

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 672 530**

51 Int. Cl.:

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.02.2014 PCT/IB2014/059004**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **21.08.2014 WO14125444**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.02.2014 E 14705891 (1)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.03.2018 EP 2956452**

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

30 Prioridad:

15.02.2013 US 201361765664 P
15.03.2013 US 201361790044 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.06.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 672 530 T3

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

DESCRIPCIÓN

Amidas heterocíclicas como inhibidores de cinasas

Campo de la invención

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

Antecedentes de la invención

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

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

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

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

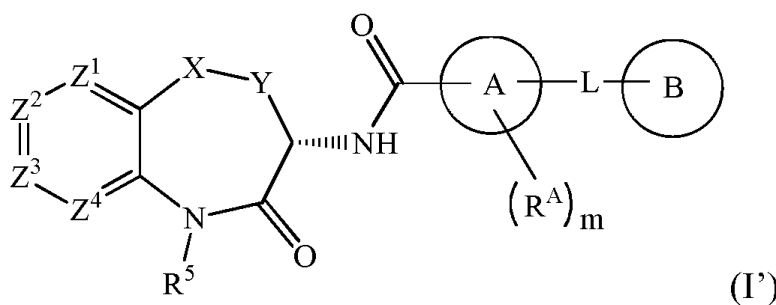
((2013) Cell 153, 1–14) y enfermedades de almacenamiento lisosómico (particularmente, enfermedad de Gaucher, Nature Medicine Advance Online Publication, 19 de enero de 2014, doi:10.1038/nm.3449).

El documento WO2007/075772 desvela inhibidores de cinasa RIP1 útil en el tratamiento por ejemplo de asma. El documento WO2004/098589 desvela antagonistas del receptor B1 de bradiquinina útiles en el tratamiento de enfermedades tales como enfermedad inflamatoria del intestino y asma.

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

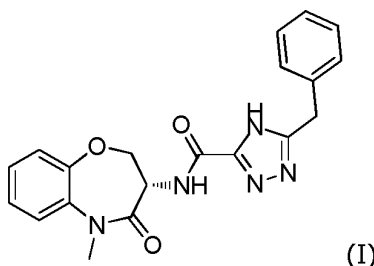
Resumen de la invención

La invención se refiere a compuestos según la fórmula (I'):



en la que:

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



Los compuestos según la fórmula (I'), o sales, particularmente sales farmacéuticamente aceptables, de los mismos, son inhibidores de cinasa RIP1.

5 Por consiguiente, la presente invención desvela un procedimiento para inhibir cinasa RIP1, procedimiento que comprende poner en contacto una célula con un compuesto según la fórmula (I'), o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, del mismo.

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

15 La presente invención se refiere adicionalmente a una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la fórmula (I), o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Particularmente, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por cinasa RIP1, en el que la composición comprende un compuesto según la fórmula (I), o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Breve descripción de los dibujos

25 La Figura 1A muestra la pérdida de temperatura con el tiempo en ratones después de la pre-dosificación oral con el compuesto del Ejemplo 12 o vehículo, seguido de administración i.v. simultánea de TNF y zVAD de ratón. La Figura 1B muestra la pérdida de temperatura en ratones 2,5 horas después de la pre-dosificación oral con el compuesto del Ejemplo 12 o vehículo, seguido de administración i.v. simultánea de TNF y zVAD de ratón. La Figura 2A muestra la pérdida de temperatura con el tiempo en ratones después de la pre-dosificación oral con el compuesto del Ejemplo 12 o vehículo seguido de administración i.v. de TNF de ratón. La Figura 2B muestra la pérdida de temperatura en ratones 6 horas después de la pre-dosificación oral con el compuesto del Ejemplo 12 o vehículo, seguido de administración i.v. de TNF de ratón. La Figura 3A muestra los niveles celulares de ATP en células de fibrosarcoma L929 de ratón pre-tratadas con el compuesto del Ejemplo de Referencia 77, seguido de tratamiento con TNF α + QvD. La Figura 3B muestra los niveles celulares de ATP en células de fibrosarcoma U937 de leucemia monocítica humana pre-tratadas con el compuesto del Ejemplo 77, seguido de tratamiento con TNF α + QvD. La Figura 4A muestra la pérdida de temperatura con el tiempo en ratones después de la pre-dosificación oral con el compuesto del Ejemplo de Referencia 161 o vehículo, seguido de administración i.v. simultánea de TNF y zVAD de ratón. La Figura 4B muestra la pérdida de temperatura en ratones 6 horas después de la pre-dosificación oral con el compuesto del Ejemplo de Referencia 161 o vehículo, seguido de administración i.v. simultánea de TNF y zVAD de ratón. La Figura 5A muestra la pérdida de temperatura con el tiempo en ratones después de la pre-dosificación oral con el compuesto del Ejemplo de Referencia 161 o vehículo, seguido de administración i.v. de TNF de ratón. La Figura 5B muestra la pérdida de temperatura en ratones 6 horas después de la pre-dosificación oral con el compuesto del Ejemplo de Referencia 161 o vehículo, seguido de administración i.v. de TNF de ratón. La Figura 6A muestra los niveles celulares de ATP en células de fibrosarcoma L929 de ratón pre-tratadas con el compuesto del Ejemplo de Referencia 161, seguido de tratamiento con TNF α + QvD. La Figura 6B muestra una curva de CI₅₀ de ATP en células de fibrosarcoma U937 de leucemia monocítica humana pre-tratadas con el compuesto del Ejemplo de Referencia 161, seguido de tratamiento con TNF α + QvD. Los datos se normalizaron a Nec-1 10 mM que se fijó al 100 % de supervivencia. La Figura 7 es un patrón de difracción de rayos X de polvo (PXRD) de una forma cristalina de (S)-5-bencil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida anhidra (base libre).

