,71 - 3,81 (m, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 4,04 (dd, J=12,7, 9,2 Hz, 1 H), 4,75 (dd, J=12,9, 1,1 Hz, 1 H), 5,00 (d, J=4,9 Hz, 1 H), 7,39 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,42 - 7,50 (m, 2 H), 7,64 (ddd, J=9,0, 4,3, 2,6 Hz, 1 H), 7,99 (dd, J=6,8, 2,6 Hz, 1 H), 9,43 (s, 1 H); Metoda D; Rt: 1,81 min. m/z: 442 (M-H)⁺ Masa exactă: 443,1; PT: 215,8°C. Metoda U; Rt: **206a**: 4,30 min, **206b**: 5,41 min.

Compusul 208: 3-[ciclopropil(hidroxi)metil]-7-metil-1,1-dioxo-N-(3,4,5-trifluorfenil)-3,4-dihidro-2H-pirololo[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-6-carboxamida



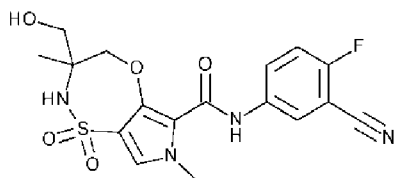
Compusul **208** (289 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul **105**, utilizând 3,4,5-trifluor-anilină în loc de 3,4-difluor-anilină. Acest amestec racemic s-a separat în epimerii săi prin SFC preparativă (Faza staționară: Chiralpak Diacel ID 20 x 250 mm, Faza mobilă: CO₂, EtOH + 0,4 iPrNH₂) pentru a se obține **208a** (124 mg); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,25 - 0,53 (m, 4 H), 0,99 - 1,11 (m, 1 H), 3,08 (q, J=6,5 Hz, 1 H), 3,63 (q, J=8,4 Hz, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 3,99 (dd, J=12,8, 9,2 Hz, 1 H), 4,94 (dd, J=12,8, 1,8 Hz, 1 H), 5,02 (d, J=5,6 Hz, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 7,62 (br d, J=9,5 Hz, 1 H), 7,66 - 7,77 (m, 2 H), 9,49 (s, 1 H); Metoda D; Rt: 1,91 min. m/z: 444 (M-H)⁺ Masa exactă: 445,1 și **208b** (43 mg); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,16 - 0,50 (m, 4 H), 0,95 - 1,08 (m, 1 H), 3,08 - 3,16 (m, 1 H), 3,72 - 3,81 (m, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 4,04 (dd, J=12,7, 9,2 Hz, 1 H), 4,77 (dd, J=12,5, 1,1 Hz, 1 H), 5,02 (d, J=4,9 Hz, 1 H), 7,41 - 7,53 (m, 2 H), 7,64 - 7,75 (m, 2 H), 9,51 (s, 1 H); Metoda D; Rt: 1,88 min. m/z: 444 (M-H)⁺ Masa exactă: 445,1. Metoda U; Rt: **208a**: 3,49 min, **208b**: 4,27 min.

Compusul 209: N-[2-(difluormetil)-4-piridil]-3,7-dimetil-3-[(5-metilisoxazol-3-il)metil]-1,1-dioxo-2,4-dihidropirololo[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-6-carboxamida



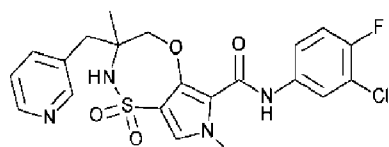
Compusul **209** (92 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul **162**, utilizând 2-(difluormetil)piridin-4-amină în loc de 3,4-difluor-anilină. Acesta s-a separat în enantiomerii săi prin SFC preparativă (Faza staționară: Kromasil (R,R) Whelk-O 1 10/100, Faza mobilă: CO₂, EtOH + 0,4 iPrNH₂) pentru a se obține compusul **209a** (23 mg); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,22 (s, 3 H), 2,40 (s, 3 H), 2,89 (d, J=13,9 Hz, 1 H), 3,04 (d, J=14,1 Hz, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 4,44 (d, J=13,2 Hz, 1 H), 4,62 (d, J=13,2 Hz, 1 H), 6,21 (d, J=0,9 Hz, 1 H), 6,91 (t, J=55,0 Hz, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 7,79 (br d, J=5,6 Hz, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 8,03 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 8,55 (d, J=5,5 Hz, 1 H), 9,71 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 0,88 min. m/z: 480 (M-H)⁺ Masa exactă: 481,1 și compusul **209b** (19 mg); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,22 (s, 3 H), 2,40 (s, 3 H), 2,91 (s, 1 H), 3,04 (d, J=14,1 Hz, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 4,44 (d, J=13,2 Hz, 1 H), 4,61 (s, 1 H), 6,21 (s, 1 H), 6,91 (t, J=55,0 Hz, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 7,79 (d, J=5,4 Hz, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 8,03 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 8,55 (d, J=5,7 Hz, 1 H), 9,71 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 0,86 min. m/z: 480 (M-H)⁺ Masa exactă: 481,1. Metoda X; Rt: **209a**: 5,56 min, **209b**: 5,91 min.

Compusul 210: N-(3-cian-4-fluor-fenil)-3-(hidroximetil)-3,7-dimetil-1,1-dioxo-2,4-dihidropirololo[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-6-carboxamida



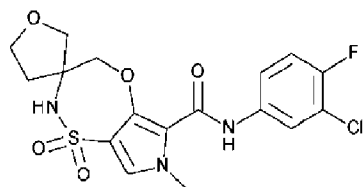
Compusul **210** (354 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul **203**, utilizând 5-amino-2-fluor-benzonitril în loc de 3,4-difluoranilină. Acest amestec racemic s-a separat în enantiomerii săi utilizând SFC preparativă (Faza staționară: Chiralpak Diacel AD 20 x 250 mm, Faza mobilă: CO₂, EtOH cu 0,4% iPrNH₂) pentru a se obține compusul **210a** (96,6 mg); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,27 (s, 3 H), 3,19 - 3,28 (m, 1 H), 3,68 (dd, J=10,6, 6,2 Hz, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 4,49 (d, J=13,2 Hz, 1 H), 4,57 (d, J=13,0 Hz, 1 H), 5,07 (t, J=5,8 Hz, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 7,52 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 8,03 (ddd, J=9,2, 5,0, 2,8 Hz, 1 H), 8,17 (dd, J=5,7, 2,6 Hz, 1 H), 9,42 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 0,79 min. m/z: 407 (M-H)⁺ Masa exactă: 408,1; și compusul **210b** (73,4 mg); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,27 (s, 3 H), 3,21 - 3,29 (m, 1 H), 3,64 - 3,71 (m, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 4,49 (d, J=13,2 Hz, 1 H), 4,57 (d, J=13,2 Hz, 1 H), 5,07 (t, J=5,8 Hz, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 7,52 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 8,01 - 8,05 (m, 1 H), 8,16 - 8,19 (m, 1 H), 9,42 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 0,80 min. m/z: 407 (M-H)⁺ Masa exactă: 408,1 ca pulberi albe după cristalizarea dintr-un amestec de EtOAc:DIPE. Metoda R; Rt: **210a**: 4,21 min, **210b**: 4,67 min.

Compusul 211: N-(3-clor-4-fluor-fenil)-3,7-dimetil-1,1-dioxo-3-(3-piridilmetil)-2,4-dihidropirol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-6-carboxamida



Compusul **198** (252 mg, 0,49 mmoli), Pd/C (10%) (26 mg, 0,025 mmoli), TEA (0,14 mL, 0,73 g/mL, 0,98 mmoli) și tiofen (2,15 mL, 0,72 g/mL, 0,4% în DIPE, 0,074 mmoli) s-au distribuit în THF (100 mL) și s-au așezat sub o atmosferă de hidrogen timp de 2 ore. S-a adăugat mai adăugat încă Pt/C (5%) (96 mg, 0,025 mmoli) și amestecul de reacție s-a agitat peste noapte sub o atmosferă de hidrogen. S-a adăugat Pd/C (10%) (52 mg, 0,049 mmoli) și amestecul de reacție s-a agitat peste noapte sub o atmosferă de hidrogen. S-a adăugat mai adăugat încă Pd/C (10%) (52 mg, 0,049 mmoli) și amestecul de reacție s-a agitat 2 zile sub o atmosferă de hidrogen. Amestecul de reacție s-a filtrat și reziduul s-a purificat pe silice utilizând un gradient de heptan la EtOAc și din nou prin HPLC preparativă (Faza staționară: RP XBridge Prep C18 OBD-10μm, 30x150mm, Faza mobilă: 0,25% NH₄HCO₃ soluție în apă, ACN) pentru a se obține compusul **211** (87 mg) ca o pulbere albă. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,14 (s, 3 H), 2,74 (d, J=13,0 Hz, 1 H), 3,06 (d, J=13,2 Hz, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 4,42 (d, J=13,0 Hz, 1 H), 4,63 (d, J=13,2 Hz, 1 H), 7,35 - 7,44 (m, 2 H), 7,48 (s, 1 H), 7,61 - 7,66 (m, 1 H), 7,73 (br d, J=7,7 Hz, 2 H), 7,97 (dd, J=6,8, 2,6 Hz, 1 H), 8,47 (dd, J=4,7, 1,7 Hz, 1 H), 8,52 (d, J=1,5 Hz, 1 H), 9,39 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 1,00 min. m/z: 477 (M-H)⁺ Masa exactă: 478,1, PT: 211,5°C.

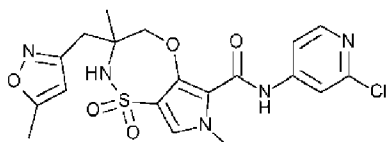
Compusul 212: N-(3-clor-4-fluor-fenil)-7-metil-1,1-dioxo-spiro[2,4-dihidropirol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-3,3'-tetrahidrofuran]-6-carboxamida



Compusul **212** (243 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul **205**, utilizând (3-aminotetrahidrofuran-3-il)metanol în loc de 2-aminohept-4-in-1-ol. Inchiderea de inel s-a obținut după încălzirea 2 ore la 110°C în DMF. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,99 - 2,19 (m, 2 H), 3,73 - 3,89 (m, 7 H), 4,40 - 4,53 (m, 2 H), 7,40 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,66 (ddd, J=9,1, 4,2, 2,5 Hz, 1 H), 7,98 (dd, J=6,8, 2,6 Hz, 1 H), 8,24 (s, 1 H), 9,36 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 0,96 min. m/z: 428 (M-H)⁺ Masa exactă: 429,1. Acesta s-a separat în enantiomerii

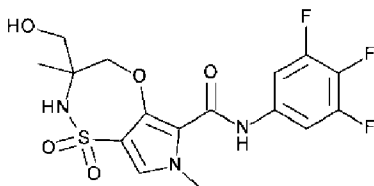
săi prin SFC preparativă (Faza staționară: Chiralpak Diacel IC 20 x 250 mm, Faza mobilă: CO₂, EtOH + 0,4 iPrNH₂) pentru a se obține compusul **212a** (97 mg) și compusul **212b** (14 mg). Metoda AA; Rt: **212a**: 4,78 min, **212b**: 5,55 min.

5 **Compusul 213: *N*-(2-clor-4-piridil)-3,7-dimetil-3-[(5-metilisoxazol-3-il)metil]-1,1-dioxo-2,4-dihidropirol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-6-carboxamida**



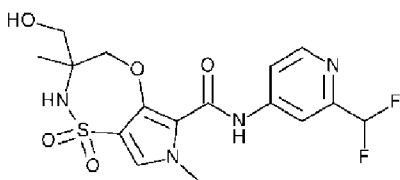
Compusul **213** (92 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul **162**, utilizând 4-amino-2-clorpiridină în loc de 3,4-difluoranilină. Acesta s-a separat în enantiomerii săi prin SFC preparativă (Faza staționară: Chiralpak Diacel AD 20 x 250 mm, Faza mobilă: CO₂, EtOH + 0,4 iPrNH₂) pentru a se obține compusul **213a** (25 mg), ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,22 (s, 3 H), 2,38 - 2,41 (m, 3 H), 2,88 (d, J=13,9 Hz, 1 H), 3,04 (d, J=13,9 Hz, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 4,44 (d, J=13,0 Hz, 1 H), 4,62 (d, J=13,2 Hz, 1 H), 6,21 (d, J=0,9 Hz, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 7,66 (dd, J=5,7, 1,8 Hz, 1 H), 7,82 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 8,28 (d, J=5,5 Hz, 1 H), 9,65 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 0,92 min. m/z: 464 (M-H)⁺ Masa exactă: 465,1 și compusul **213b** (23 mg), ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,19 - 1,24 (m, 3 H), 2,37 - 2,43 (m, 3 H), 2,88 (d, J=14,1 Hz, 1 H), 3,04 (d, J=14,1 Hz, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 4,44 (d, J=13,2 Hz, 1 H), 4,62 (d, J=13,2 Hz, 1 H), 6,21 (s, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 7,67 (dd, J=5,7, 1,8 Hz, 1 H), 7,82 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 8,28 (d, J=5,7 Hz, 1 H), 9,65 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 0,93 min. m/z: 464 (M-H)⁺ Masa exactă: 465,1. Metoda R; Rt: **213a**: 4,57 min, **213b**: 4,87 min.

25 **Compusul 214: 3-(hidroximetil)-3,7-dimetil-1,1-dioxo-*N*-(3,4,5-trifluorfenil)-2,4-dihidropirol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-6-carboxamida**



Compusul **214** (474 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul **203**, utilizând 3,4,5-trifluoranilină în loc de 3,4-difluoranilină. Acest amestec racemic s-a separat în enantiomerii săi utilizând SFC preparativă (Faza staționară: Chiralpak Diacel AS 20 x 250 mm, Faza mobilă: CO₂, iPrOH cu 0,4% iPrNH₂) pentru a se obține compusul **214a** (80 mg); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,27 (s, 3 H), 3,18 - 3,28 (m, 1 H), 3,68 (dd, J=10,9, 6,3 Hz, 1 H), 3,81 (s, 3 H), 4,49 (d, J=13,2 Hz, 1 H), 4,57 (d, J=13,2 Hz, 1 H), 5,07 (t, J=5,8 Hz, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 7,64 - 7,74 (m, 3 H), 9,39 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 0,94 min. m/z: 418 (M-H)⁺ Masa exactă: 419,1; și compusul **214b** (75 mg); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,27 (s, 3 H), 3,21 - 3,30 (m, 1 H), 3,68 (dd, J=10,8, 6,2 Hz, 1 H), 3,81 (s, 3 H), 4,47 - 4,60 (m, 2 H), 5,07 (t, J=5,8 Hz, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 7,64 - 7,74 (m, 3 H), 9,39 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 0,95 min. m/z: 418 (M-H)⁺ Masa exactă: 419,1 ca pulberi albe după cristalizarea dintr-un amestec de EtOAc:DIPE. Metoda T; Rt: **214a**: 2,90 min, **214b**: 3,19 min.

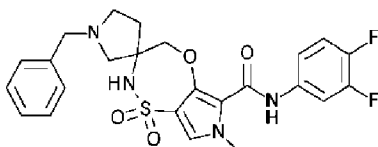
40 **Compusul 215: *N*-[2-(difluormetil)-4-piridil]-3-(hidroximetil)-3,7-dimetil-1,1-dioxo-2,4-dihidropirol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-6-carboxamida**



Compusul **215** s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul **203**, utilizând 2-(difluormetil)piridin-4-amină în loc de 3,4-difluoranilină. Acest amestec racemic s-a separat în enantiomerii săi utilizând SFC preparativă (Faza staționară: Chiralpak Diacel AD 20 x 250 mm, Faza mobilă: CO₂, EtOH cu 0,4% iPrNH₂) pentru a se obține compusul **215a** (78,3 mg);

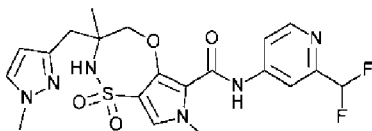
¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,27 (s, 3 H), 3,23 - 3,29 (m, 1 H), 3,68 (dd, J=10,8, 6,2 Hz, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 4,46 - 4,62 (m, 2 H), 5,08 (t, J=5,7 Hz, 1 H), 6,91 (t, J=55,0 Hz, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 7,71 - 7,80 (m, 2 H), 8,05 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 8,54 (d, J=5,5 Hz, 1 H), 9,65 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 0,72 min. m/z: 415 (M-H)⁻ Masa exactă: 416,1; și compusul **215b** (79,3 mg); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,27 (s, 3 H), 3,24 - 3,29 (m, 1 H), 3,68 (dd, J=10,7, 6,1 Hz, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 4,46 - 4,62 (m, 2 H), 5,08 (t, J=5,8 Hz, 1 H), 6,91 (t, J=55,0 Hz, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 7,71 - 7,81 (m, 2 H), 8,05 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 8,54 (d, J=5,5 Hz, 1 H), 9,65 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 0,72 min. m/z: 415 (M-H)⁻ Masa exactă: 416,1 ca pulberi albe după cristalizarea dintr-un amestec de EtOAc:DIPE. Metoda R; Rt: **215a**: 3,83 min, **215b**: 4,26 min.

Compusul 216: 1'-benzil-N-(3,4-difluorfenil)-7-metil-1,1-dioxo-spiro[2,4-dihidropirol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-3,3'-pirolidină]-6-carboxamida



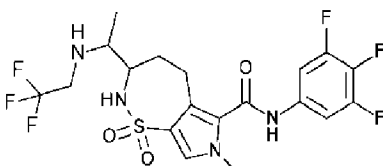
Compusul **216** (265 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul **212**, utilizând (3-amino-1-benzil-pirolidin-3-il)metanol în loc de (3-aminotetrahidrofuran-3-il)metanol. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 1,93 - 2,05 (m, 2 H), 2,45 - 2,48 (m, 1 H), 2,54 (s, 1 H), 2,68 (br d, J=8,1 Hz, 1 H), 2,86 (br d, J=9,7 Hz, 1 H), 3,61 (q, J=13,1 Hz, 2 H), 3,81 (s, 3 H), 4,37 - 4,55 (m, 2 H), 7,25 (br d, J=4,0 Hz, 1 H), 7,32 (d, J=4,2 Hz, 4 H), 7,38 - 7,48 (m, 3 H), 7,80 - 7,88 (m, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 9,34 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 1,19 min. m/z: 501 (M-H)⁻ Masa exactă: 502,2.