Descripción detallada de la invención

La presente invención desvela un compuesto de fórmula (I') en la que:

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

Y es CH₂ o CH₂CH₂;

Z¹ es N, CH o CR¹;

Z² es CH o CR²;

Z³ es N, CH o CR³;

Z⁴ es CH o CR⁴;

R¹ es flúor o metilo;

uno de R² y R³ es halógeno, ciano, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₆), hidroxilo, B(OH)₂, -COOH, haloalquil (C₁-C₄)C(OH)₂-, alcoxi (C₁-C₄)alcoxi (C₁-C₄), alquil (C₁-C₄)SO₂-, alquil (C₁-C₄)SO₂NHC(O)-, alquil (C₁-C₄)C(O)NH-, (alquil (C₁-C₄))(alquil (C₁-C₄))NC(O)-, alquil (C₁-C₄)OC(O)-, alquil (C₁-C₄)C(O)N-alquil (C₁-C₄)-, alquil (C₁-C₄)NHC(O)-, alcoxi (C₁-C₄)alquil (C₂-C₄)NHC(O)-, alcoxi (C₁-C₄)alquil (C₂-C₄)C(O)NH-, alcoxi (C₁-C₄)alquil (C₂-C₄)NHC(O)NH-, alquil (C₁-C₄)SO₂alquil (C₂-C₄)NHC(O)-, alquil (C₁-C₄)NHC(O)NH-, alquil (C₁-C₄)OC(O)NH-, hidroxialquil (C₁-C₄)OC(O)NH-, heterocicloalquil de 5-6 miembros-C(O)-, heterocicloalquil de 5-6 miembros-alquil (C₁-C₄)-NHC(O)-, heterocicloalquil de 5-6 miembros-alcoxi (C₁-C₄)-, heteroarilo de 5-6 miembros, o heteroaril de 5-6 miembros-C(O)NH,

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

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

R⁴ es flúor, cloro o metilo;

R⁵ es H o metilo;

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

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

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

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

en el que dicho cicloalquilo (C₃-C₆), fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros o heterocicloalquilo de 5-6 miembros está sin sustituir o está sustituido con uno o dos sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), haloalcoxi (C₁-C₄), nitro y alquil (C₁-C₄)C(O)-; o el resto -L-B es alquilo (C₃-C₆), alcoxi (C₃-C₆), haloalcoxi (C₃-C₆), alqueno (C₃-C₆) o alqueno (C₃-C₆); o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, del mismo.

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

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

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

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

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

"Alcoxi" se refiere a un grupo "alquil-oxi-" que contiene un resto alquilo unido mediante un átomo de enlace de oxígeno. Por ejemplo, el término "alcoxi (C₁-C₄)" representa un resto de hidrocarburo saturado, lineal o ramificado que tiene al menos 1 y hasta 4 átomos de carbono unidos mediante un átomo de enlace de oxígeno. Grupos "alcoxi

(C₁-C₄)” a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, *s*-butoxi y *t*-butoxi.

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

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

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

15 Los términos “cicloalquiloxi” o “cicloalcoxi” se refieren a un grupo que contiene un resto cicloalquilo, definido anteriormente en este documento, unido mediante un átomo de enlace de oxígeno. Grupos “cicloalquiloxi (C₃-C₆)” a modo de ejemplo incluyen ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi y ciclohexiloxi.

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

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

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

Ejemplos de grupos “heterocicloalquilo de 4-miembros” incluyen oxetanilo, tietanilo y azetidino.

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

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

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

tetrahydroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, 1,5-naftiridinilo, 1,6-naftiridinilo, 1,7-naftiridinilo, 1,8-naftiridinilo y pteridinilo.

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

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

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

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

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

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

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

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

40 Como se usa en el presente documento, los términos "compuesto(s) de la invención" o "compuesto(s) de la presente invención" significa un compuesto de fórmula (I), como se define en el presente documento, en cualquier forma, es decir, cualquier forma de sal o de no sal (por ejemplo, como una forma de ácido o de base libre, o como una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y cualquier forma física del mismo (por ejemplo, que incluye formas no sólidas (por ejemplo, formas líquidas o semi-sólidas), y formas sólidas (por ejemplo, formas amorfas o cristalinas, formas polimórficas específicas, formas de solvato, que incluyen formas de hidrato (por ejemplo, mono-, di- y hemi-hidratos)), y mezclas de diversas formas.

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

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

En una realización de los compuestos I, Y es CH₂ o CH₂CH₂. En otra realización, Y es CH₂CH₂. En realizaciones

seleccionadas, Y es CH₂.

5 En una realización de los compuestos Z^1 , Z^2 , Z^3 y Z^4 son cada uno CH. En otra realización, Z^1 es CR¹ y Z^2 , Z^3 y Z^4 son cada uno CH. En otra realización, Z^1 , Z^2 y Z^4 son cada uno CH y Z^3 es CR³. En otra realización, Z^1 , Z^3 y Z^4 son cada uno CH y Z^2 es CR². En otra realización más, Z^1 , Z^2 y Z^3 son cada uno CH y Z^4 es CR⁴. En otra realización, Z^1 y Z^2 son CH, Z^3 es CR³ y Z^4 es CR⁴. En otra realización, Z^1 y Z^4 son CH, Z^2 es CR² y Z^3 es CR³. En otra realización, Z^1 y Z^3 son CH, Z^2 es CR² y Z^4 es CR⁴. En otra realización, Z^1 es CH, Z^2 es CR², Z^3 es CR³ y Z^4 es CR⁴.

En otra realización más de los compuestos Z^1 y Z^3 son ambos N, Z^2 es CH y Z^4 es CH o CR⁴. En otra realización más de los compuestos de la presente invención, Z^1 y Z^3 son ambos N, Z^2 es CH o CR² y Z^4 es CH. En otras realizaciones más, Z^1 es N, Z^2 es CR² y Z^3 y Z^4 son CH. En todavía otras realizaciones, Z^3 es N y Z^2 , Z^3 y Z^4 son CH.

10 En una realización de los compuestos, R¹ es flúor. En otra realización, R¹ es metilo.

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

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

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

45 En otra realización, R³ es halógeno, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆), B(OH)₂, -COOH, alquil (C₁-C₄)SO₂-, alquil (C₁-C₄)SO₂NHC(O)-, alquil (C₁-C₄)C(O)NH-, (alquil (C₁-C₄))(alquil (C₁-C₄))NC(O)-, alquil (C₁-C₄)OC(O)-, alquil (C₁-C₄)C(O)N-alquil (C₁-C₄)-, alcoxi (C₁-C₄)alquil (C₂-C₄)NHC(O)NH-, alquil (C₁-C₄)SO₂alquil (C₂-C₄)NHC(O)-, alquil (C₁-C₄)NHC(O)NH-, alquil (C₁-C₄)OC(O)NH-, hidroxialquil (C₁-C₄)OC(O)NH-, heterocicloalquil de 5-6 miembros-C(O)-, heterocicloalquil de 5-6 miembros-alquil (C₁-C₄)-NHC(O)-, heterocicloalquil de 5-6 miembros-alcoxi (C₁-C₄)-, heteroarilo de 5-6 miembros o heteroaril de 5-6 miembros-C(O)NH, en el presente documento dicho heterocicloalquilo de 5-6 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos con alquilo (C₁-C₃) o -alquil (C₁-C₃)-CN; y Z^2 es CH.

55 En otra realización, R³ es halógeno, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₆), B(OH)₂, -COOH, alquil (C₁-C₄)SO₂-, alquil (C₁-C₄)SO₂NHC(O)-, alquil (C₁-C₄)C(O)NH-, (alquil (C₁-C₄))(alquil (C₁-C₄))NC(O)-, alquil (C₁-C₄)OC(O)-, alquil (C₁-C₄)C(O)N-alquil (C₁-C₄)-, alcoxi (C₁-C₄)alquil (C₂-C₄)NHC(O)NH-, alquil (C₁-C₄)SO₂alquil (C₂-C₄)NHC(O)-, alquil (C₁-C₄)NHC(O)NH-, alquil (C₁-C₄)OC(O)NH-, hidroxialquil (C₁-C₄)OC(O)NH-, heterocicloalquil de 5-6 miembros-C(O)-, heterocicloalquil de 5-6 miembros-alquil (C₁-C₄)-NHC(O)-, heterocicloalquil de 5-6 miembros-alcoxi (C₁-C₄)-, heteroarilo de 5-6 miembros o heteroaril de 5-6 miembros-C(O)NH, en el presente documento dicho heterocicloalquilo de 5-6 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos con alquilo (C₁-C₃) o -alquil (C₁-C₃)-CN; y Z^2 es CH.

En realizaciones específicas, R² es flúor, cloro, bromo, -CN, -CH₃, -OCH₃, -OCHF₂, -OH, B(OH)₂, CF₃C(OH)₂-, CH₃OCH₂CH₂O-, ciclopropilo, 5*H*-tetrazol-5-ilo, pirazol-3-ilo o 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo.

En otras realizaciones específicas, R² es flúor, cloro, bromo, -CN, -CH₃, -OH, B(OH)₂, CF₃C(OH)₂-, CH₃OCH₂CH₂O-, 5*H*-tetrazol-5-ilo, pirazol-3-ilo o 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo.

- 5 En otra realización específica, R² es cloro, bromo, -CN, -CH₃, -OH, B(OH)₂, CF₃C(OH)₂-, CH₃OCH₂CH₂O-, 5*H*-tetrazol-5-ilo, pirazol-3-ilo o 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo.

- 10 En realizaciones específicas, R³ es flúor, cloro, bromo, -CN, -OCH₃, -OCHF₂, B(OH)₂, -COOH, CH₃SO₂-, CH₃SO₂NHC(O)-, CH₃C(O)NH-, (CH₃)₂NC(O)-, CH₃OC(O)-, (CH₃)C(O)N(CH₃)-, HOCH₂CH₂C(O)NH-, CH₃OCH₂CH₂NHC(O)NH-, CH₃SO₂CH₂CH₂NHC(O)-, CH₃CH₂NHC(O)NH-, CH₃OC(O)NH-, morfolin-4-il-CO-, pirrolidin-1-il-CH₂CH₂NHC(O)-, piridin-2-ilo, tetrahidrofuran-2-il-CH₂O-, pirrolidin-1-il-CH₂CH₂O-, tetrazol-5-ilo, 1-(2-cianoetil)-tetrazol-5-ilo, pirazol-1-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, 1-metil-pirazol-3-ilo, 1-metil-pirrol-4-il-C(O)NH-, 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo o 5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-ilo.

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

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

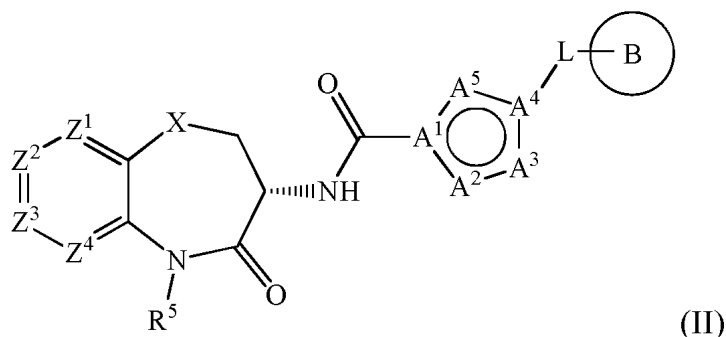
- 25 En una realización de los compuestos de la presente invención, R⁴ es flúor, cloro, metilo o trifluorometilo. En otra realización, R⁴ es flúor. En otra realización más, R⁴ es metilo.