Compusul 217: N-[2-(difluormetil)-4-piridil]-3,7-dimetil-3-[(1-metilpirazol-3-il)metil]-1,1-dioxo-2,4-dihidropirol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-6-carboxamida



Compusul **217** (269 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul **167**, utilizând 2-(difluormetil)piridin-4-amină în loc de 3,4-difluoranilină. Acesta s-a separat în enantiomerii săi prin SFC prep (Faza staționară: Chiralpak Diacel IC 20 x 250 mm, Faza mobilă: CO₂, EtOH + 0,4 iPrNH₂) pentru a se obține compusul **176a** (62,2 mg); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,21 (s, 3 H), 2,83 (d, J=13,9 Hz, 1 H), 2,99 (d, J=13,9 Hz, 1 H), 3,80 (s, 3 H), 3,83 (s, 3 H), 4,42 (d, J=13,2 Hz, 1 H), 4,56 (d, J=13,4 Hz, 1 H), 6,15 (d, J=2,2 Hz, 1 H), 6,92 (t, J=55,1 Hz, 1 H), 7,52 (s, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,75 - 7,87 (m, 2 H), 8,02 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 8,55 (d, J=5,5 Hz, 1 H), 9,68 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 0,85 min. m/z: 479 (M-H)⁻ Masa exactă: 480,1. și compusul **176b** (59,4 mg); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,22 (s, 3 H), 2,83 (d, J=13,9 Hz, 1 H), 2,99 (d, J=14,1 Hz, 1 H), 3,80 (s, 3 H), 3,83 (s, 3 H), 4,42 (d, J=13,2 Hz, 1 H), 4,56 (d, J=13,2 Hz, 1 H), 6,15 (d, J=2,2 Hz, 1 H), 6,92 (t, J=55,1 Hz, 1 H), 7,52 (s, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,78 (br d, J=3,7 Hz, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 8,02 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 8,55 (d, J=5,5 Hz, 1 H), 9,68 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 0,85 min. m/z: 479 (M-H)⁻ Masa exactă: 480,1. Metoda AA; Rt: **217a**: 5,76 min, **217b**: 6,29 min.

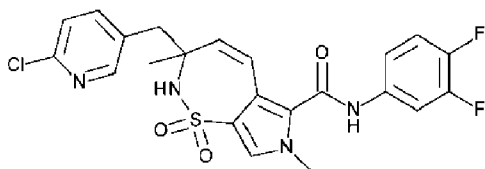
Compusul 218: 7-metil-1,1-dioxo-3-[1-(2,2,2-trifluoretilamino)etil]-N-(3,4,5-trifluorfenil)-2,3,4,5-tetrahidropirol[3,4-f]tiazepin-6-carboxamida



3-Acetil-7-metil-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidropirol[3,4-f]tiazepin-6-carboxilat de metil (550 mg, 1,83 mmoli) și 2,2,2-trifluoretilamină (7,31 mL, 1,24 g/mL, 91,6 mmoli) s-au dizolvat în metanol (70 mL) și s-au adăugat succesiv tiofen (1 mL, 4% în DiPE) și Pd/C (10%) (390 mg, 0,37 mmoli). Amestecul de reacție s-a hidrogenat timp de 38 ore. La amestecul de reacție s-a adăugat

sub o atmosferă de azot, Pd/C (10%) (390 mg, 0,37 mmoli) și s-a hidrogenat timp de 20 ore. La amestecul de reacție s-a adăugat sub o atmosferă de azot Pd/C (10%) (390 mg, 0,37 mmoli) și s-a hidrogenat timp de încă alte 120 ore. Amestecul de reacție s-a filtrat peste decalită și solidele s-au spălat cu THF (3 X 100 mL). Filtratul s-a concentrat pentru a se obține 7-metil-1,1-dioxo-3-[1-(2,2,2-trifluoretilamino)etil]-2,3,4,5-tetrahidropirol[3,4-f]tiazepin-6-carboxilat de metil (1,50 g). Acesta s-a separat în cei 4 izomeri ai săi prin SFC preparativă (Faza staționară: Chiralpak Diacel AS 20 x 250 mm, Faza mobilă: CO₂, EtOH + 0,4 iPrNH₂). Cei 4 izomeri obținuți au fost reacționați cu 3,4,5-trifluoranilină utilizând LiHMDS ca o bază în THF pentru a se obține compusul **218a** (33 mg); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,00 (d, J=6,6 Hz, 3 H), 1,33 (br d, J=13,2 Hz, 1 H), 2,01 - 2,13 (m, 2 H), 2,53 - 2,67 (m, 1 H), 2,74 - 2,82 (m, 1 H), 3,01 (br dd, J=15,0, 6,6 Hz, 1 H), 3,16 - 3,28 (m, 2 H), 3,37 - 3,47 (m, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 6,91 (d, J=10,3 Hz, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 7,56 - 7,64 (m, 2 H), 10,60 (s, 1 H); Metoda D; Rt: 1,99 min. m/z: 497 (M-H)⁻ Masa exactă: 498,1, compusul **218b** (78 mg); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,99 (d, J=6,6 Hz, 3 H), 1,38 - 1,48 (m, 1 H), 1,92 (br dd, J=14,4, 6,5 Hz, 1 H), 2,20 - 2,30 (m, 1 H), 2,67 - 2,82 (m, 2 H), 3,00 (br dd, J=14,4, 6,1 Hz, 1 H), 3,15 - 3,36 (m, 2 H), 3,37 - 3,47 (m, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 6,94 (d, J=10,3 Hz, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 7,55 - 7,64 (m, 2 H), 10,61 (s, 1 H); Metoda D; Rt: 2,00 min. m/z: 497 (M-H)⁻ Masa exactă: 498,1, compusul **218c** (38 mg); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,99 (d, J=6,6 Hz, 3 H), 1,38 - 1,48 (m, 1 H), 1,88 - 1,95 (m, 1 H), 2,24 (q, J=7,4 Hz, 1 H), 2,67 - 2,82 (m, 2 H), 3,01 (br dd, J=15,3, 5,8 Hz, 1 H), 3,15 - 3,35 (m, 2 H), 3,37 - 3,47 (m, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 6,94 (d, J=10,3 Hz, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 7,56 - 7,64 (m, 2 H), 10,61 (s, 1 H); Metoda D; Rt: 2,00 min. m/z: 497 (M-H)⁻ Masa exactă: 498,1; PT: 216,2°C și compusul **218d** (34 mg); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,00 (d, J=6,6 Hz, 3 H), 1,28 - 1,38 (m, 1 H), 2,01 - 2,13 (m, 2 H), 2,54 - 2,67 (m, 1 H), 2,73 - 2,82 (m, 1 H), 3,01 (br dd, J=15,2, 5,7 Hz, 1 H), 3,16 - 3,29 (m, 2 H), 3,39 - 3,48 (m, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 6,91 (d, J=10,3 Hz, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 7,56 - 7,64 (m, 2 H), 10,60 (s, 1 H); Metoda D; Rt: 1,99 min. m/z: 497 (M-H)⁻ Masa exactă: 498,1, după purificarea prin HPLC preparativă (Faza staționară: RP XBridge Prep C18 OBD-10μm, 50x150mm, Faza mobilă: 0,25% NH₄HCO₃ soluție în apă, MeOH). Metoda AB; Rt: **218a**: 3,49 min, **218b**: 3,15 min, **218c**: 2,09 min, **218d**: 2,26 min.

Compusul 219: 3-[(6-clor-3-piridil)metil]-N-(3,4-difluorfenil)-3,7-dimetil-1,1-dioxo-2H-pirol[3,4-f]tiazepin-6-carboxamida



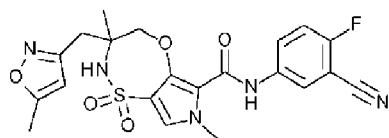
2-Amino-3-(6-clor-3-piridil)-2-metil-propan-1-ol (1,00 g, 4,98 mmoli), 3-brom-4-clorsulfonil-1-metil-pirol-2-carboxilat de metil (1,58 mg, 4,98 mmoli) și bază Hunig (2,58 mL, 0,75 g/mL, 15 mmoli) s-au dizolvat în ACN (20 mL) și amestecul de reacție s-a agitat peste noapte. Volatilele s-au îndepărtat sub presiune redusă și reziduul s-a purificat pe silice utilizând un gradient de heptan la EtOAc pentru a se obține metil 3-brom-4-[[1-[(6-clor-3-piridil)metil]-2-hidroxi-1-metiletil]sulfamoil]-1-metil-pirol-2-carboxilat de (777 mg) ca o pulbere albă.

3-Brom-4-[[1-[(6-clor-3-piridil)metil]-2-hidroxi-1-metiletil]sulfamoil]-1-metil-pirol-2-carboxilat de metil (777 mg, 1,62 mmoli) și 3,4-difluoranilină (162 μL, 1,29 g/mL, 1,62 mmoli) s-au dizolvat în THF (5 mL). S-a adăugat bis(trimetilsilil)amidă de litiu (1M în TF) (8 mL, 1 M în THF, 8 mmoli) și amestecul de reacție s-a agitat peste noapte la temperatura camerei. Amestecul de reacție s-a stins cu NH₄Cl (sat., aq., 10 mL) și stratul organic s-a îndepărtat. Stratul apos s-a extras cu DCM (2 X 5 mL) și straturile organice combinate s-au filtrat și s-au evaporat la sec pentru a se obține 3-brom-4-[[1-[(6-clor-3-piridil)metil]-2-hidroxi-1-metil-etil]sulfamoil]-N-(3,4-difluorfenil)-1-metil-pirol-2-carboxamida brută (833 mg).

3-Brom-4-[[1-[(6-clor-3-piridil)metil]-2-hidroxi-1-metil-etil]sulfamoil]-N-(3,4-difluorfenil)-1-metil-pirol-2-carboxamida (833 mg, 1,44 mmoli) s-a dizolvat în ACN (15 mL). S-a adăugat acid 2-iodoxibenzoic (606 mg, 2,16 mmoli) și amestecul de reacție s-a încălzit la 80°C timp de 90 minute. Amestecul de reacție s-a filtrat cât a fost încă fierbinte, s-a evaporat la sec și reziduul s-a purificat pe silice utilizând un gradient de heptan la EtOAc pentru a se obține 3-brom-4-[[1-[(6-clor-3-piridil)metil]-1-metil-2-oxo-etil]sulfamoil]-N-(3,4-difluorfenil)-1-metil-pirol-2-carboxamida (721 mg). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,07 (s, 3 H), 2,96 - 3,04 (m, 2 H), 3,74 (s, 3 H), 7,41 - 7,49 (m, 3 H), 7,67 (s, 1 H), 7,72 (dd, J=8,1, 2,4 Hz, 1 H), 7,80 - 7,88 (m, 1 H), 8,24 (s, 1 H), 8,27 (d, J=2,2 Hz, 1 H), 9,57 (s, 1 H), 10,60 (s, 1 H).

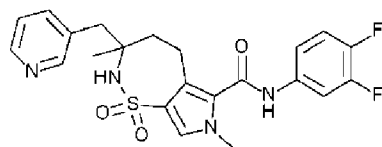
- KOtBu (73,1 mg, 0,65 mmoli) s-a adăugat la o suspensie agitată de bromură de metiltrifenilfosfoniu (233 mg, 0,65 mmoli) în THF (5 mL) la 0°C. Suspensia s-a agitat la 0°C timp de 10 min și apoi la temperatura camerei timp de 1 oră. La această soluție s-a adăugat în picături, la 0°C, 3-brom-4-[[1-[(6-clor-3-piridil)metil]-1-metil-2-oxo-etil]sulfamoil]-N-(3,4-difluorfenil)-1-metil-pirol-2-carboxamidă (150 mg, 0,26 mmoli) în THF (5 mL). Amestecul de reacție a fost lăsat să se încălzească la temperatura camerei și s-a agitat peste noapte. LCMS a arătat că s-a format produsul. Volatilele s-au îndepărtat sub presiune redusă și reziduul s-a purificat pe silice utilizând un gradient de heptan la EtOAc pentru a se obține 3-brom-4-[[1-[(6-clor-3-piridil)metil]-1-metil-alil]sulfamoil]-N-(3,4-difluorfenil)-1-metil-pirol-2-carboxamidă (118 mg) ca o pulbere albă.
- 3-Brom-4-[[1-[(6-clor-3-piridil)metil]-1-metil-alil]sulfamoil]-N-(3,4-difluorfenil)-1-metil-pirol-2-carboxamidă (118 mg, 0,21 mmoli), bis(tri-terț-butilfosfin)paladiu (0) (5 mg, 0,01 mmoli) și bază Hunig (39 μL, 0,75 g/mL, 0,23 mmoli) s-au dizolvat în DMF (1 mL) și s-au încălzit la microunde la 150°C timp de 5 minute. S-a adăugat bis(tri-terț-butilfosfin)paladiu (0) (5 mg, 0,01 mmoli) și amestecul de reacție s-a încălzit la microunde timp de 5 minute la 150°C.
- Amestecul de reacție s-a încărcat direct pe un cartuș de silicagel și s-a aplicat un gradient de la heptan la EtOAc pentru a se obține compusul **219** (54 mg), după cristalizarea dintr-un amestec de DCM:DIPE. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,13 (s, 3 H), 2,83 (d, J=13,4 Hz, 1 H), 3,42 (d, J=13,4 Hz, 1 H), 3,70 (s, 3 H), 5,61 (d, J=13,0 Hz, 1 H), 6,40 (d, J=13,0 Hz, 1 H), 7,40 - 7,55 (m, 4 H), 7,61 (s, 1 H), 7,80 - 7,88 (m, 2 H), 8,36 (d, J=2,2 Hz, 1 H), 10,70 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 1,06 min. m/z: 491 (M-H)⁺ Masa exactă: 492,1.

Compusul 220: N-(3-cian-4-fluor-fenil)-3,7-dimetil-3-[(5-metilisoxazol-3-il)metil]-1,1-dioxo-2,4-dihidropirol[3,4-b][1,4,5]oxatiazepin-6-carboxamidă

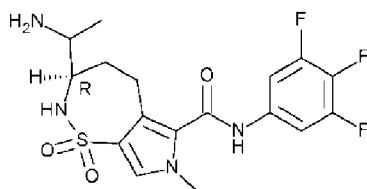


- Compusul **220** (124 mg) s-a preparat într-un mod similar celui descris pentru compusul **162**, utilizând 5-amino-2-fluor-benzonitril în loc de 3,4-difluoranilină. Acesta s-a separat în enantiomerii săi prin SFC preparativă (Faza staționară: Chiralpak Diacel AS 20 x 250 mm, Faza mobilă: CO₂, iPrOH + 0,4 iPrNH₂) pentru a se obține compusul **220a** (28 mg), ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,22 (s, 3 H), 2,40 (s, 3 H), 2,88 (d, J=13,9 Hz, 1 H), 3,05 (d, J=13,9 Hz, 1 H), 3,75 - 3,88 (m, 3 H), 4,42 (d, J=13,2 Hz, 1 H), 4,62 (d, J=13,0 Hz, 1 H), 6,22 (s, 1 H), 7,49 - 7,56 (m, 2 H), 7,93 (s, 1 H), 8,02 (ddd, J=9,2, 4,8, 2,9 Hz, 1 H), 8,16 (dd, J=5,7, 2,6 Hz, 1 H), 9,47 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 1,01 min. m/z: 472 (M-H)⁺ Masa exactă: 473,1 și compusul **221b** (21 mg), ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,23 (s, 3 H), 2,40 (s, 3 H), 2,88 (d, J=13,9 Hz, 1 H), 3,05 (d, J=13,9 Hz, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 4,42 (d, J=13,0 Hz, 1 H), 4,62 (d, J=13,2 Hz, 1 H), 6,22 (d, J=0,9 Hz, 1 H), 7,49 - 7,56 (m, 2 H), 7,93 (s, 1 H), 8,02 (ddd, J=9,2, 4,8, 2,9 Hz, 1 H), 8,16 (dd, J=5,7, 2,6 Hz, 1 H), 9,47 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 1,00 min. m/z: 472 (M-H)⁺ Masa exactă: 473,1. Metoda AC; Rt: **220a**: 4,96 min, **220b**: 5,40 min.

- Compusul 221: N-(3,4-difluorfenil)-3,7-dimetil-1,1-dioxo-3-(3-piridilmetil)-4,5-dihidro-2H-pirol[3,4-f]tiazepin-6-carboxamidă**

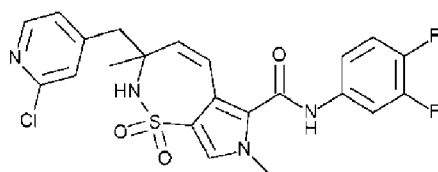


- Compusul **219** (48 mg, 0,097 mmoli), Pd/C (10%) (5 mg, 0,005 mmoli) și TEA (0,027 mL, 0,73 g/mL, 0,19 mmoli) s-au distribuit în MeOH (25 mL) și s-au așezat timp de 2 ore sub o atmosferă de hidrogen. Amestecul de reacție s-a filtrat și evaporat la sec. Reziduul s-a purificat pe silice utilizând un gradient de heptan la EtOAc pentru a se obține compusul **221** (25 mg) ca o pulbere albă după cristalizarea dintr-un amestec de DCM:DIPE. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,02 - 1,09 (m, 5 H), 2,64 - 2,68 (m, 1 H), 3,00 (s, 2 H), 3,19 - 3,29 (m, 1 H), 3,71 (s, 3 H), 7,29 (s, 1 H), 7,34 (t, J=6,2 Hz, 1 H), 7,40 - 7,46 (m, 3 H), 7,73 (br d, J=7,3 Hz, 1 H), 7,80 - 7,91 (m, 1 H), 8,44 (dd, J=4,7, 1,7 Hz, 1 H), 8,51 (d, J=1,5 Hz, 1 H), 10,38 (s, 1 H); Metoda B; Rt: 0,94 min. m/z: 459 (M-H)⁺ Masa exactă: 460,1.