En una realización de los compuestos de la presente invención, R⁵ es H. En otra realización, R⁵ es metilo.

En una realización de los compuestos de la presente invención, A es fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, o heterocicloalquilo de 5-6 miembros, en el que el resto carbonilo y L están sustituidos 1,3 en el anillo A.

- 30 En otra realización, A es un heteroarilo de 5 miembros que contiene un átomo de oxígeno o de azufre y que opcionalmente contiene uno o dos átomos de nitrógeno; específicamente A es furilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo u oxadiazolilo (más específicamente, 1,2,4-oxadiazolilo o 1,3,4-oxadiazolilo). En otra realización, A es un heteroarilo de 5 miembros que contiene un átomo de nitrógeno y que opcionalmente contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno adicionales; específicamente A es pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo (más específicamente, 1,2,3-triazolilo o 1,2,4-triazolilo) o tetrazolilo. En realizaciones seleccionadas, A es triazolilo. En otra realización más de la presente invención, A es un heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros; específicamente A es piperidinilo o pirrolidinilo. En otra realización de la presente invención, A es un grupo aromático de 6 miembros seleccionado de fenilo y piridilo.
- 35

Otra realización se desvela un compuesto según la fórmula (II):



en la que:

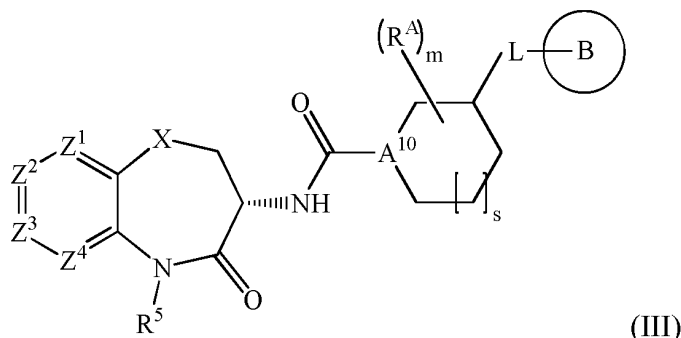
- 40 A¹ es C,
A⁴ es C o N,
y A², A³ y A⁵ están seleccionados cada uno independientemente de CH, CR^A, O, S, N, NH y NR^A para formar un resto de anillo de furilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo o tetrazolilo,

en los que dicho resto de anillo contiene 0 o 1 de CR^A y NR^A; y
 en la que X, Z¹, Z², Z³, Z⁴, R⁵, L y B son como se definen en el presente documento,
 o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, del mismo.

5 En realizaciones seleccionadas, A¹ es C, A⁴ es C o N, y A², A³ y A⁵ están seleccionados cada uno independientemente de CH, O, N y NH para formar un resto de anillo de oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo o tetrazolilo.

En otras realizaciones seleccionadas, A¹ y A⁴ son cada uno C, y A², A³ y A⁵ están seleccionados cada uno independientemente de N y NH para formar un resto de anillo de triazolilo.

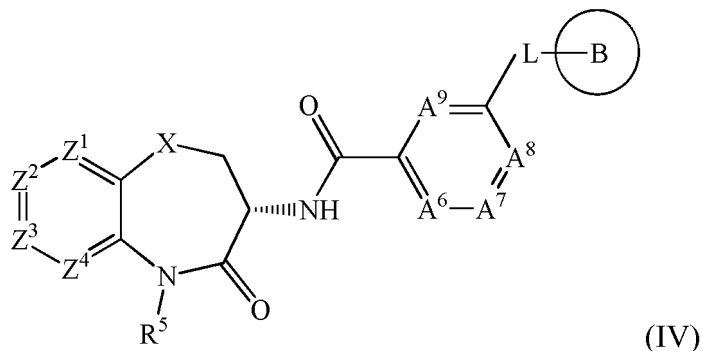
Otra realización, en la que A es piperidinilo o pirrolidinilo, puede representarse por la fórmula (III):



10 en la que s es 0 o 1, A¹⁰ es N y X, Z¹, Z², Z³, Z⁴, R⁵, R^A, m, L y B son como se definen en el presente documento. En realizaciones específicas, m es 0 y A es un resto piperidinilo o pirrolidinilo sin sustituir.

En una realización de los compuestos, m es 0. En otra realización, m es 1 y R^A es alquilo (C₁-C₄), específicamente R^A es alquilo (C₁-C₂). En realizaciones seleccionadas, R^A es metilo.

15 Otra realización, en la que A es fenilo, piridinilo o piridinil-N-óxido, puede representarse por la fórmula (IV):



en la que:

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

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

30 En una realización de los compuestos de la presente invención, B es un cicloalquilo (C₃-C₆), fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros o heterocicloalquilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido; en el que dicho cicloalquilo (C₃-C₆), fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros o heterocicloalquilo de 5-6 miembros está sin sustituir o está sustituido con uno o dos sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), haloalcoxi (C₁-C₄), nitro y alquil (C₁-C₄)C(O)-. En una realización de los compuestos de la presente invención, B es un heteroarilo de 5-6 miembros o heterocicloalquilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido. En

una realización, B es un pirazolilo, tienilo, piridinilo (piridilo), oxo-piridilo, pirimidinilo, isoxazolilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo o tetrahidrofuranilo opcionalmente sustituidos, en la que el pirazolilo, tienilo, piridinilo (piridilo), oxo-piridilo, pirimidinilo, isoxazolilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo o tetrahidrofuranilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes alquilo (C₁-C₄) independientemente seleccionados. En otra realización, B es un pirazolilo, tienilo, piridinilo (piridilo), oxo-piridilo, pirimidinilo, isoxazolilo, morfolinilo o tetrahidrofuranilo opcionalmente sustituidos, en la que el pirazolilo, tienilo, piridinilo (piridilo), oxo-piridilo, pirimidinilo, isoxazolilo, morfolinilo o tetrahidrofuranilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes alquilo (C₁-C₄) independientemente seleccionados. En realizaciones específicas, B es tien-2-ilo (tiofen-2-ilo), 5-metil-tien-2-ilo (5-metil-tiofen-2-ilo), pirazol-1-ilo, 3,5-dimetilpirazol-1-ilo, 4-metilpirazol-1-ilo, 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo, tetrahidropiran-3-ilo, tetrahidrofuran-2-ilo, morfolin-4-ilo, piridin-2-ilo, 2-oxo-piridin-1-ilo, 6-metilpiridin-3-ilo o 2-metilpirimidin-5-ilo.

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

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

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

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

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

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

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

Específicamente, la presente invención se refiere a (S)-5-bencil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida o una sal de la misma, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Más específicamente, la divulgación se refiere a (S)-5-bencil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida y (S)-5-bencil-N-(7-cloro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas.

La presente invención se refiere a (S)-5-bencil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Por consiguiente, un compuesto particular de la invención es (S)-5-bencil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (base libre). En otra realización, el compuesto de la invención es una sal de (S)-5-bencil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida. En otra realización, el compuesto de la invención es una sal farmacéuticamente aceptable de (S)-5-bencil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida. En otra

realización, el compuesto de la invención es una sal de adición de base de (S)-5-bencil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida. En todavía otra realización, el compuesto de la invención es una forma cristalina de (S)-5-bencil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida anhidra (base libre) caracterizada por el patrón de PXRD de la Figura 7. En otra realización más, un compuesto particular de la invención es una forma cristalina de (S)-5-bencil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida anhidra (base libre) caracterizada por los datos de difracción en la Tabla 1.

La divulgación proporciona (S)-5-bencil-N-(7-cloro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida, o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, de la misma. Por consiguiente, un compuesto particular es (S)-5-bencil-N-(7-cloro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (base libre). En otra realización, el compuesto de la invención es una sal de (S)-5-bencil-N-(7-cloro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida. En otra realización, el compuesto de la invención es una sal farmacéuticamente aceptable de (S)-5-bencil-N-(7-cloro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida. En otra realización, el compuesto de la invención es una sal de adición de base de (S)-5-bencil-N-(7-cloro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida.

En una realización específica, la presente invención desvela un compuesto de fórmula (I') en la que:

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

Y es CH₂ o CH₂CH₂;

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

R¹ es metilo,

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

R³ es flúor, cloro, bromo, -CN, -OCH₃, -OCHF₂, B(OH)₂, -COOH, CH₃SO₂-, CH₃SO₂NHC(O)-, CH₃C(O)NH-, (CH₃)₂NC(O)-, CH₃OC(O)-, (CH₃)C(O)N(CH₃)-, HOCH₂CH₂C(O)NH-, CH₃OCH₂CH₂NHC(O)NH-, CH₃SO₂CH₂CH₂NHC(O)-, CH₃CH₂NHC(O)NH-, CH₃OC(O)NH-, morfolin-4-il-CO-, pirrolidin-1-il-CH₂CH₂NHC(O)-, piridin-2-ilo, tetrahidrofuran-2-il-CH₂O-, pirrolidin-1-il-CH₂CH₂O-, tetrazol-5-ilo, 1-(2-cianoetil)-tetrazol-5-ilo, pirazol-1-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, 1-metil-pirazol-3-ilo, 1-metil-pirrol-4-il-C(O)NH-, 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo o 5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-ilo;

R⁴ es flúor, cloro, metilo o trifluorometilo;

R⁵ es H o metilo;

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

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

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

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

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

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

En otra realización específica, se divulga un compuesto de fórmula (I') en la que:

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

Y es CH₂ o CH₂CH₂;

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

R¹ es metilo,

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

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

R⁴ es flúor, cloro, metilo o trifluorometilo;

R⁵ es H o metilo;

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

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

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

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

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

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

15 En otra realización específica, se divulga un compuesto de fórmula (I) en la que:

X es O, CH₂, NH o N(CH₃);

Y es CH₂ o CH₂CH₂;

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

20 R¹ es metilo, R² es cloro, bromo, -CN, -CH₃, -OH, B(OH)₂, CF₃C(OH)₂-, CH₃OCH₂CH₂O-, 5H-tetrazol-5-ilo, pirazol-3-ilo o 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo;

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

30 R⁴ es flúor o metilo; A es furilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, tetrazolilo, piperidinilo, pirrolidinilo, fenilo o piridilo; m es 0 o m es 1 y R^A es metilo;

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

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

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

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

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

55 Los estereoisómeros individuales de un compuesto de la presente invención pueden resolverse (o las mezclas de estereoisómeros pueden enriquecerse) usando procedimientos conocidos para aquellos expertos en la materia. Por ejemplo, tal resolución puede llevarse a cabo (1) por formación de sales diaestereoisoméricas, complejos u otros derivados; (2) por reacción selectiva con un reactivo específico de estereoisómero, por ejemplo, por oxidación o reducción enzimática; o (3) por cromatografía gas-líquido o de líquidos en un entorno quiral, por ejemplo, sobre un soporte quiral tal como sílice con un ligando quiral unido o en presencia de un disolvente quiral. El experto apreciará que si el estereoisómero deseado se convierte en otra entidad química por uno de los procedimientos de separación descritos anteriormente, se requiere otra etapa para liberar la forma deseada. Alternativamente, pueden sintetizarse estereoisómeros específicos por síntesis asimétrica usando reactivos ópticamente activos, sustratos, catalizadores o

60

disolventes, o convirtiendo un enantiómero en el otro por transformación asimétrica.