Compusul 222: 3-(1-aminoetil)-7-metil-1,1-dioxo-N-(3,4,5-trifluorfenil)-2,3,4,5-tetrahidropirol[3,4-f]tiazepin-6-carboxamida

5 La o suspensie de compus **104** (740 mg, 1,42 mmoli) in EtOAc (200 mL) s-a adăugat acid 2-iodoxibenzoic (477 mg, 1,70 mmoli). Suspensia s-a încălzit timp de 2 ore la reflux. Amestecul de reacție s-a filtrat și solidele s-au spălat cu THF. Filtratul s-a concentrat. La reziduul in EtOAc (200 mL) s-a adăugat acid 2-iodoxibenzoic (1,99 g, 7,09 mmoli). Suspensia s-a încălzit timp de 20 ore la reflux. Amestecul de reacție s-a filtrat și solidele s-au spălat cu THF. Filtratul s-a concentrat in vid. Reziduul s-a triturat in DCM (20 mL) la fierbere și solidul alb s-a filtrat și s-a spălat cu DCM (3 mL) pentru a se obține (3R)-3-acetil-7-metil-1,1-dioxo-N-(3,4,5-trifluorfenil)-2,3,4,5-tetrahidropirol[3,4-f]tiazepin-6-carboxamida (350 mg). Metoda B; Rt: 0,93 min. m/z: 414 (M-H)⁺ Masa exactă: 415,1.

15 La o soluție agitată de (3R)-3-acetil-7-metil-1,1-dioxo-N-(3,4,5-trifluorfenil)-2,3,4,5-tetrahidropirol[3,4-f]tiazepin-6-carboxamidă (150 mg, 0,36 mmoli) în MeOH anhidru (2 mL) și THF anhidru (2 mL), s-a adăugat, sub azot, clorură de zinc (0,071 mL, 1 M în eter etilic, 0,071 mmoli). După agitarea la temperatura ambiantă timp de 30 minute, acest amestec s-a tratat cu formiat de amoniu (274 mg, 4,30 mmoli). După agitarea timp de încă o altă oră la temperatura ambiantă s-au adăugat site moleculare (1 g) urmate de cianoborhidru de sodiu (47 mg, 0,71 mmoli). Reacția s-a agitat apoi, peste noapte, la temperatura ambiantă. Amestecul de reacție s-a filtrat peste decalită și solidele s-au spălat cu 2-MetF (3 X 20 mL). Filtratul s-a spălat cu apă, saramură, s-a uscat (Na₂SO₄), s-a filtrat și s-a concentrat. Reziduul s-a purificat utilizand HPLC preparativă (Faza staționară: RP XBridge Prep C18 OBD-10μm, 50x150mm, Faza mobilă: 0,25% NH₄HCO₃ soluție în apă, ACN) pentru a se obține compusul **222a** (17 mg); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,99 (d, J=6,6 Hz, 3 H), 1,30 (q, J=12,0 Hz, 1 H), 2,01 (br dd, J=14,0, 6,7 Hz, 1 H), 2,66 - 2,81 (m, 2 H), 3,02 (br dd, J=15,1, 6,5 Hz, 1 H), 3,16 - 3,25 (m, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 7,44 (s, 1 H), 7,55 - 7,64 (m, 2 H), 10,07 - 11,08 (m, 1 H); Metoda B; Rt: 0,75 min. m/z: 415 (M-H)⁺ Masa exactă: 416,1; PT: 227,5°C și compusul **222b** (43 mg); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,97 (d, J=6,4 Hz, 3 H), 1,35 - 1,46 (m, 1 H), 1,87 (s l, 1 H), 2,75 - 2,86 (m, 2 H), 2,95 - 3,04 (m, 1 H), 3,23 - 3,29 (m, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 7,45 (s, 1 H), 7,56 - 7,64 (m, 2 H), 10,60 (s l, 1 H); Metoda B; Rt: 0,76 min. m/z: 415 (M-H)⁺ Masa exactă: 416,1; PT: 281,2°C.

Compusul 223: 3-[(2-clor-4-piridil)metil]-N-(3,4-difluorfenil)-3,7-dimetil-1,1-dioxo-2H-pirol[3,4-f]tiazepin-6-carboxamida

35 2-Amino-3-(2-clor-4-piridil)-2-metil-propan-1-ol (un intermediar utilizat in sinteza compusului **190**) (1047 mg, 5,22 mmoli), 3-brom-4-clorsulfonil-1-metil-pirol-2-carboxilat de metil (1,65 g, 5,22 mmoli) și bază Hunig (2,7 mL, 0,75 g/mL, 15,7 mmoli) s-au dizolvat in ACN (20 mL) și amestecul de reacție s-a agitat peste noapte. Volatilele s-au îndepărtat sub presiune redusă și reziduul s-a purificat pe silice utilizand un gradient de heptan la EtOAc pentru a se obține 3-brom-4-[[1-[(2-clor-4-piridil)metil]-2-hidroxi-1-metil-etil]sulfamoil]-1-metil-pirol-2-carboxilat de metil (880 mg) ca o pulbere albă.

45 3-Brom-4-[[1-[(2-clor-4-piridil)metil]-2-hidroxi-1-metiletil]sulfamoil]-1-metil-pirol-2-carboxilat de metil (150 mg, 0,31 mmoli) s-a dizolvat in ACN (15 mL). S-a adăugat acid 2-iodoxibenzoic (131 mg, 0,47 mmoli) și amestecul de reacție s-a încălzit la 80°C timp de 90 minute. Amestecul de reacție s-a filtrat cât a fost încă fierbinte, s-a evaporat la sec și reziduul s-a purificat pe silice utilizand un gradient de heptan la EtOAc pentru a se obține 3-brom-4-[[1-[(2-clor-4-piridil)metil]-1-metil-2-oxo-etil]sulfamoil]-1-metil-pirol-2-carboxilat de metil (107 mg).

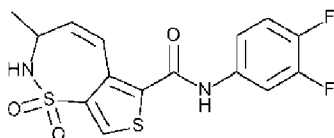
50 La o suspensie agitată de bromură de metiltrifenilfosfoniu (798 mg, 2,23 mmoli) în THF (10 mL) s-a adăugat, la 0°C, K₂OtBu (251 mg, 2,23 mmoli). Suspensia s-a agitat la 0°C timp de 10

min și apoi la temperatura camerei timp de 1 oră. 3-Brom-4-[[1-[(2-clor-4-piridil)metil]-1-metil-2-oxo-etil]sulfamoil]-1-metil-pirol-2-carboxilat de metil (107 mg, 0,22 mmoli) în THF (5 mL) s-a adăugat în picături la acesta soluție, la 0°C. Amestecul de reacție a fost lăsat să se încălzească la temperatura camerei și s-a agitat peste noapte. Volatilele s-au îndepărtat sub presiune redusă și reziduul s-a purificat pe silice utilizând un gradient de heptan la EtOAc pentru a se obține 3-brom-4-[[1-[(2-clor-4-piridil)metil]-1-metil-alil]sulfamoil]-1-metil-pirol-2-carboxilat de metil (78 mg).

3-Brom-4-[[1-[(2-clor-4-piridil)metil]-1-metil-alil]sulfamoil]-1-metil-pirol-2-carboxilat de metil (78 mg, 0,16 mmoli), bis(tri-terț-butilfosfin)paladiu (0) (4 mg, 0,008 mmoli) și bază Hunig (0,031 mL, 0,75 g/mL, 0,18 mmoli) s-au dizolvat în DMF (3 mL) și s-au încălzit la microunde la 150°C timp de 10 minute. Amestecul de reacție s-a încărcat direct pe un cartuș de silicagel și s-a aplicat un gradient de la heptan la EtOAc pentru a se obține 3-[(2-clor-4-piridil)metil]-3,7-dimetil-1,1-dioxo-2H-pirol[3,4-f]tiazepin-6-carboxilat de metil (51 mg).

3-[(2-Clor-4-piridil)metil]-3,7-dimetil-1,1-dioxo-2H-pirol[3,4-f]tiazepin-6-carboxilat de metil (51 mg, 0,13 mmoli) și 3,4-difluoranilină (0,014 mL, 1,29 g/mL, 0,14 mmoli) s-au dizolvat în THF (5 mL). S-a adăugat bis(trimetilsilil)amidă de litiu (0,64 mL, 1 M în THF, 0,64 mmoli) și amestecul de reacție s-a agitat peste noapte la temperatura camerei. Amestecul de reacție s-a stins cu NH₄Cl (sat., aq., 10 mL) și stratul organic s-a îndepărtat. Stratul apos s-a extras cu DCM (2 X 5 mL) și straturile organice combinate s-au filtrat și s-au evaporat la sec. Reziduul s-a purificat prin preparativă HPLC (Faza staționară: RP XBridge Prep C18 OBD-10μm, 30x150mm, Faza mobilă: 0,25% NH₄HCO₃ soluție în apă, ACN) pentru a se obține compusul **223** (11 mg). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,15 (s, 3 H), 2,84 (d, J=12,8 Hz, 1 H), 3,46 (d, J=12,8 Hz, 1 H), 3,71 (s, 3 H), 5,59 (d, J=13,0 Hz, 1 H), 6,43 (br d, J=13,9 Hz, 1 H), 7,38 - 7,51 (m, 5 H), 7,66 (s l, 1 H), 7,81 - 7,88 (m, 1 H), 8,35 (d, J=4,8 Hz, 1 H), 10,72 (s l, 1 H); Metoda B; Rt: 1,02 min. m/z: 491 (M-H)⁺ Masa exactă: 492,1

Compusul 224: N-(3,4-difluorfenil)-3-metil-1,1-dioxo-2,3-dihidrotieno[3,4-f]tiazepin-6-carboxamida



3-Bromtiofen-2-carboxilat de metil (5 g, 22,6 mmoli) s-a adăugat în porții la acid clorsulfonic (7,6 mL, 1,73 g/mL, 113 mmoli) la 0°C. Amestecul de reacție a fost lăsat să se încălzească la temperatura camerei și s-a încălzit la 120°C timp de 3 ore. Amestecul rezultat s-a adăugat în picături la un amestec agitat de gheață-apă (250 mL) menținând temperatura sub 5°C. Precipitatul s-a filtrat și s-a dizolvat în 2-MetF, s-a uscat (MgSO₄), s-a filtrat și s-a concentrat in vid pentru a se obține acid 3-brom-4-clorsulfonil-tiofen-2-carboxilic (6,9 g) ca un ulei brun.

Clorură de oxalil (10 mL) s-a adăugat la acid 3-brom-4-clorsulfonil-tiofen-2-carboxilic (6,9 g, 22,582 mmoli), DMF (87 μL, 0,944 g/mL, 1,13 mmoli) în DCM (350 mL) și s-a agitat peste noapte. Amestecul de reacție s-a concentrat pentru a se obține clorură de 3-brom-4-clorsulfonil-tiofen-2-carbonil (7,5 g) ca o rășină galbenă care s-a utilizat ca atare.

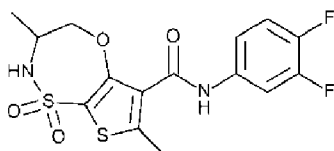
Clorură de 3-brom-4-clorsulfonil-tiofen-2-carbonil (7,5 g, 23,1 mmoli) s-a dizolvat în toluen (180 mL). Amestecul s-a adus la reflux și s-a adăugat 3,4-difluoranilină (2,34 mL, 1,29 g/mL, 23,1 mmoli). Amestecul s-a încălzit la reflux timp de 45 minute. Amestecul s-a răcit și s-a concentrat in vid. Reziduul s-a purificat prin cromatografie pe coloană utilizând un gradient de la 0 până la 100% EtOAc în heptan pentru a se obține clorură de 4-brom-5-[(3,4-difluorfenil)carbamoil]tiofen-3-sulfonil (5,7 g).

Clorhidrat de 3-buten-2-amină (762 mg, 7,08 mmoli) s-a adăugat la ACN (20 mL) și amestecul s-a răcit pe o baie de gheață. S-a adăugat DIPEA (3,66 mL, 0,75 g/mL, 21,2 mmoli) și amestecul s-a agitat până când s-a obținut o soluție limpede. S-a adăugat clorură de 4-brom-5-[(3,4-difluorfenil)carbamoil]tiofen-3-sulfonil (2,95 g, 7,08 mmoli) și amestecul s-a agitat la temperatura camerei timp de 16 ore. Amestecul s-a concentrat in vid și reziduul s-a partiționat între apă și DCM. Stratul organic s-a separat, s-a uscat (MgSO₄), s-a filtrat și s-a concentrat in vid. Reziduul s-a recristalizat din ACN și precipitatul s-a filtrat pentru a se obține 3-brom-N-(3,4-difluorfenil)-4-(1-metilalilsulfamoil)tiofen-2-carboxamida (800 mg). Metoda B; Rt: 1,04 min. m/z: 451 (M+H)⁺ Masa exactă: 450,0.

Un flacon pentru microunde s-a încărcat cu 3-brom-N-(3,4-difluorfenil)-4-(1-metilalilsulfamoil)tiofen-2-carboxamidă (200 mg, 0,443 mmoli), bază Hunig (0,084 mL, 0,75 g/mL, 0,49 mmoli) și DMF (5 mL) și s-a purjat cu N₂ timp de 5 minute. S-a adăugat Bis(tri-terț-

butilfosfin)paladiu (0) (11 mg, 0,022 mmoli) și flaconul s-a capsulat. Amestecul s-a iradiat timp de 10 minute la 150°C. Amestecul s-a concentrat in vid și reziduul s-a purificat prin HPLC preparativă (Faza staționară: RP XBridge Prep C18 OBD-10μm, 50x150mm, Faza mobilă: 0,25% NH₄HCO₃ soluție în apă, MeOH) pentru a se obține compusul **224** (65 mg) ca un solid alb după cristalizarea din ACN. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,33 (d, *J*=7,3 Hz, 3 H), 4,31 (s l, 1 H), 5,79 (dd, *J*=13,1, 2,3 Hz, 1 H), 6,82 (dd, *J*=13,1, 2,3 Hz, 1 H), 7,43 - 7,44 (m, 1 H), 7,44 - 7,46 (m, 1 H), 7,79 - 7,84 (m, 1 H), 8,07 - 8,11 (m, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 10,76 (s l, 1 H); Metoda B; Rt: 0,96 min. m/z: 369 (M-H)⁺ Masa exactă: 370,0; PT: 220,8°C.

10 **Compusul 225: *N*-(3,4-difluorfenil)-3,7-dimetil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-tieno[3,2-b][1,4,5]oxatiazepin-6-carboxamida**



15 Acid clorsulfonic (1 mL, 1,73 g/mL, 16,109 mmoli) s-a adăugat la cloroform (15 mL) și s-a răcit pe o baie de gheață. 4-Hidroxi-2-metiltiofen-3-carboxilat de etil (1 g, 5,37 mmoli) s-a dizolvat în cloroform (5 mL) s-a adăugat în picături la soluția răcită. Amestecul a fost lăsat să crească la r.t. și s-a agitat la r.t. timp de 1 oră. Amestecul s-a turnat în apă cu gheață și stratul organic s-a separat. Stratul organic s-a uscat (MgSO₄), s-a filtrat și s-a concentrat in vid. Reziduul s-a purificat prin cromatografie pe coloană utilizând un gradient de la 0 până la 100% EtOAc în heptan pentru a se obține 5-clorsulfonil-4-hidroxi-2-metil-tiofen-3-carboxilat de etil (523 mg).

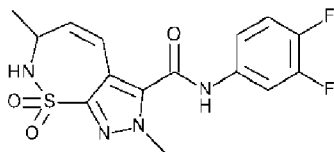
20 2-[(4-Metoxifenil)metilamino]propan-1-ol (286 mg, 1,46 mmoli) și bază Hunig (0,757 mL, 0,75 g/mL, 4,39 mmoli) s-a dizolvat în ACN (7 mL). S-a adăugat 5-clorsulfonil-4-hidroxi-2-metil-tiofen-3-carboxilat de etil (417 mg, 1,46 mmoli) și amestecul s-a agitat la temperatura camerei timp de 16 ore. Amestecul s-a concentrat in vid și reziduul s-a purificat prin cromatografie pe coloană utilizând un gradient de la 0 până la 100% EtOAc în heptan pentru a se obține 4-hidroxi-5-[(2-hidroxi-1-metil-etil)-[(4-metoxifenil)metil]sulfamoil]-2-metil-tiofen-3-carboxilat de etil (359 mg). Metoda B; Rt: 1,20 min. m/z: 442 (M-H)⁺ Masa exactă: 443,1.

30 4-Hidroxi-5-[(2-hidroxi-1-metil-etil)-[(4-metoxifenil)metil]sulfamoil]-2-metil-tiofen-3-carboxilat de etil (359 mg, 0,81 mmoli) s-a dizolvat în THF anhidru (8 mL). S-au adăugat la temperatura camerei trifenilfosfină (234 mg, 0,89 mmoli) și azodicarboxilat de di-terț-butil (205 mg, 0,89 mmoli). Amestecul s-a agitat timp de 30 minute și apoi s-a concentrat in vid. Reziduul s-a purificat prin cromatografie pe coloană utilizând un gradient de la 0 până la 100% EtOAc în heptan pentru a se obține 2-[(4-metoxifenil)metil]-3,7-dimetil-1,1-dioxo-3,4-dihidrotieno[3,2-b][1,4,5]oxatiazepin-6-carboxilat de etil (275 mg).

35 2-[(4-Metoxifenil)metil]-3,7-dimetil-1,1-dioxo-3,4-dihidrotieno[3,2-b][1,4,5]oxatiazepin-6-carboxilat de etil (275 mg, 0,65 mmoli) și 3,4-difluoranilină (0,078 mL, 1,29 g/mL, 0,78 mmoli) s-au dizolvat în THF (5 mL). S-a adăugat, în picături, bis(trimetilsilil)amidă de litiu (1,9 mL, 1 M în THF, 1,9 mmoli) și amestecul s-a agitat la temperatura camerei timp de 2 ore. Amestecul s-a stins cu NH₄Cl (aq., sat.). Amestecul s-a diluat cu 2-MetF și stratul organic s-a separat, s-a uscat (MgSO₄), s-a filtrat și s-a concentrat in vid. Produsul s-a purificat prin cromatografie pe coloană utilizând un gradient de la 0 până la 50% EtOAc în heptan pentru a se obține *N*-(3,4-difluorfenil)-2-[(4-metoxifenil)metil]-3,7-dimetil-1,1-dioxo-3,4-dihidrotieno[3,2-b][1,4,5]oxatiazepin-6-carboxamida (232 mg).

45 *N*-(3,4-difluorfenil)-2-[(4-metoxifenil)metil]-3,7-dimetil-1,1-dioxo-3,4-dihidrotieno[3,2-b][1,4,5]oxatiazepin-6-carboxamida (116 mg, 0,23 mmoli) s-a dizolvat în DCM anhidru (3 mL) și s-a adăugat sub N₂ TFA (3 mL, 1,49 g/mL, 39 mmoli). Amestecul s-a agitat la temperatura camerei timp de 16 ore. Amestecul s-a concentrat in vid și reziduul s-a purificat prin cromatografie pe coloană utilizând un gradient de la 0 până la 50% EtOAc în heptan pentru a se obține compusul **225** (63 mg). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,19 (d, *J*=7,0 Hz, 3 H), 2,50 (s, 3 H), 3,79 (q, *J*=7,5 Hz, 1 H), 4,05 (dd, *J*=12,8, 8,3 Hz, 1 H), 4,50 (dd, *J*=12,8, 2,6 Hz, 1 H), 7,33 - 7,44 (m, 2 H), 7,77 - 7,85 (m, 1 H), 8,02 (d, *J*=8,2 Hz, 1 H), 10,18 (s, 1 H); Metoda D; Rt: 1,90 min. m/z: 387 (M-H)⁺ Masa exactă: 388,0. PT: 221,5°C.

55 **Compusul 226: *N*-(3,4-difluorfenil)-3,7-dimetil-1,1-dioxo-2,3-dihidropirazolo[4,3-*f*]tiazepin-6-carboxamida**



5-Amino-2-metil-pirazol-3-carboxilat de metil (2,00 g, 12,9 mmoli) s-a dizolvat în THF (50 mL) și s-a adăugat *N*-bromsuccinimidă (2,52 g, 14,2 mmoli) și s-a agitat timp de 2 ore. Soluția s-a concentrat în vid, s-a redizolvat în DCM și s-a spălat cu apă. Organicele combinate s-au evaporat până la sec și produsul brut s-a purificat pe silice utilizând DCM/MeOH 100/0 la 90/10. Produsul brut obținut s-a redizolvat în DIPE, și sărurile rămase s-au îndepărtat prin filtrare. Filtratul s-a concentrat apoi în vid pentru a se obține 5-amino-4-brom-2-metil-pirazol-3-carboxilat de metil (2,0 g) ca un solid portocaliu deschis.

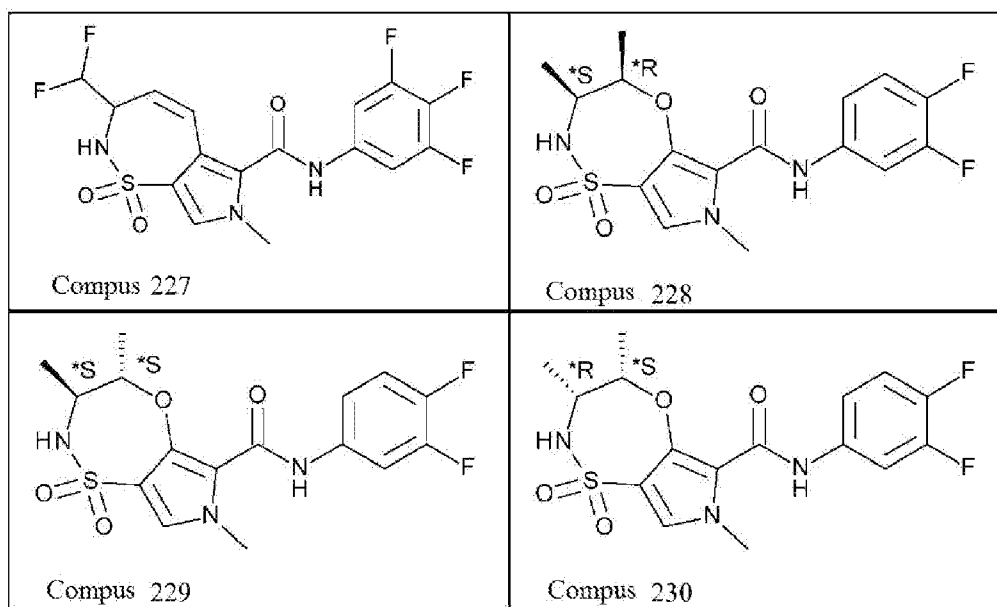
La o soluție răcită (0°C) de apă (3,5 mL) s-a adăugat SOCl₂ (0,642 mL, 1,64 g/mL, 8,84 mmoli) și a fost lăsată să se încălzească la temperatura camerei și s-au agitat timp de 1 h. Apoi s-a adăugat clorură cuproasă (19 mg, 0,20 mmoli) și soluția s-a răcit la -5°C. Într-o altă soluție de HCl (1,97 mL, 37 % în H₂O, 1,18 g/mL, 23,6 mmoli) s-a adăugat 5-amino-4-brom-2-metil-pirazol-3-carboxilat de metil (500 mg, 1,97 mmoli) și s-a răcit la -5°C înainte de a se adăuga la aceasta o soluție de nitrit de sodiu (149 mg, 2,16 mmoli) în apă (1 mL). Această soluție s-a adăugat apoi la prima soluție în picături și răcirea s-a menținut la -5°C. Soluția a fost apoi lăsată să se încălzească la 0°C și agitarea s-a continuat la această temperatură timp de 2 ore, înainte de a se lăsa să se încălzească la temperatura camerei. S-a adăugat EtOAc (20 mL) și stratul organic s-a concentrat în vid. Reziduul s-a purificat pe silice utilizând un gradient de heptan la EtOAc pentru a se obține 4-brom-5-clorsulfonil-2-metil-pirazol-3-carboxilat de metil (544 mg).

4-Brom-5-clorsulfonil-2-metil-pirazol-3-carboxilat de metil (383 mg, 1,04 mmoli) s-a dizolvat în ACN (5 mL, 0,786 g/mL, 104 mmoli). DIPEA (0,715 mL, 0,75 g/mL, 4,15 mmoli) și s-a adăugat clorhidrat de but-3-en-2-amină (223 mg, 2,08 mmoli) și amestecul de reacție s-a agitat 5 ore. Soluția s-a concentrat apoi în vid și s-a purificat direct pe silice utilizând heptan/EtOAc 100 la 50/50 pentru a se obține 4-brom-2-metil-5-(1-metilalilsulfamoil)pirazol-3-carboxilat de metil (98 mg).

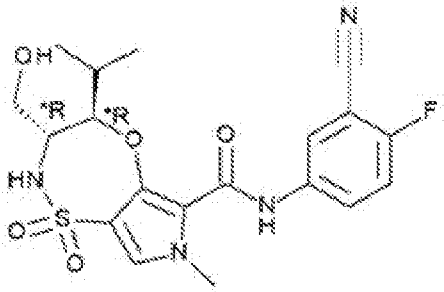
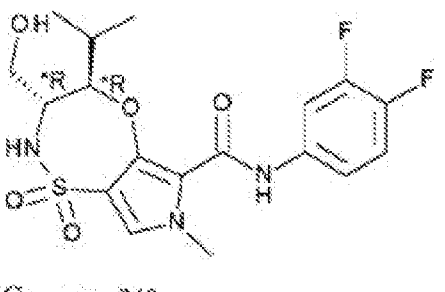
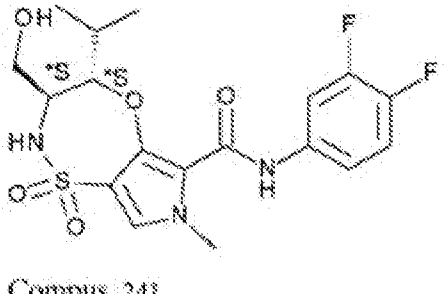
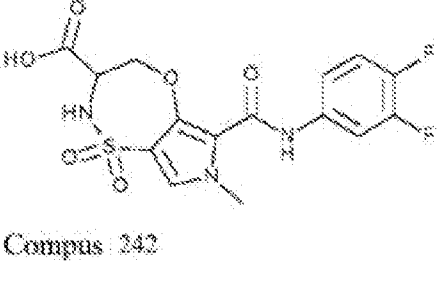
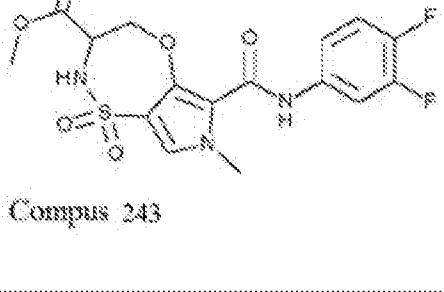
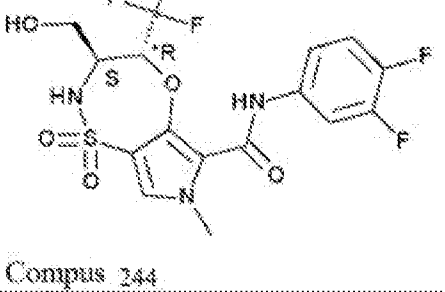
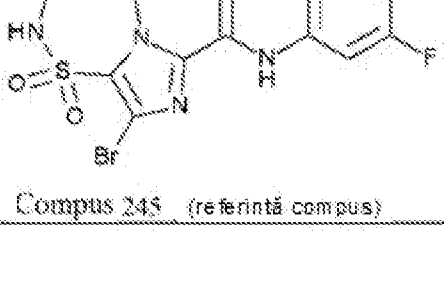
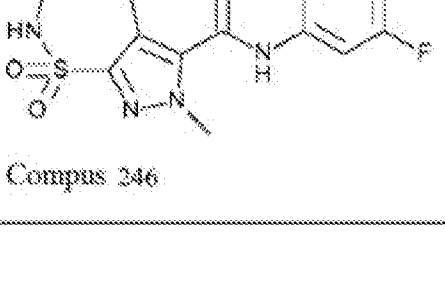
4-Brom-2-metil-5-(1-metilalilsulfamoil)pirazol-3-carboxilat de metil (98 mg, 0,278 mmoli) s-a dizolvat în THF (5 mL) și s-a adăugat, la temperatura camerei, 3,4-difluoranilină (0,030 mL, 1,302 g/mL, 0,31 mmoli) și LiHMDS (0,835 mL, 1 M în THF, 0,84 mmoli). După 2 ore soluția s-a diluat cu EtOAc și s-a spălat cu apă. Straturile organice combinate s-au uscat cu MgSO₄, s-au filtrat, s-au concentrat în vid și s-au purificat pe silice utilizând heptan/EtOAc 100/0 la 50/50 pentru a se obține 4-brom-*N*-(3,4-difluorfenil)-2-metil-5-(1-metilalilsulfamoil)pirazol-3-carboxamida (70 mg).

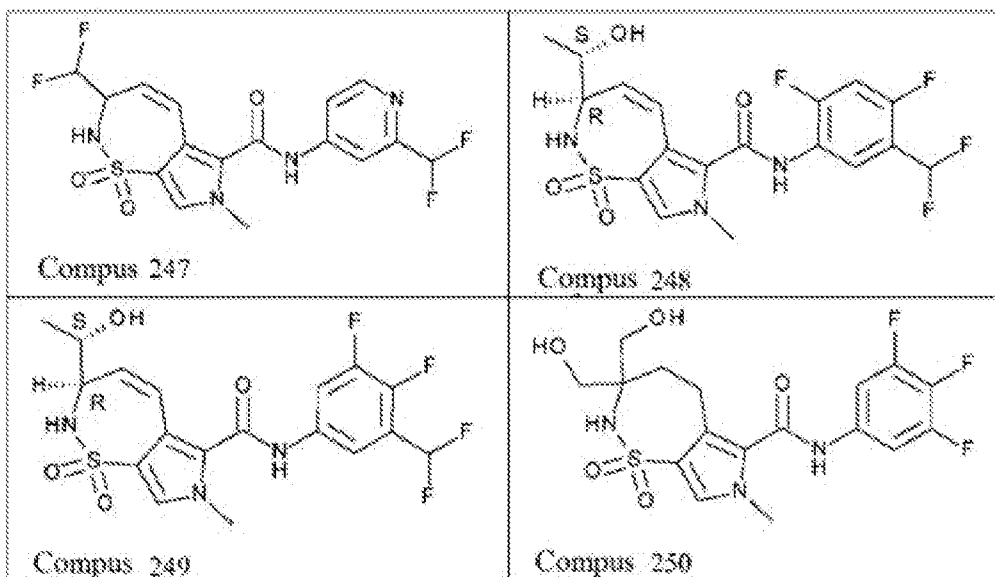
La o soluție de 4-brom-*N*-(3,4-difluorfenil)-2-metil-5-(1-metilalilsulfamoil)pirazol-3-carboxamidă (70 mg, 0,16 mmoli) în DMF (2 mL) s-a adăugat bază Hunig (0,054 mL, 0,75 g/mL, 0,31 mmoli) și s-a clătit rapid sub azot. Amestecul s-a încălzit mai întâi la 100°C înainte de a se adăuga bis(tri-terț-butilfosfin)paladiu (0) (8 mg, 0,016 mmoli) și soluția s-a încălzit apoi la 150°C timp de 5 minute la microunde. Amestecul de reacție s-a purificat direct prin HPLC preparativă (Faza staționară: RP XBridge Prep C18 ODB- 5μm, 30x250mm, Faza mobilă: 0,25% NH₄HCO₃ soluție în apă, ACN) pentru a se obține compusul **226** (26 mg). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,36 (d, J=7,3 Hz, 3 H) 3,97 (s, 3 H) 4,20 - 4,29 (m, 1 H) 5,75 (dd, J=12,2, 2,5 Hz, 1 H) 6,40 (dd, J=12,1, 2,6 Hz, 1 H) 7,41 - 7,50 (m, 2 H) 8,02 (s l, 1 H) 7,81 - 7,90 (m, 1 H) 11,14 (s l, 1 H); Metoda B; Rt: 0,90 min. m/z: 367 (M-H)⁺ Masa exactă: 368,1.

Compușii următori au fost de asemenea sintetizați conform procedurilor descrise mai sus:



Compus 231	Compus 232
Compus 233	Compus 234
Compus 235	Compus 236
Compus 237	Compus 238

 Compus 239	 Compus 240
 Compus 241	 Compus 242
 Compus 243	 Compus 244
 Compus 245 (referință compus)	 Compus 246



Exemple biologice - activitatea anti-HBV a compușilor cu Formula (A)

- 5 Activitatea anti HBV a fost măsurată folosind linia de celule HepG2.117, o linie de celule producătoare de HBV stabilă și inductibilă, care realizează replicarea HBV în absența doxiciclinei (sistemul Tet-off). Pentru testul antiviral, a fost indusă replicarea HBV, urmată de un tratament cu un compus diluat serial în plăci cu 96 de godeuri în duplicat. După 3 zile de tratament, activitatea antivirală a fost determinată prin cuantificarea ADN-ului de HBV intracelular utilizând PCR în timp real și un set de primer și sondă specifice pentru HBV.

- 10 Citotoxicitatea compușilor a fost testată folosind celule HepG2, incubate timp de 4 zile în prezența compușilor. Viabilitatea celulelor a fost evaluată folosind un test de Resazurin. Rezultatele sunt prezentate în tabelul 1.

Tabelul 1: activitatea anti HBV și citotoxicitatea

Compus #	HBV-AVE-HepG2,117 EC50 (μM)	TOX-HepG2-4d CC50 (μM)
1	2,74	>25
2a	0,28	>25
2b	0,49	>25
3	>0,5	>25
4	1,09	>25
5	0,18	>25
6	3,98	>25
7a	0,13	>25
7b	0,007	>25
8	0,047	>25
9	0,036	>25
10a	0,22	>25
10b	0,006	>25
11	0,077	>25
12	0,35	>25

Compus #	HBV-AVE-HepG2,117 EC50 (μM)	TOX-HepG2-4d CC50 (μM)
13	0,11	>25
14a	0,25	>25
14b	0,078	>25
15a	0,078	>25
15b	>0,5	>25
16	0,23	>25
17	<0,098	>25
18	0,71	>25
19	0,19	>25
20	0,058	>25
21	0,15	>25
22	0,009	>25
23	0,005	10,62
24	0,068	>25
25	0,022	>25
26	0,027	>25
27	0,11	>25
28	0,89	>25
29	0,005	>25
30	0,013	>25
31	0,009	>25
32	0,003	>25
33	0,053	>25
34	0,056	>25
35	0,012	>25
36	0,005	>25
37	0,20	>25
38	0,005	>25
39	0,003	>25
40	0,022	>25
41	0,008	>25
42	0,081	>25
43	0,056	>25
44	0,17	>25
45	0,23	>25

Compus #	HBV-AVE-HepG2,117 EC50 (μM)	TOX-HepG2-4d CC50 (μM)
46	0,33	>25
47	0,017	>25
48	0,084	>25
49	0,31	>25
50	0,002	>25
51	<0,002	>25
52	0,056	>25
53	0,19	>25
54	0,004	>25
55	0,003	>25
56	0,010	>25
57	0,013	>25
58	0,29	>25
59	0,24	>25
59a	>0,5	>25
59b	0,14	>25
60	0,013	>25
60a	0,055	>25
60b	0,005	>25
61	0,074	>25
62	0,009	>25
63	0,24	>25
64	0,008	>25
65	0,007	>25
66	0,047	>25
67	0,069	>25
68	0,23	>25
69	0,033	>25
70	0,014	>25
71	0,003	>25
72	0,050	>25
73	0,48	>25
74	0,052	>25
75	0,007	>25
76	0,22	>25

Compus #	HBV-AVE-HepG2,117 EC50 (μM)	TOX-HepG2-4d CC50 (μM)
77	0,23	>25
78	0,056	>25
79a	0,043	>25
79b	0,002	>25
80	0,018	>25
81	0,002	>25
82	0,004	>25
83	0,058	>25
84	0,010	>25
85	0,007	>25
86	0,005	>25
87	0,018	>25
88	0,011	>25
89a	0,19	>25
89b	0,017	>25
90	0,019	>25
91	0,13	>25
92a	0,031	>24
92b	0,17	>25
93	0,012	>25
94	0,080	>25
95	0,022	>25
96	0,005	>25
97	0,055	>25
98	0,008	>25
99	0,004	>25
100	0,003	>25
101	0,014	>25
102	0,009	>25
103	0,006	>25
104	0,007	>25
105a	0,007	>25
105b	0,011	>25
106	0,008	>25
107	0,080	>25