La invención también incluye diversas formas deuteradas de los compuestos de la presente invención, un ejemplo específico de las cuales es N-[(3S)-7-deuterio-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-3-il]-5-(fenilmetil)-1H-pirazol-3-carboxamida. Cada átomo de hidrógeno disponible unido a un átomo de carbono puede sustituirse independientemente con un átomo de deuterio. Un experto habitual en la materia sabrá cómo sintetizar formas deuteradas de los compuestos de la presente invención. Por ejemplo, α -aminoácidos α -deuterados están comercialmente disponibles o pueden prepararse por técnicas convencionales (véase, por ejemplo: Elemen, Y. y Ragnarsson, U. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1996**, 6, 537-40). Empleando tales compuestos puede permitirse la preparación de compuestos en los que el átomo de hidrógeno en un centro quiral se sustituye con un átomo de deuterio. Otros materiales de partida deuterados comercialmente disponibles pueden emplearse en la preparación de análogos deuterados de los compuestos de la presente invención (véase, por ejemplo: metil- d_3 -amina disponible de Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI), o pueden sintetizarse usando técnicas convencionales empleando reactivos deuterados (por ejemplo, mediante reducción usando deuterio de litio y aluminio o borodeuterio de sodio o por intercambio metal-halógeno seguido de extinción con D_2O o metanol- d_3).

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

Cuando un compuesto desvelado o su sal se nombra o se representa por estructura, debe entenderse que el compuesto o sal, que incluye solvatos (particularmente hidratos) del mismo, puede existir en formas cristalinas, formas no cristalinas o una mezcla de las mismas. El compuesto o sal, o solvatos (particularmente hidratos) del mismo, también pueden presentar polimorfismo (es decir, la capacidad para producirse en diferentes formas cristalinas). Estas diferentes formas cristalinas se conocen normalmente como "polimorfos". Debe entenderse que cuando se nombran o representan por estructura, el compuesto desvelado, o solvatos (particularmente hidratos) del mismo, también incluyen todos los polimorfos del mismo. Los polimorfos tienen la misma composición química. Pero se diferencian en el empaquetamiento, disposición geométrica y otras propiedades descriptivas del estado cristalino sólido. Por tanto, los polimorfos pueden tener diferentes propiedades físicas tales como forma, densidad, dureza, deformabilidad, estabilidad y propiedades de disolución. Los polimorfos normalmente presentan diferentes puntos de fusión, espectros de IR y patrones de difracción de rayos X de polvo, que pueden usarse para identificación. Un experto habitual en la materia apreciará que pueden producirse polimorfos diferentes, por ejemplo, cambiando o ajustando las condiciones usadas en la cristalización/recristalización del compuesto. Es muy conocido y entendido para aquellos expertos en la materia que el aparato empleado, humedad, temperatura, orientación de los cristales de polvo y otros parámetros que participan en la obtención de un patrón de difracción de rayos X de polvo (PXRD) puedan producir alguna variabilidad en el aspecto, intensidades y posiciones de las líneas en el patrón de difracción. Un patrón de difracción de rayos X de polvo que está "sustancialmente de acuerdo" con el de la figura en el presente documento proporciona un patrón de PXRD que se consideraría por un experto en la materia que representa un compuesto que posee la misma forma cristalina que el compuesto que proporcionó el patrón de PXRD de la figura. Por ejemplo, el patrón de PXRD puede ser idéntico al de la Figura 7, o más probablemente puede ser algo diferente. Un patrón de PXRD tal puede no mostrar necesariamente cada una de las líneas de los patrones de difracción presentados en el presente documento, y/o puede mostrar un ligero cambio en el aspecto, intensidad, o un desplazamiento en la posición de dichas líneas resultantes de diferencias en las condiciones que participan en la obtención de los datos. Un experto en la materia puede determinar si una muestra de un compuesto cristalino tiene la misma forma que, o una forma diferente de, una forma desvelada en el presente documento por comparación de sus patrones de PXRD. Por ejemplo, un experto en la materia puede solapar un patrón de PXRD de una muestra de una forma cristalina de (S)-5-bencil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida anhidra (base libre) con el patrón de PXRD de la Fig. 7, y usar experiencia y conocimiento en la materia para determinar fácilmente si el patrón de PXRD de la muestra es o no sustancialmente según el patrón de PXRD de la Figura 7. Si el patrón de PXRD es sustancialmente según la Fig. 7, puede identificarse fácilmente y con exactitud que la forma de muestra tiene la misma forma que la forma cristalina de (S)-5-bencil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida anhidra (base libre) descrita en el presente documento. Similarmente, un experto en la materia puede determinar si un ángulo de difracción dado (expresado en 2θ) obtenido de un patrón de PXRD está en aproximadamente la misma posición que un valor citado.

Debido a su posible uso en medicina, las sales de los compuestos de fórmula (I'), particularmente un compuesto de una cualquiera de las fórmulas (I'-IV), son preferentemente farmacéuticamente aceptables. Sales farmacéuticamente aceptables adecuadas pueden incluir sales de adición de ácido o de base.

Como se usa en el presente documento, el término "farmacéuticamente aceptable" significa un compuesto que es adecuado para uso farmacéutico. Sales y solvatos (por ejemplo, hidratos e hidratos de sales) de los compuestos de la invención que son adecuados para su uso en medicina son aquellos en los que el contraíón o disolvente asociado es farmacéuticamente aceptable. Sales y solvatos que tienen contraíones o disolventes asociados farmacéuticamente no aceptables están dentro del alcance de la presente invención, por ejemplo, para su uso como

productos intermedios en la preparación de otros compuestos de la invención y sus sales y solvatos.