Compus #	HBV-AVE-HepG2,117 EC50 (μM)	TOX-HepG2-4d CC50 (μM)
108	0,016	>25
109	0,003	>25
110	0,20	>25
111	0,089	>25
112	0,003	>25
113	0,12	>25
114a	0,022	>25
114b	0,008	>25
115a	0,008	>25
115b	0,007	>25
116a	0,022	>25
116b	>0,35	>25
117	0,010	>25
118	0,013	>25
119a	0,011	>25
119b	0,006	>25
120a	0,007	>25
120b	0,011	>25
121	0,029	>25
122a	0,012	>25
122b	0,009	>25
123	0,019	>25
124a	0,005	>25
124b	0,004	>25
125	0,007	>25
126	0,062	>25
127	0,013	>25
128	0,024	>25
129	0,012	>25
130a	0,018	>25
130b	0,012	>25
131	0,023	>25
132	0,019	>25
133	0,011	>25
134a	0,008	>25

Compus #	HBV-AVE-HepG2,117 EC50 (μM)	TOX-HepG2-4d CC50 (μM)
134b	0,007	>25
135	0,005	>25
136	0,016	>25
137	0,006	>25
138	0,029	>25
139	0,016	>25
140	0,062	>25
141a	0,030	>25
141b	NA	>25
142a	0,065	>25
142b	>0,125	>25
143	0,024	>25
144a	0,019	>25
144b	0,063	>25
145	0,037	>25
145a	0,014	>25
145b	0,06	>25
146	0,055	>25
147	0,013	>25
148	0,077	>25
149a	>0,125	>25
149b	0,010	>25
150a	>0,125	>25
150b	0,005	>25
151	0,076	>25
152	0,014	>25
153	0,068	>25
153a	>0,125	>25
153b	0,060	>25
154	0,008	>25
155	0,025	>25
156	0,009	>25
157	0,017	>25
158	0,031	>25
159	0,014	>25

Compus #	HBV-AVE-HepG2,117 EC50 (μM)	TOX-HepG2-4d CC50 (μM)
160	0,0145	>25
160a	0,077	>25
160b	0,021	>25
161a	0,049	>25
161b	>0,125	>25
161c	0,011	>25
161d	0,011	>25
162	0,003	>25
162a	0,033	>25
162b	0,011	>25
163	>0,125	>25
164	0,012	>25
165	0,068	>25
166	0,056	>25
167	0,041	>25
168	0,025	>25
168a	>0,125	>25
168b	0,015	>25
169	0,017	>25
170a	NA	>25
170b	0,007	>25
171	0,008	>25
172	0,074	>25
172a	0,072	>25
172b	0,064	>25
173	0,017	>25
174	0,007	>25
175	0,004	>25
175a	0,021	>22,9
175b	0,003	>25
176	0,004	>25
176a	0,012	>25
176b	NA	>25
177	0,008	>25
177a	NA	>25

Compus #	HBV-AVE-HepG2,117 EC50 (μM)	TOX-HepG2-4d CC50 (μM)
177b	0,004	>25
178	0,016	>25
179	0,021	>25
180	0,005	>25
181	0,008	>25
181a	0,035	>25
181b	0,006	>25
182	0,010	>25
183	0,002	>25
184	0,020	>25
185	0,041	>25
186	0,011	>25
187	0,003	>25
188	0,011	>25
189	0,11	>25
190	0,006	>25
191	0,010	>25
192	0,056	>25
192a	0,036	>25
192b	0,024	>25
193	0,006	>25
194	0,006	>25
195	0,007	>25
196	0,065	>25
197	0,011	>25
198	0,011	>25
199	0,015	>25
199a	0,030	>25
199b	0,008	>25
200	0,084	>25
201	0,11	>25
202	0,025	>25
203a	0,094	>25
203b	0,059	>25
204a	>0,125	>25

Compus #	HBV-AVE-HepG2,117 EC50 (μM)	TOX-HepG2-4d CC50 (μM)
204b	>0,125	>25
205	0,050	>25
206a	0,013	>25
206b	0,012	>25
207a	0,008	>25
207b	0,005	>25
208a	0,008	>25
208b	0,011	>25
209a	0,060	>25
209b	0,018	>25
210a	0,037	>25
210b	0,034	>25
211	0,007	>25
212	0,007	>25
213a	0,048	>25
213b	0,016	>25
214a	0,12	>25
214b	0,022	>25
215a	0,062	>25
215b	>0,125	>25
216	0,034	>25
217a	0,025	>25
217b	0,10	>25
218a	>0,125	>25
218b	0,079	>25
218c	0,006	>25
218d	0,021	>25
219	NA	>25
220a	0,007	>25
220b	0,034	>25
228	>0,5	>25
229	>0,5	>25
230	>0,5	>25
231	>0,5	>25
232	>0,5	>25

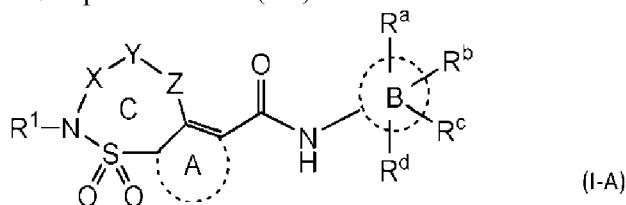
Compus #	HBV-AVE-HepG2,117 EC50 (μM)	TOX-HepG2-4d CC50 (μM)
233	>0,5	>25
234	>0,5	>25
235	>0,5	>25
236	0,34	>25
237	>0,5	>25
238	0,077	>25
239	>0,5	>25
240	>0,25	>25
241	>0,25	>25
242	>0,13	>25
243	>0,5	>25
244	>0,5	>25
245	>25	>25
246	>0,13	>25
247	>0,13	>25

(56) Referințe bibliografice citate în raportul de documentare:

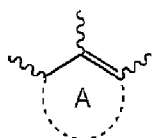
- WO-A1-2014/033176
- WO-A1-2014/184350

(57) Revendicări:

1. Compus cu Formula (I-A)



sau o formă de stereooizomer sau tautomer al acestuia, în care



reprezintă un aril monociclic cu 5 sau 6 membri conținând opțional unul sau doi heteroatomi, astfel de aril fiind opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți fiecare selectat independent din grupul care constă din C₁-C₃alchil, C₃-C₄cicloalchil, -CN și halogen;



reprezintă un fenil sau piridil;

X reprezintă -CR²R³-;

Y reprezintă C₁-C₇alcandiil sau C₂-C₇alchendiil, fiecare opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți fiecare selectat independent din grupul care constă din C₁-C₄alchil, fluor, și -OH;

Z reprezintă un heteroatom sau o legătură simplă;

R^a, R^b, R^c și R^d sunt fiecare selectați independent din grupul care constă din hidrogen, halogen, -CHF₂, -CF₂-metil, -CH₂F, -CF₃, -OCF₃, -CN, C₃-C₄cicloalchil și -C₁-C₄alchil;

R¹ este hidrogen sau C₁-C₁₀alchil opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți fiecare selectat independent din grupul care constă din -OH, fluor, și oxo;

R² este selectat din grupul care constă din hidrogen; C₁-C₁₀alchil opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți fiecare selectat independent din grupul constând din -OH, fluor, metoxi, oxo, și -C(=O)OC₁-C₄alchil; C₁-C₃alchil-R⁷; C₂-C₄alchil; un inel saturat cu 3-7 membri conținând opțional unul sau mai mulți heteroatomi fiecare selectat independent din grupul care constă din O, S și N; și aril monociclic conținând opțional unul sau doi heteroatomi; în care C₁-C₃alchil-R⁷, inelul saturat cu 3-7 membri sau arilul monociclic sunt fiecare opțional substituiți cu unul sau mai mulți substituenți R⁸;

R³ este hidrogen sau C₁₋₆alchil opțional substituit cu -OH;

sau R² și R³ luați împreună cu atomul de carbon la care sunt atașați formează un inel saturat cu 3-7 membri conținând opțional unul sau mai mulți heteroatomi fiecare selectat independent din grupul care constă din O, S și N, și fiind opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți fiecare selectat independent din grupul care constă din -OH, fluor, metoxi, oxo, -C(=O)OC₁-C₄alchil, benzil, și C₁-C₄alchil opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți fiecare selectat independent dintre fluor și/sau -OH;

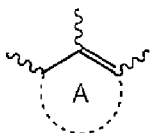
R⁷ reprezintă un aril monociclic conținând opțional unul sau doi heteroatomi, și fiind opțional substituit cu unul sau doi substituenți fiecare selectat independent din grupul care constă din halo și C₁₋₃alchil; un inel saturat cu 3-7 membri conținând opțional unul sau mai mulți heteroatomi fiecare selectat independent din grupul care constă din O, S și N; sau -NR⁹R¹⁰;

în care R⁹ și R¹⁰ sunt fiecare selectați independent dintre hidrogen și C₁-C₃alchil opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți fluor;

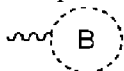
fiecare R⁸ este selectat independent din grupul care constă din -OH, fluor, metoxi, oxo, -C(=O)OC₁-C₄alchil, C₁-C₄alchiloxiC₁-C₄alchiloxi, și C₁-C₄alchil opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți fiecare selectat independent dintre fluor și/sau -OH;

sau o sare sau un solvat acceptabile farmaceutic al acestuia.

2. Compus conform revendicării 1, în care



reprezintă un aril monociclic cu 5 sau 6 membri conținând opțional unul sau doi heteroatomi, astfel de aril fiind opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți fiecare selectat independent din grupul care constă din C₁-C₃alchil;



reprezintă un fenil sau piridil;

X reprezintă -CR²R³-;

Y reprezintă C₁-C₇alcandiil sau C₂-C₇alchendiil fiecare fiind opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți fiecare selectat independent dintre C₁-C₄alchil și -OH;

Z reprezintă un heteroatom sau o legătură simplă;

R^a, R^b, R^c și R^d sunt fiecare selectați independent din grupul care constă din hidrogen, halogen, -CHF₂, -CF₂-metil, -CH₂F, -CF₃, -OCF₃, -CN, C₃-C₄cicloalchil și -C₁-C₄alchil;

R¹ este hidrogen sau C₁-C₆alchil, astfel de C₁-C₆alchil fiind opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți fiecare selectat independent din grupul care constă din -OH, fluor, oxo, și C₁-C₄alchil opțional substituit cu unul sau mai mulți fluor și/sau -OH;

R² este selectat din grupul care constă din hidrogen, C₁-C₆alchil, C₁-C₃alchil-R⁷, un inel saturat cu 3-7 membri conținând opțional unul sau mai mulți heteroatomi fiecare selectat independent din grupul care constă din O, S și N, și aril monociclic conținând opțional unul sau doi heteroatomi, astfel de C₁-C₃alchil-R⁷, inel saturat cu 3-7 membri sau aril monociclic fiind opțional substituit cu unul sau mai mulți R⁸;

R³ este hidrogen sau C₁₋₆alchil;

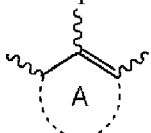
sau R² și R³ luați împreună formează împreună cu atomul de carbon la care sunt atașați un inel saturat cu 3-7 membri conținând opțional unul sau mai mulți heteroatomi fiecare selectat independent din grupul care constă din O, S și N, astfel de inel saturat cu 3-7 membri fiind opțional substituit cu unul sau mai mulți R⁸;

R⁷ reprezintă un aril monociclic conținând opțional unul sau doi heteroatomi; un inel saturat cu 3-7 membri conținând opțional unul sau mai mulți heteroatomi fiecare selectat independent din grupul care constă din O, S și N; sau -NR⁹R¹⁰;

în care R⁹ și R¹⁰ sunt fiecare selectați independent dintre hidrogen și C₁-C₃alchil;

fiecare R⁸ este selectat independent din grupul care constă din -OH, fluor, metoxi, oxo, -C(=O)OC₁-C₄alchil și C₁-C₄alchil opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți fiecare selectat independent dintre fluor și/sau -OH.

3. Compus conform revendicării 1, în care



reprezintă un aril monociclic cu 5 sau 6 membri conținând opțional unul sau doi heteroatomi, astfel de aril fiind opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți fiecare selectat independent din grupul care constă din C₁-C₃alchil, C₃-C₄cicloalchil, -CN și halogen;



reprezintă un fenil sau piridil;

X reprezintă -CR²R³-;

Y reprezintă C₁-C₇alcandiil sau C₂-C₇alchendiil fiecare fiind opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți fiecare selectat independent dintre C₁-C₄alchil și -OH;

Z reprezintă un heteroatom sau o legătură simplă;

R^a, R^b, R^c și R^d sunt fiecare selectați independent din grupul care constă din hidrogen, halogen, -CHF₂, -CF₂-metil, -CH₂F, -CF₃, -OCF₃, -CN, C₃-C₄cicloalchil și -C₁-C₄alchil;

R¹ este hidrogen sau C₁-C₆alchil, astfel de C₁-C₆alchil fiind opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți fiecare selectat independent din grupul care constă din -OH, fluor, oxo, și C₁-C₄alchil opțional substituit cu unul sau mai mulți fluor și/sau -OH;

R² este selectat din grupul care constă din hidrogen, C₁-C₆alchil, C₁-C₃alchil-R⁷, un inel saturat cu 3-7 membri conținând opțional unul sau mai mulți heteroatomi fiecare selectat

independent din grupul care constă din O, S și N, și aril monociclic conținând opțional unul sau doi heteroatomi, astfel de C_1 - C_3 alchil- R^7 , inel saturat cu 3-7 membri sau aril monociclic fiind opțional substituit cu unul sau mai mulți R^8 ;

R^3 este hidrogen;

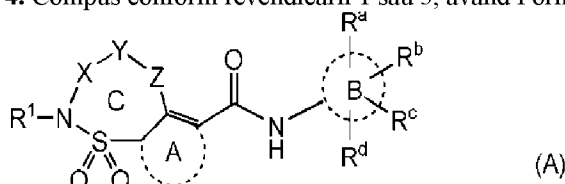
sau R^2 și R^3 luați împreună formează împreună cu atomul de carbon la care sunt atașați un inel saturat cu 3-7 membri conținând opțional unul sau mai mulți heteroatomi fiecare selectat independent din grupul care constă din O, S și N, astfel de inel saturat cu 3-7 membri fiind opțional substituit cu unul sau mai mulți R^8 ;

R^7 reprezintă un aril monociclic conținând opțional unul sau doi heteroatomi; un inel saturat cu 3-7 membri conținând opțional unul sau mai mulți heteroatomi fiecare selectat independent din grupul care constă din O, S și N; sau $-NR^9R^{10}$;

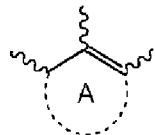
in care R^9 și R^{10} sunt fiecare selectați independent dintre hidrogen și C_1 - C_3 alchil;

fiecare R^8 este selectat independent din grupul care constă din -OH, fluor, metoxi, oxo, - $C(=O)OC_1$ - C_4 alchil și C_1 - C_4 alchil opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți fiecare selectat independent dintre fluor și/sau -OH.

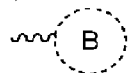
4. Compus conform revendicării 1 sau 3, având Formula (A)



sau o formă de stereoisomer sau tautomerică a acestuia, în care:



reprezintă un aril monociclic cu 5 sau 6 membri conținând opțional unul sau doi heteroatomi, astfel de aril fiind opțional substituit cu unul sau mai mulți dintre metil, -CN sau halogen;



reprezintă un fenil sau piridil;

X reprezintă $-CR^2 R^3$;

Y reprezintă a C_1 - C_7 alcandil sau C_2 - C_7 alchendiil fiecare opțional substituit cu unul sau mai mulți C_1 - C_4 alchil sau -OH;

Z reprezintă un heteroatom sau o legătură simplă;

R^a , R^b , R^c și R^d sunt selectați independent din grupul care constă din hidrogen, halogen, - CHF_2 , - CF_2 -metil, - CH_2F , - CF_3 , - OCF_3 , -CN, C_3 - C_4 cicloalchil și C_1 - C_4 alchil;

R^1 este hidrogen sau C_1 - C_6 alchil, astfel de C_1 - C_6 alchil fiind opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți fiecare selectat independent din grupul care constă din -OH, fluor, oxo, și C_1 - C_4 alchil opțional substituit cu unul sau mai mulți fluor și/sau -OH;

R^2 este selectat din grupul care constă din hidrogen, C_1 - C_6 alchil, C_1 - C_3 alchil- R^7 , un inel saturat cu 3-7 membri conținând opțional unul sau mai mulți heteroatomi fiecare selectat independent din grupul care constă din O, S și N, și aril monociclic conținând opțional unul sau doi heteroatomi, astfel de C_1 - C_3 alchil- R^7 , inel saturat cu 3-7 membri sau aril monociclic fiind opțional substituit cu unul sau mai mulți R^8 ;

R^3 este hidrogen;

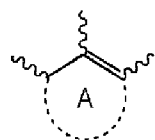
sau R^2 și R^3 luați împreună formează împreună cu atomul de carbon la care sunt atașați un inel saturat cu 3-7 membri conținând opțional unul sau mai mulți heteroatomi fiecare selectat independent din grupul care constă din O, S și N, astfel de inel saturat cu 3-7 membri fiind opțional substituit cu unul sau mai mulți R^8 ;

R^7 reprezintă un aril monociclic conținând opțional unul sau doi heteroatomi;

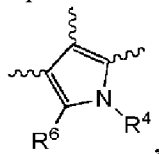
fiecare R^8 este selectat independent din grupul care constă din -OH, fluor, metoxi, oxo, - $C(=O)OC_1$ - C_4 alchil și C_1 - C_4 alchil opțional substituit cu unul sau mai mulți fluor și/sau -OH;

sau o sare sau un solvat acceptabile farmaceutic al acestuia.

5. Compus conform revendicării 1, în care

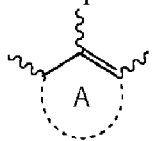


reprezintă

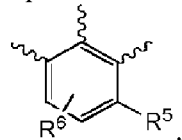


în care R^4 este hidrogen, $-C_1-C_3$ alchil sau C_3-C_4 cicloalchil; și R^6 este selectat dintre hidrogen, metil, $-CN$ și halogen.

6. Compus conform oricăreia dintre revendicările 1 la 4, în care



reprezintă



în care R^5 este hidrogen sau halogen; și R^6 este selectat dintre hidrogen, metil, $-CN$ și halogen.

7. Compus conform oricăreia dintre revendicările 1 la 6, în care inelul C constă din 6 la 8 atomi.

8. Compus conform revendicării 5 sau 7, în care R^4 este metil.

9. Compus conform oricăreia dintre revendicările 5 la 8 în care R^6 este hidrogen.

10. Compus conform revendicării 1, în care R^2 este C_1-C_6 alchil opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți fiecare selectat independent din grupul constând din $-OH$, fluor, și metoxi.

11. Compus conform oricăreia dintre revendicările 1 la 10, în care



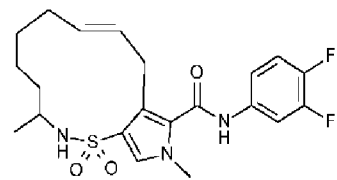
reprezintă fenil, și R^a este selectat dintre hidrogen și halogen; R^b este hidrogen sau un halogen; R^c este selectat dintre halogen, CH_3 , CHF_2 , CF_3 , și $-CN$; și R^d este selectat dintre hidrogen și halogen.

12. Compus conform revendicării 1, în care R^2 este C_1-C_4 alchil opțional substituit cu unul sau mai mulți fluor.

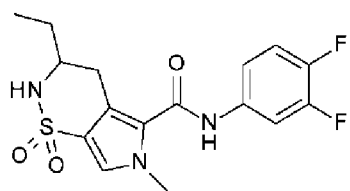
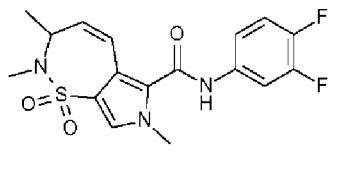
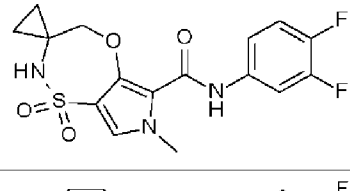
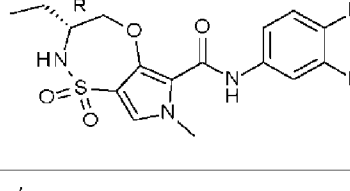
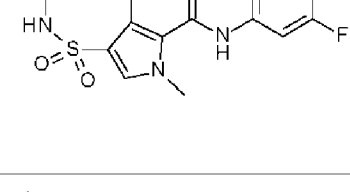
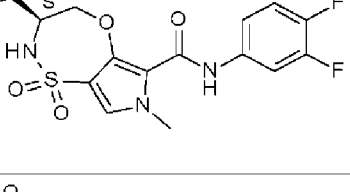
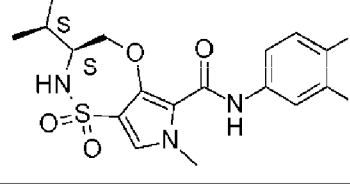
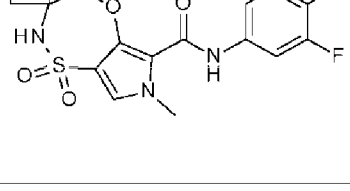
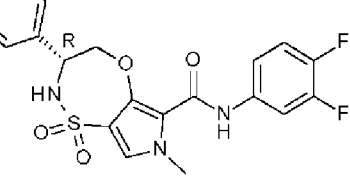
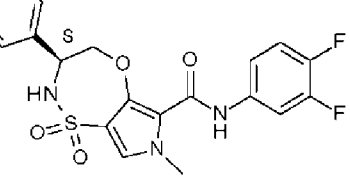
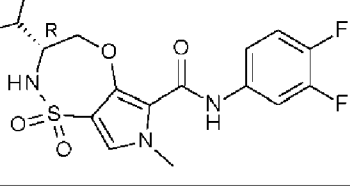
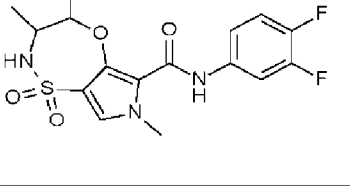
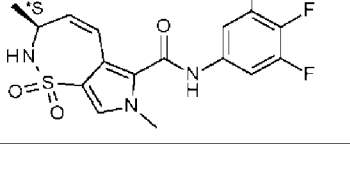
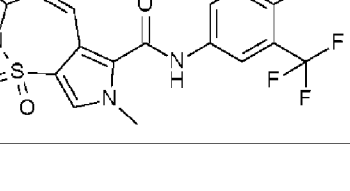
13. Compus conform revendicării 1, în care R^2 este C_1-C_6 alchil opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți $-OH$.

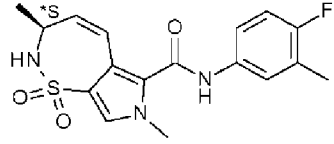
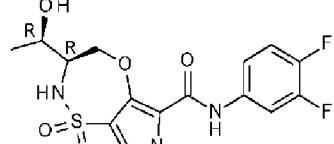
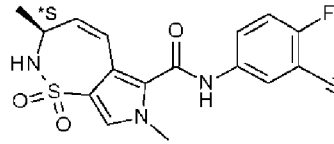
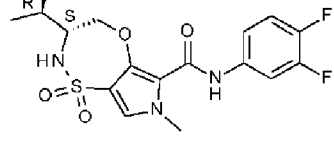
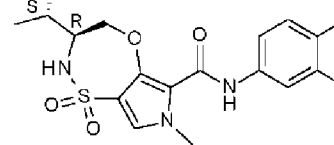
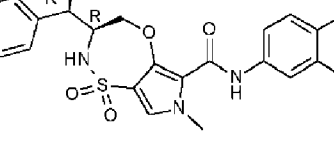
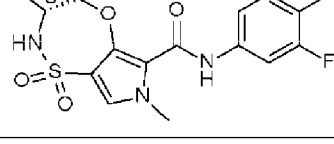
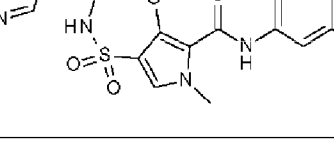
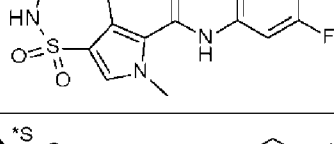
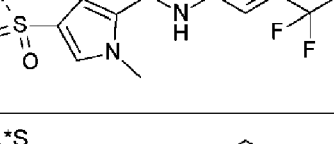
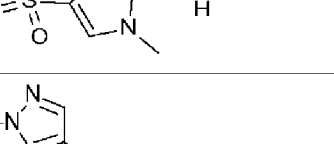
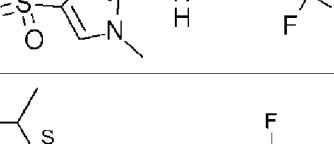
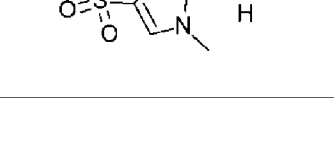
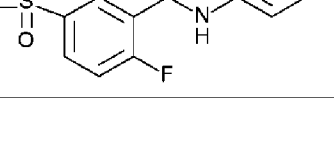
14. Compus conform oricăreia dintre revendicările anterioare în care R^1 este hidrogen.

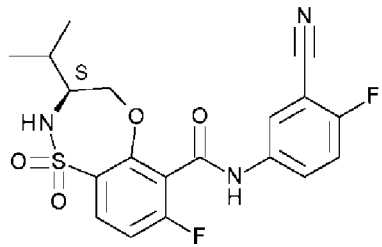
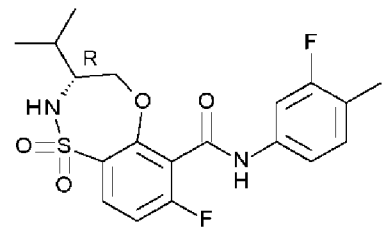
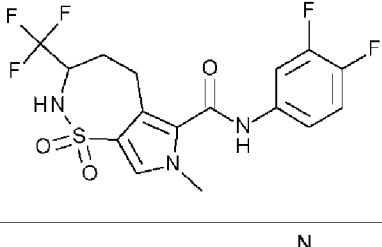
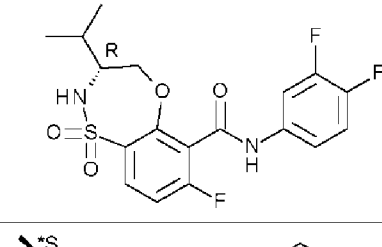
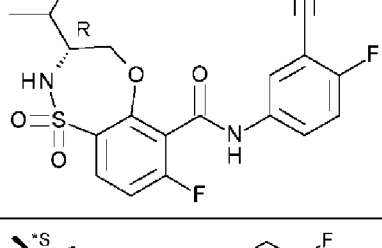
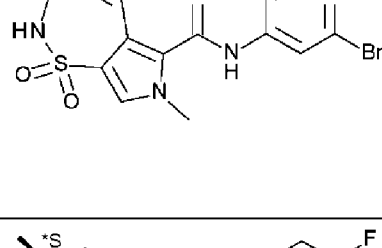
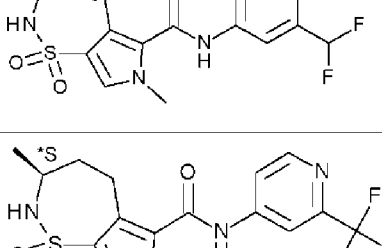
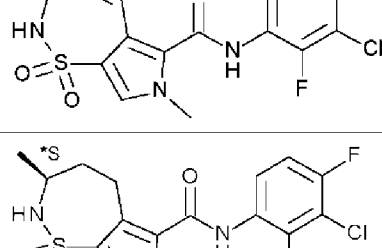
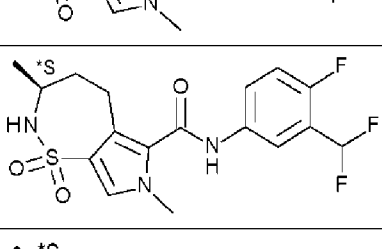
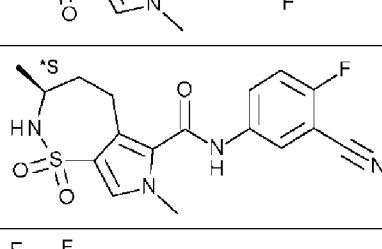
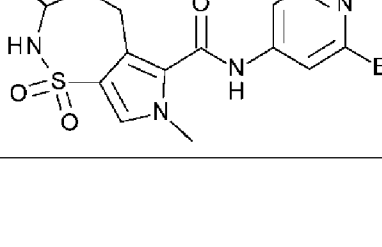
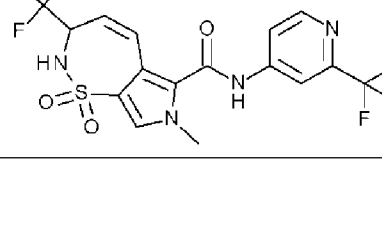
15. Compus conform revendicării 1, în care compusul menționat este selectat din grupul care constă din următorii compuși numerotați de la 1 la 244 și 246 la 250:

1	
2a	2b

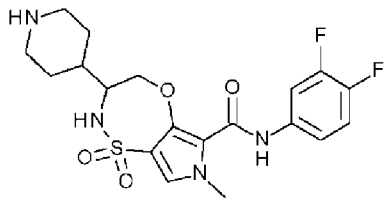
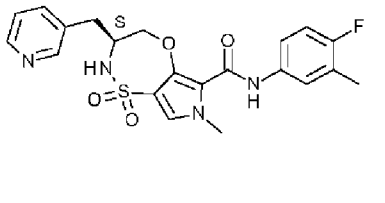
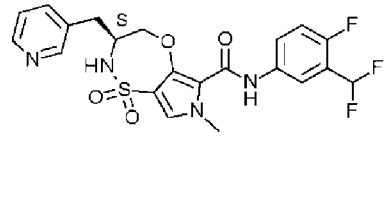
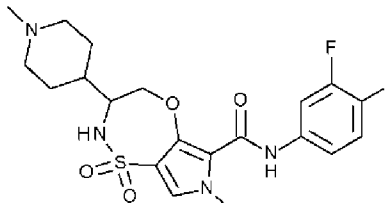
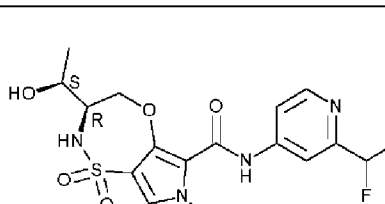
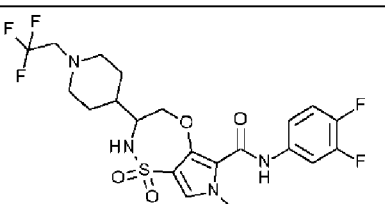
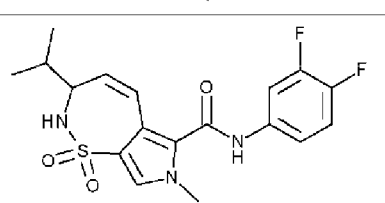
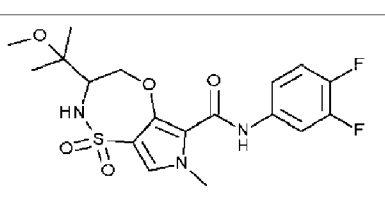
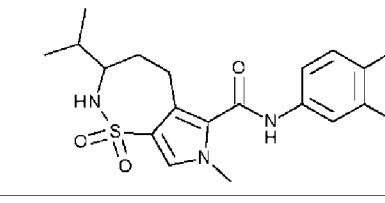
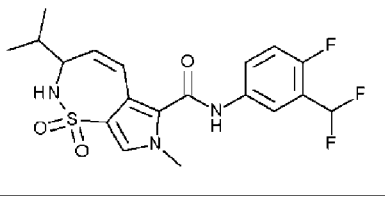
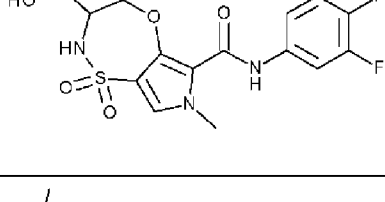
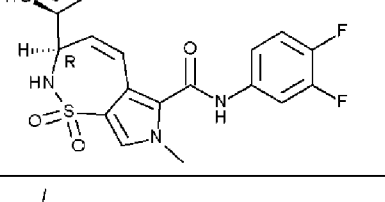
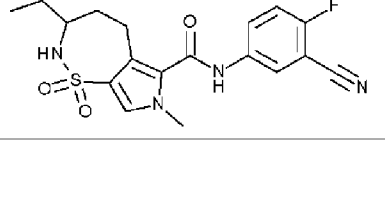
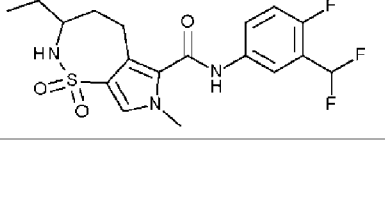
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	
11		12	
13		14	
15		16	

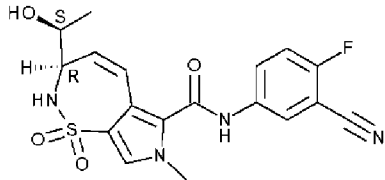
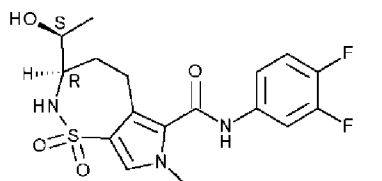
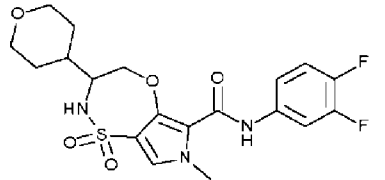
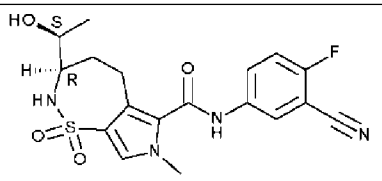
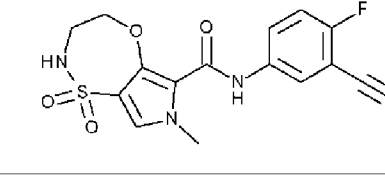
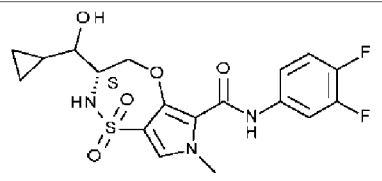
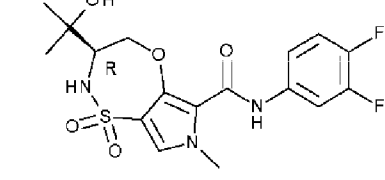
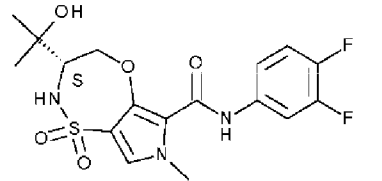
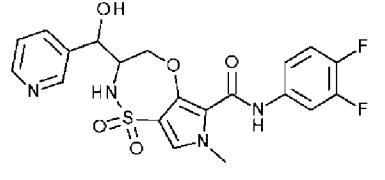
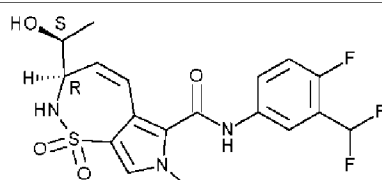
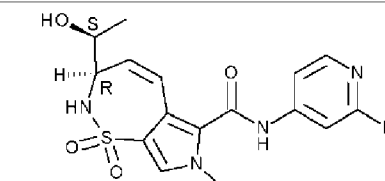
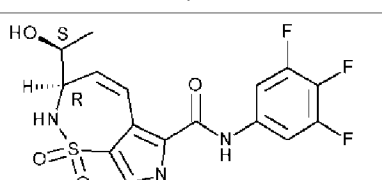
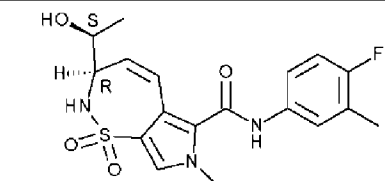
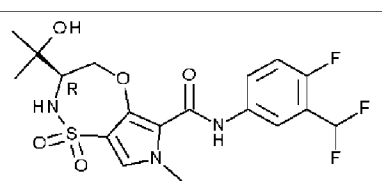
17		18	
19		20	
21		22	
23		24	
25		26	
27		28	
29		30	