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

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

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

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

PROCEDIMIENTOS SINTÉTICOS GENERALES

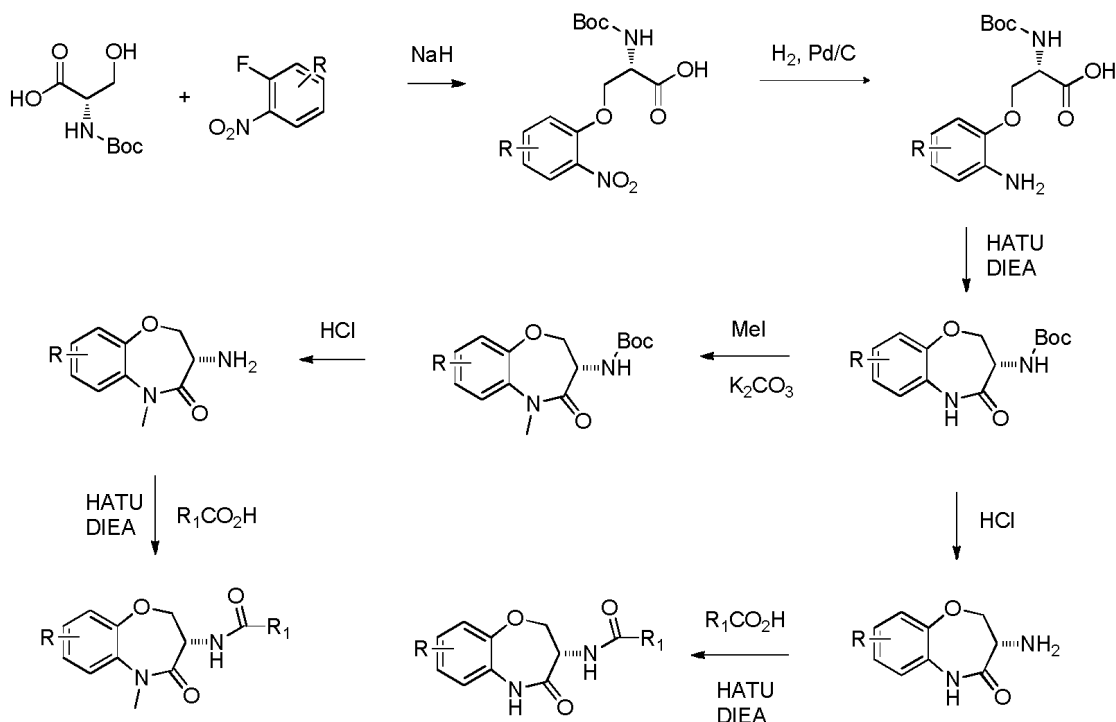
Los compuestos de la presente invención pueden prepararse usando procedimientos de síntesis ilustrados en los esquemas más adelante o utilizando el conocimiento de un químico orgánico experto. Las síntesis proporcionadas en estos esquemas son aplicables para producir compuestos de la divulgación que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