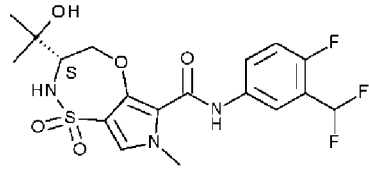
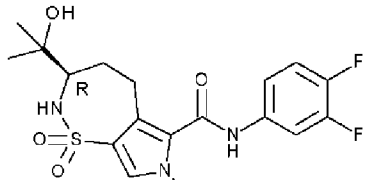
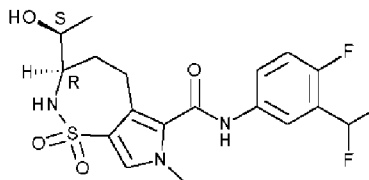
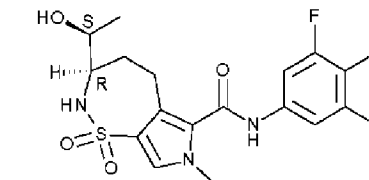
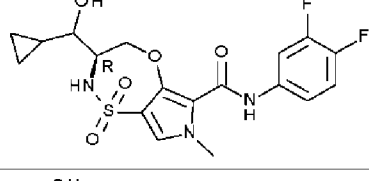
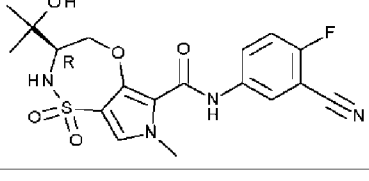
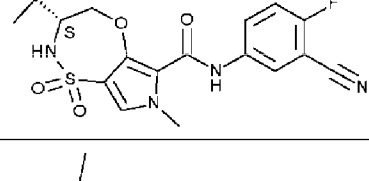
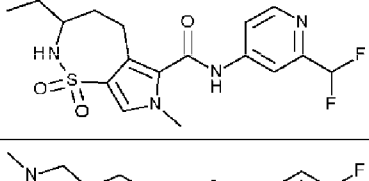
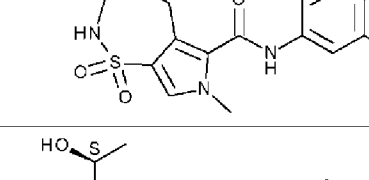
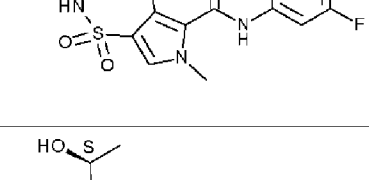
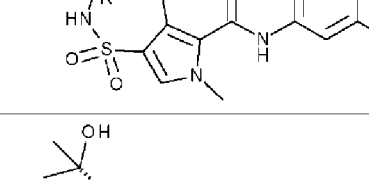
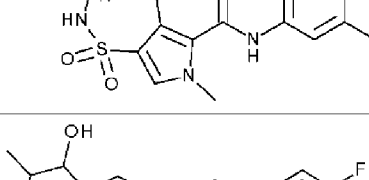
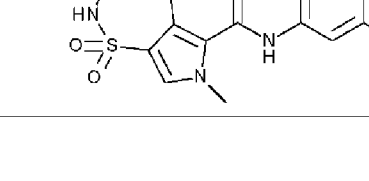
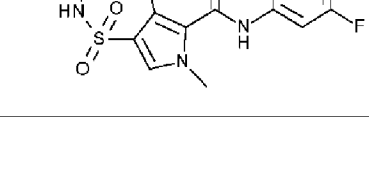
31		32	
33		34	
35		36	
37		38	
39		40	
41		42	
43		44	

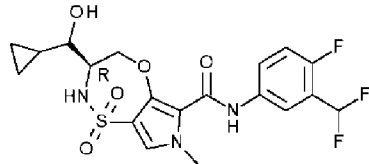
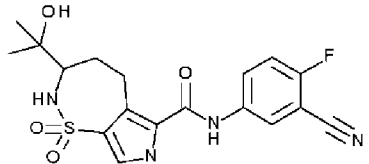
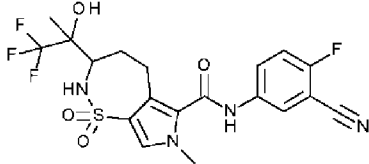
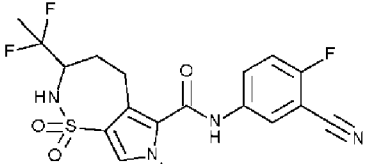
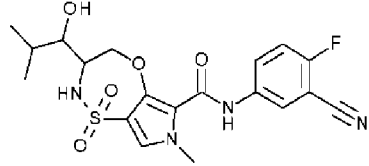
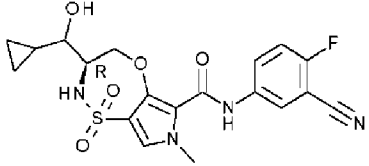
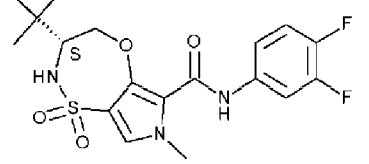
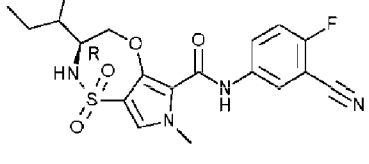
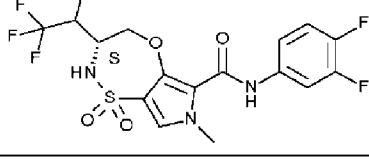
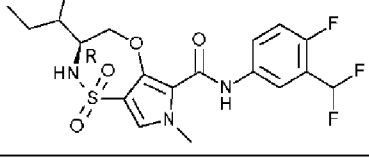
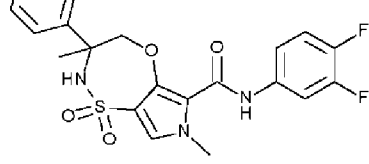
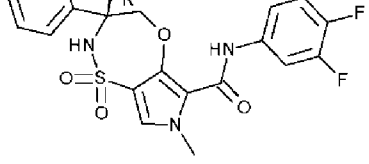
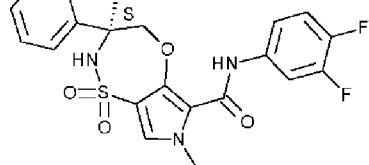
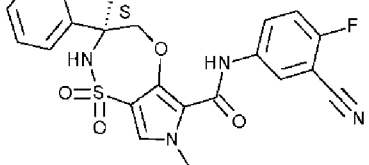
45		46	
47		48	
49		50	
51		52	
53		54	
55		56	
57		58	

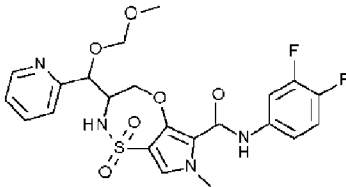
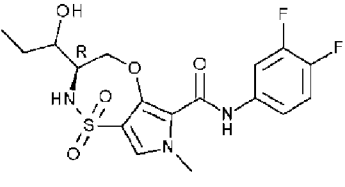
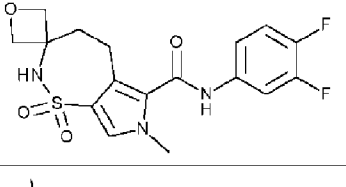
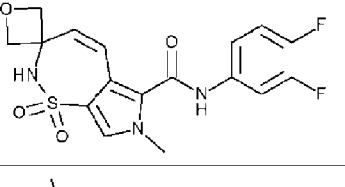
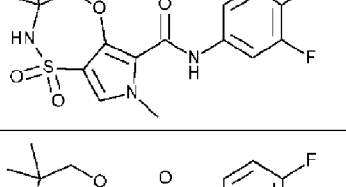
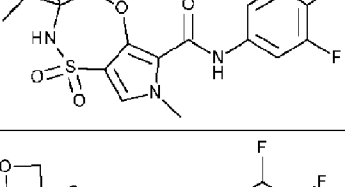
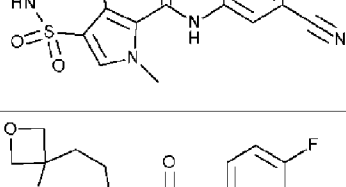
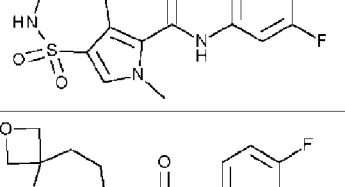
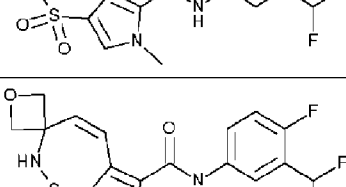
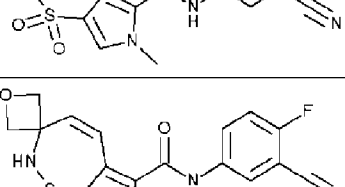
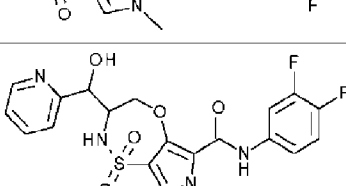
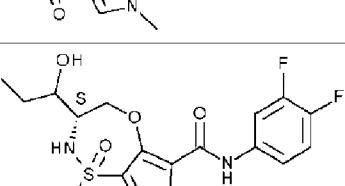
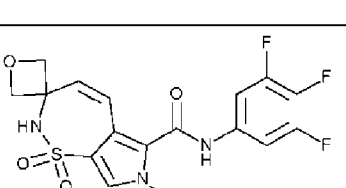
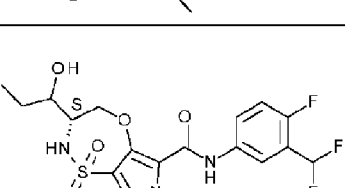
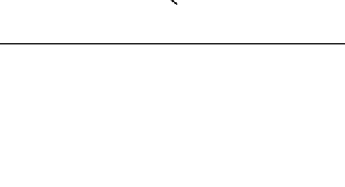
59		60	
61		62	
63		64	
65		66	
67		68	
69		70	
71		72	

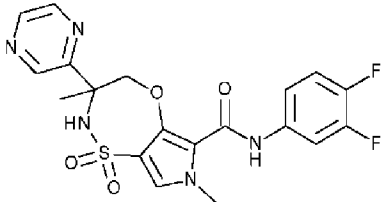
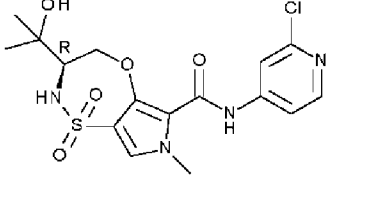
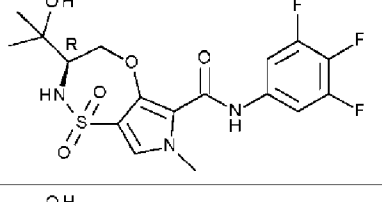
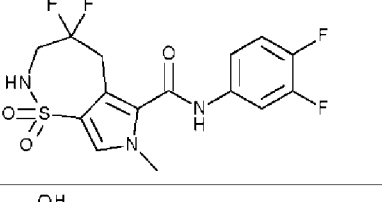
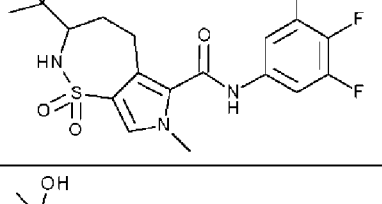
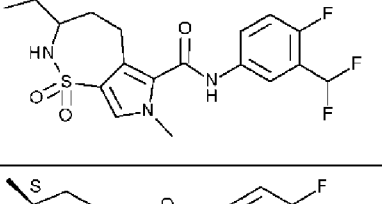
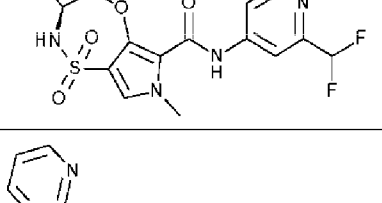
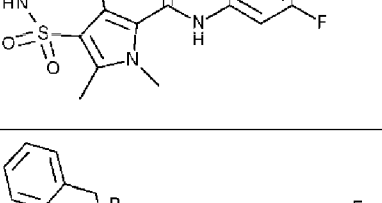
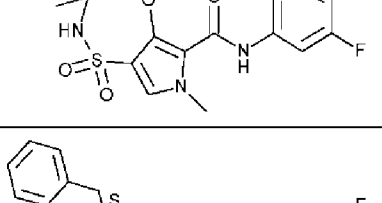
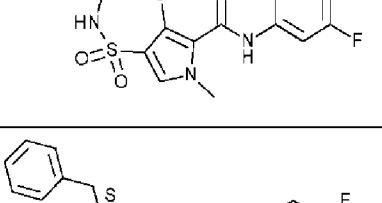
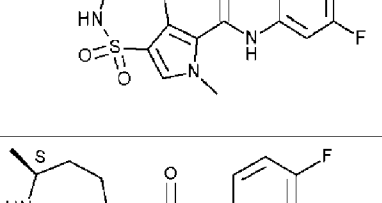
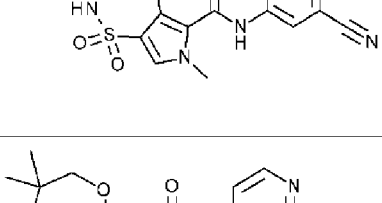
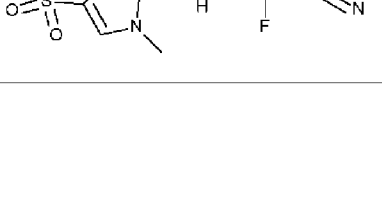
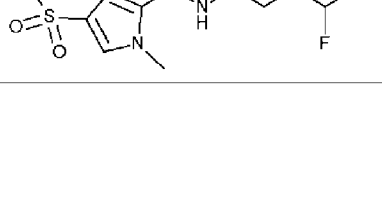
73		74	
75		76	
77		78	
79		80	
81		82	
83		84	
85		86	

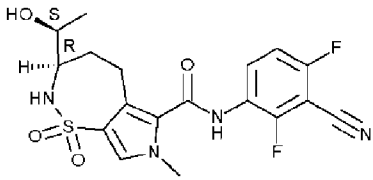
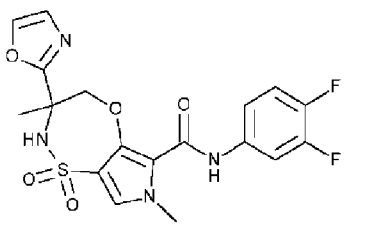
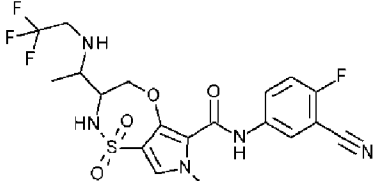
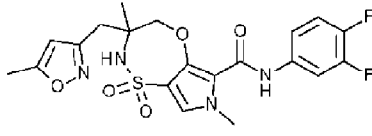
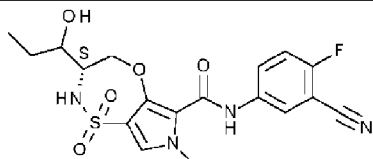
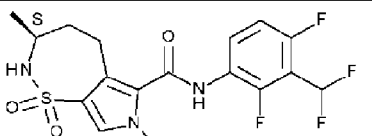
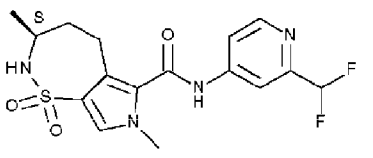
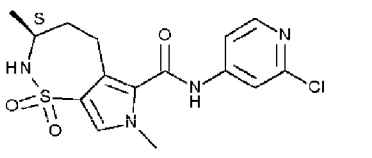
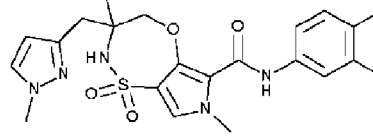
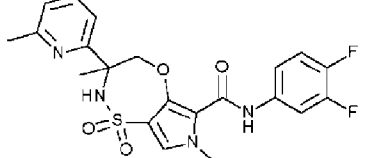
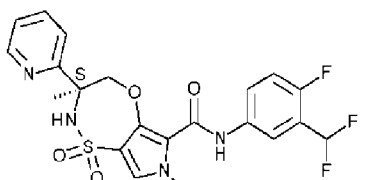
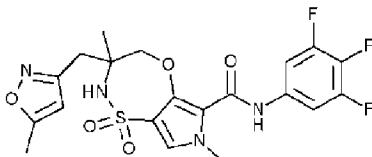
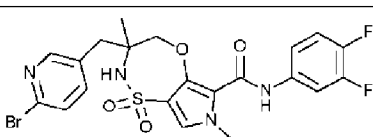
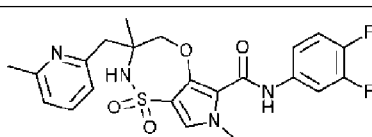
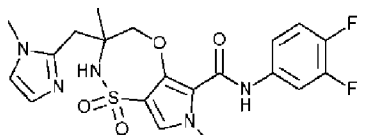
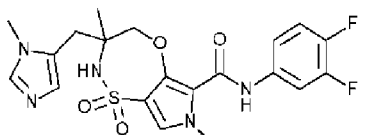
87		88	
89		90	
91		92	
93		94	
95		96	
97		98	
99		100	

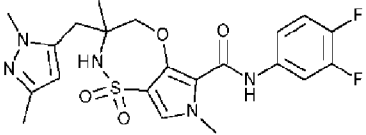
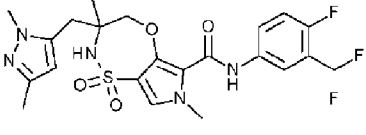
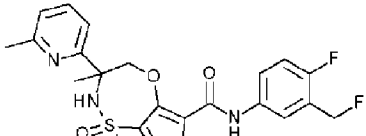
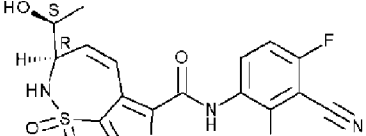
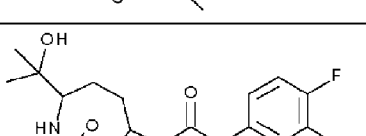
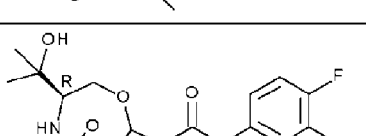
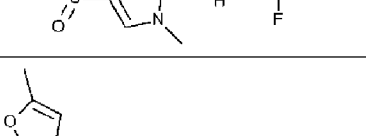
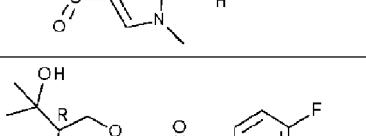
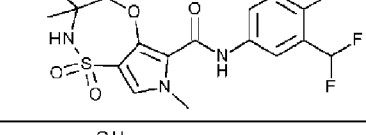
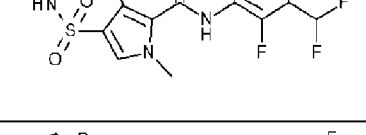
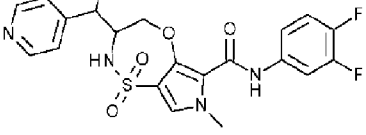
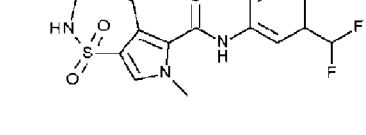
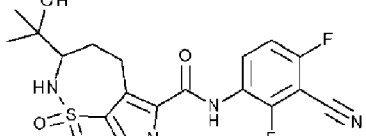
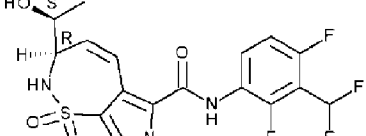
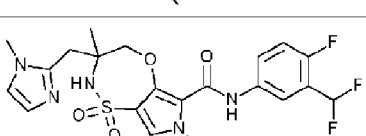
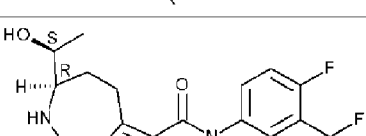
101		102	
103		104	
105		106	
107		108	
109		110	
111		112	
113		114	

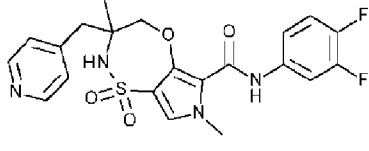
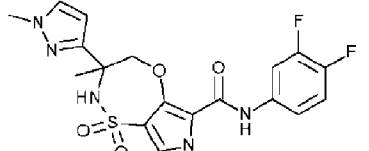
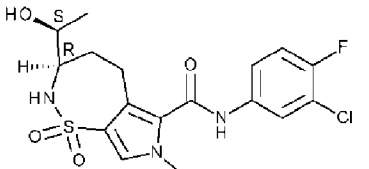
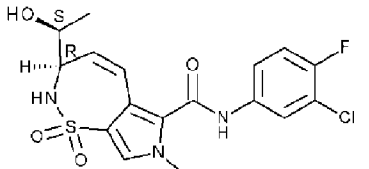
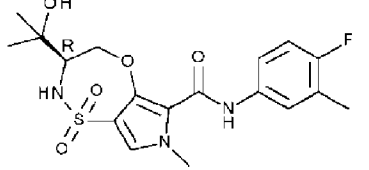
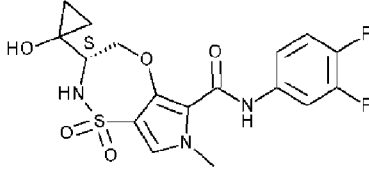
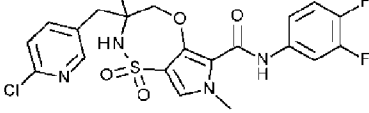
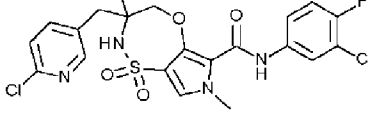
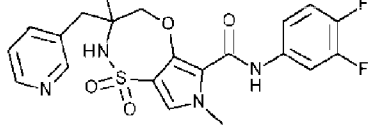
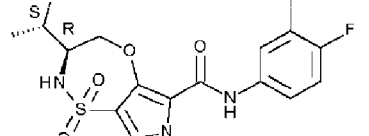
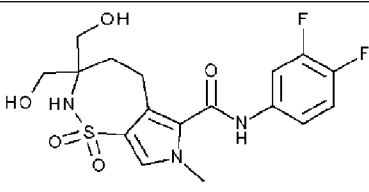
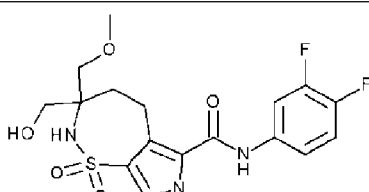
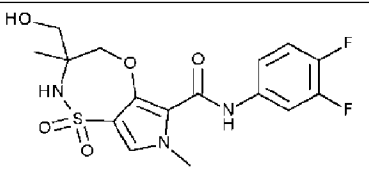
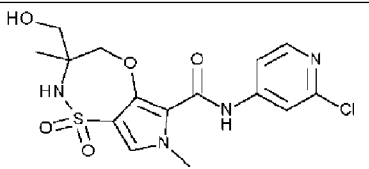
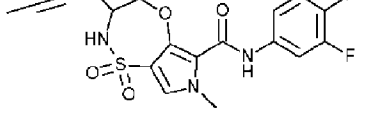
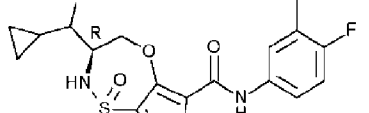
115		116	
117		118	
119		120	
121		122	
123		124	
125		126	
127		128	

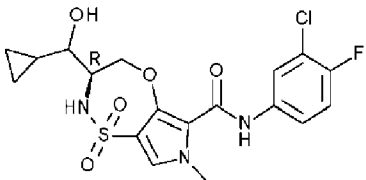
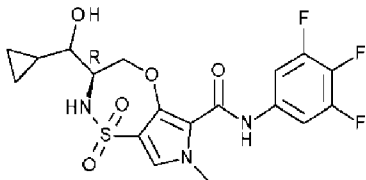
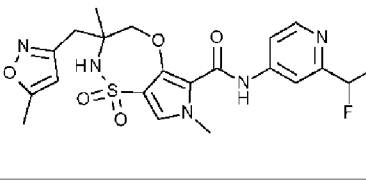
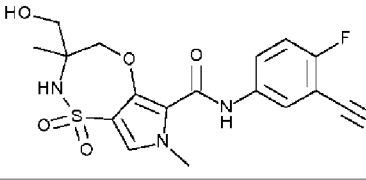
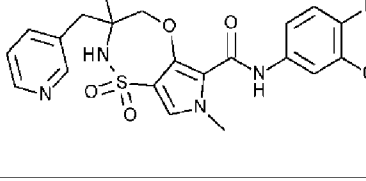
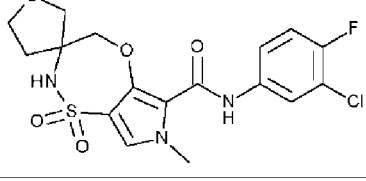
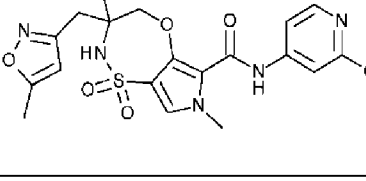
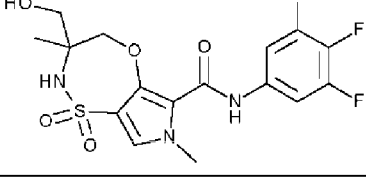
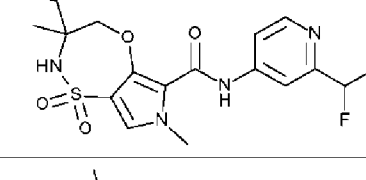
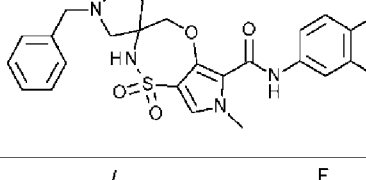
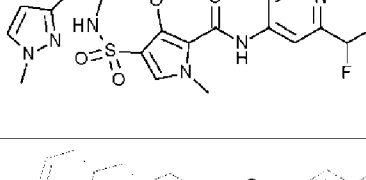
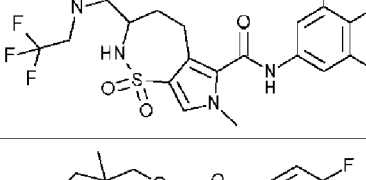
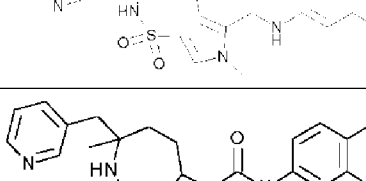
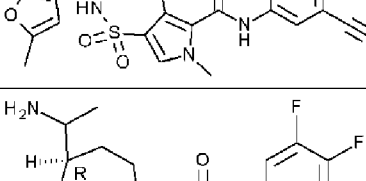
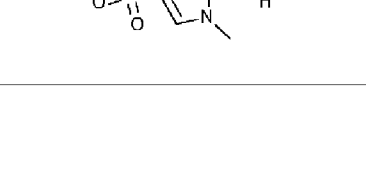
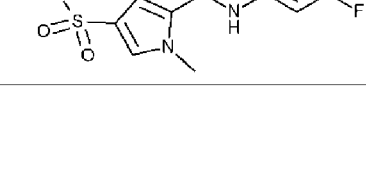
129		130	
131		132	
133		134	
135		136	
137		138	
139		140	
141		142	
143		144	

145		146	
147		148	
149		150	
151		152	
153		154	
155		156	
157		158	

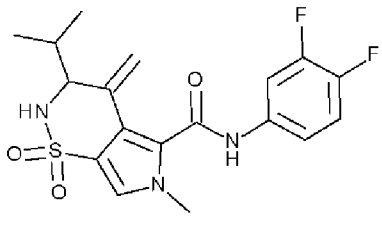
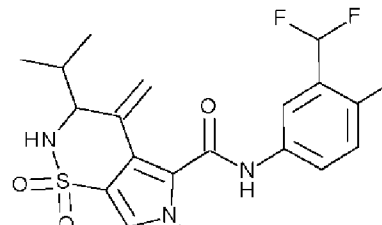
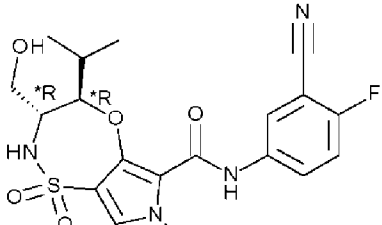
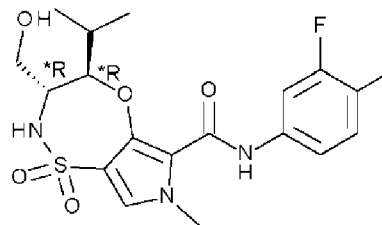
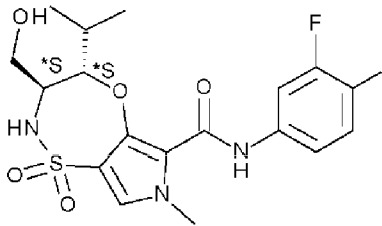
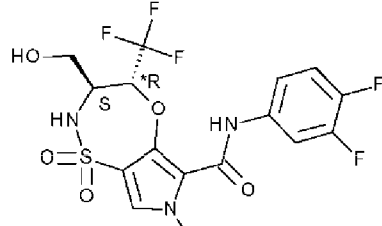
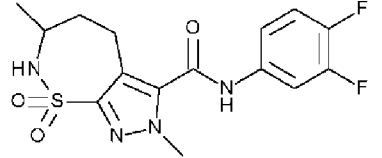
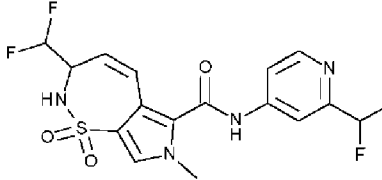
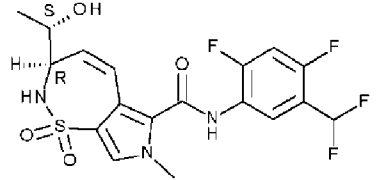
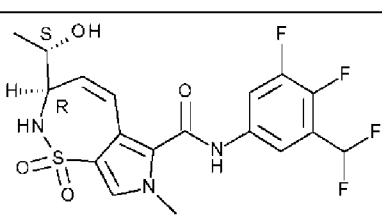
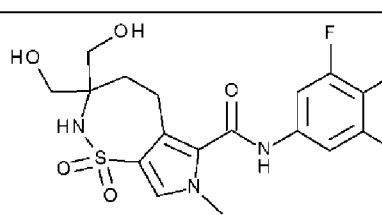
159		160	
161		162	
163		164	
165		166	
167		168	
169		170	
171		172	
173		174	

175		176	
177		178	
179		180	
181		182	
183		184	
185		186	
187		188	
189		190	

191		192	
193		194	
195		196	
197		198	
199		200	
201		202	
203		204	
205		206	

207		208	
209		210	
211		212	
213		214	
215		216	
217		218	
219		220	
221		222	

223		224	
225		226	
227		228	
229		230	
231		232	
233		234	
235		236	

237 	238 
239 	240 
241 	244 
	246 
247 	248 
249 	250 

sau o sare sau un solvat acceptabile farmaceutic al acestora.

16. Compus așa cum este definit în oricare dintre revendicările 1 la 15, pentru utilizarea ca un medicament.

17. Compus așa cum este definit în oricare dintre revendicările 1 la 15, pentru utilizarea în prevenirea sau tratamentul unei infecții cu HBV la un mamifer..

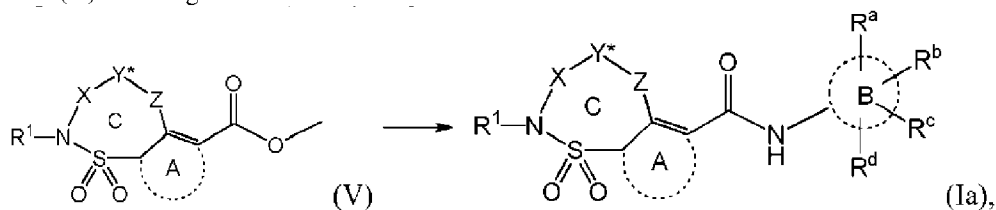
18. Compoziție farmaceutică cuprinzând un compus așa cum este definit în oricare dintre revendicările 1 la 15, și un purtător acceptabil farmaceutic.

19. Produs care conține (a) un compus așa cum este definit în oricare dintre revendicările 1 la 15 sau compoziția farmaceutică conform revendicării 18, și (b) un alt inhibitor de HBV, ca un preparat combinat pentru utilizarea simultană, separată sau secvențială în tratamentul infecțiilor cu HBV.

20. Compus așa cum este definit în oricare dintre revendicările 1 la 15 sau o compoziție farmaceutică așa cum este definită în revendicarea 18 pentru utilizare într-o metodă de tratament a unui animal cu sange cald, în special un om, infectat de HBV, sau care este expus riscului de infecție cu HBV, respectiva metodă menționată cuprinzând administrarea unei cantități eficiente terapeutic dintr-un compus așa cum este definit în oricare dintre revendicările 1 la 15 sau o compoziție farmaceutică așa cum este definită în revendicarea 18.

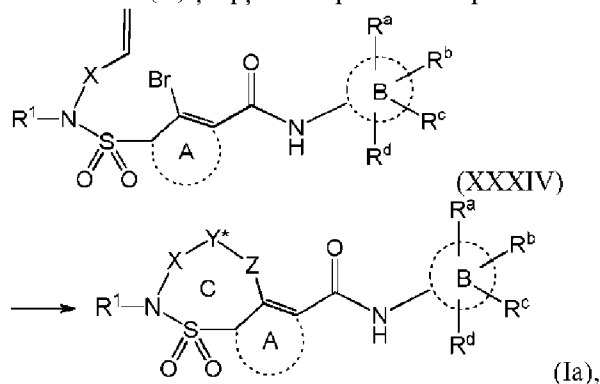
21. Procedeu de preparare a unui compus așa cum este definit în oricare dintre revendicările 1 la 15, cuprinzând etapa de

(a) reacționare a unui compus cu Formula (V) cu o amină cu Formula (VI) în prezența unei baze într-un solvent pentru a forma un compus cu Formula (Ia) și, opțional, supunerea compusului cu Formula (Ia) la hidrogenare



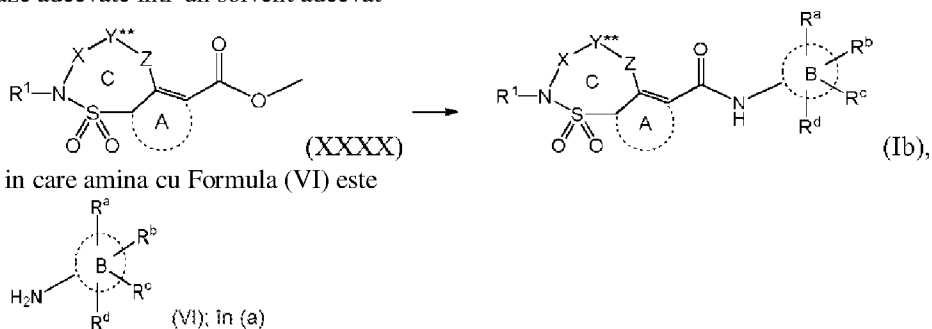
sau

(b) supunerea unui compus cu Formula (XXXIV) la condiții Heck pentru a forma un compus cu Formula (Ia) și opțional supunerea compusului cu Formula (Ia) la hidrogenare



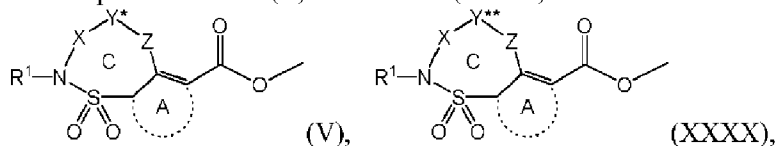
sau

(c) reacționarea unui compus cu Formula (XXXX) cu o amină cu Formula (VI) în prezența unei baze adecvate într-un solvent adecvat



Y* este C₂-C₇alchendiil; în (b) Y* este -CH=CH-; Y** este C₁-C₇alcandiil; în (a) și (c) Z este așa cum a fost definit în oricare dintre revendicările 1 la 15; în (b) Z este o legătură simplă; și toate celelalte variabile sunt așa cum au fost definite în revendicările 1 la 15.

22. Compus cu Formula (V) sau Formula (XXXX)



in care

Y* este C₂-C₇alchendiil, Y** este C₁-C₇alcandiil, și toate celelalte variabile sunt așa cum au fost definite în revendicările 1 la 15.