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

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

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

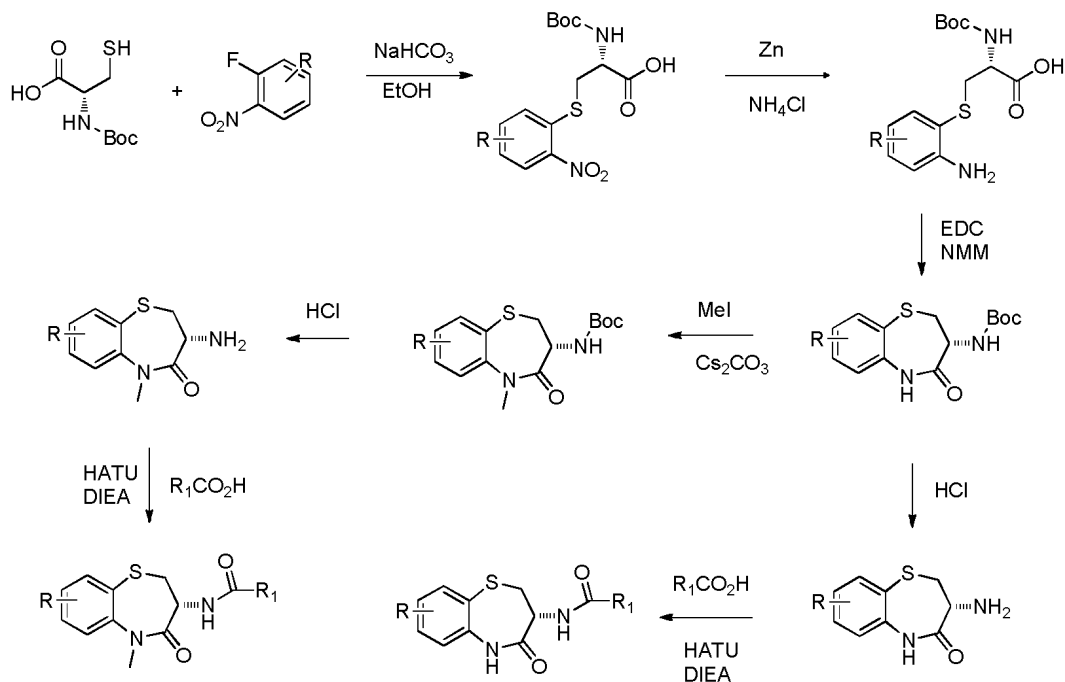
Esquema 1



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

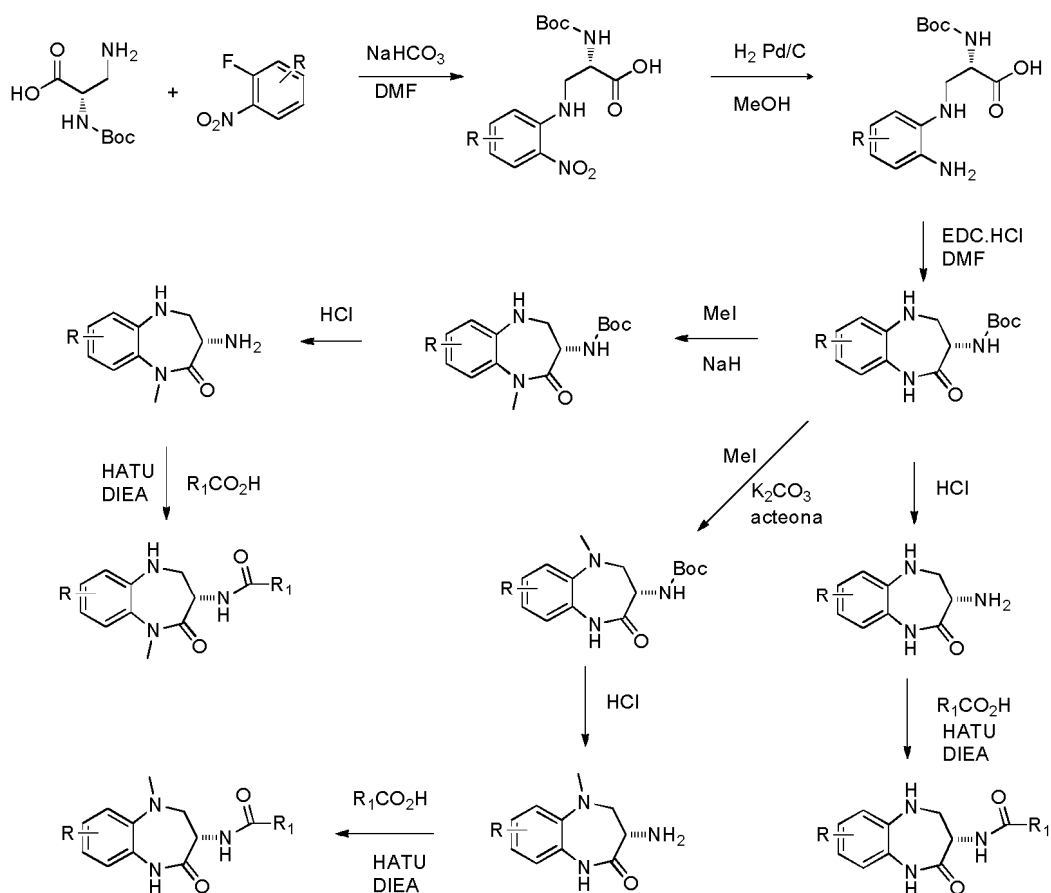
15

Esquema 2



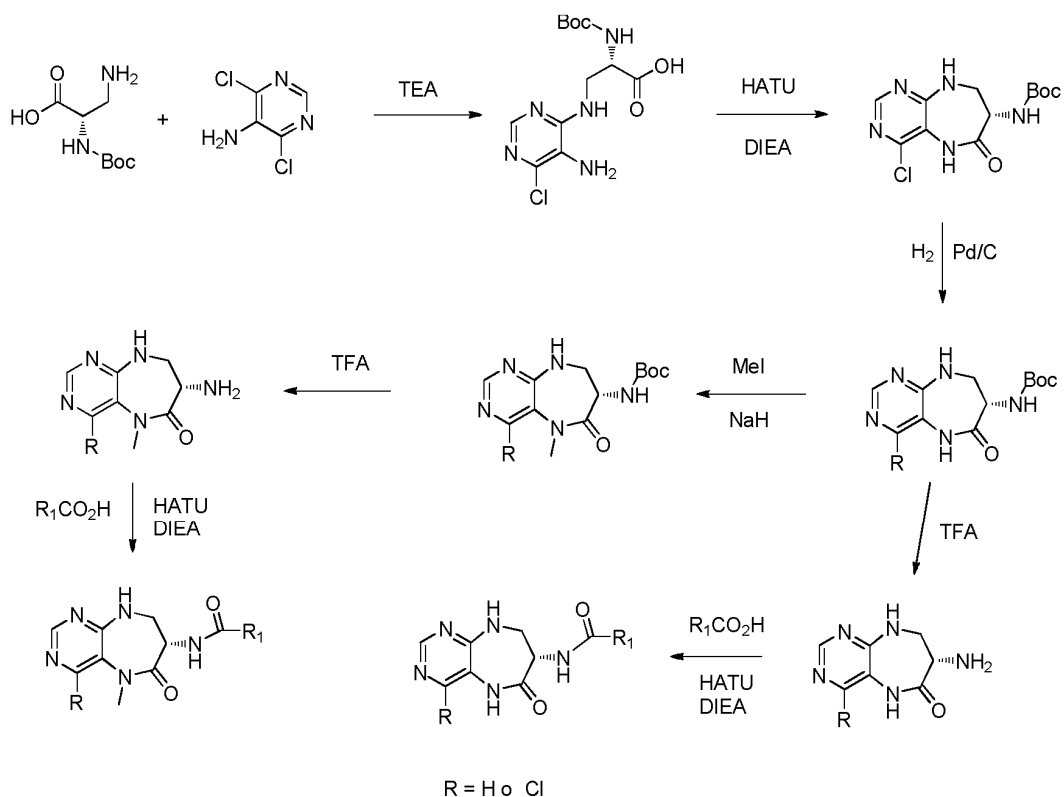
Pueden prepararse (S)-N-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-yl)carboxamidas mediante el procedimiento general brevemente explicado en el Esquema 3. Puede condensarse 3-aminoalanina con el 1-fluoro-2-nitrobenzo sustituido apropiado con una base, seguido de reducción del grupo nitro a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

Esquema 3



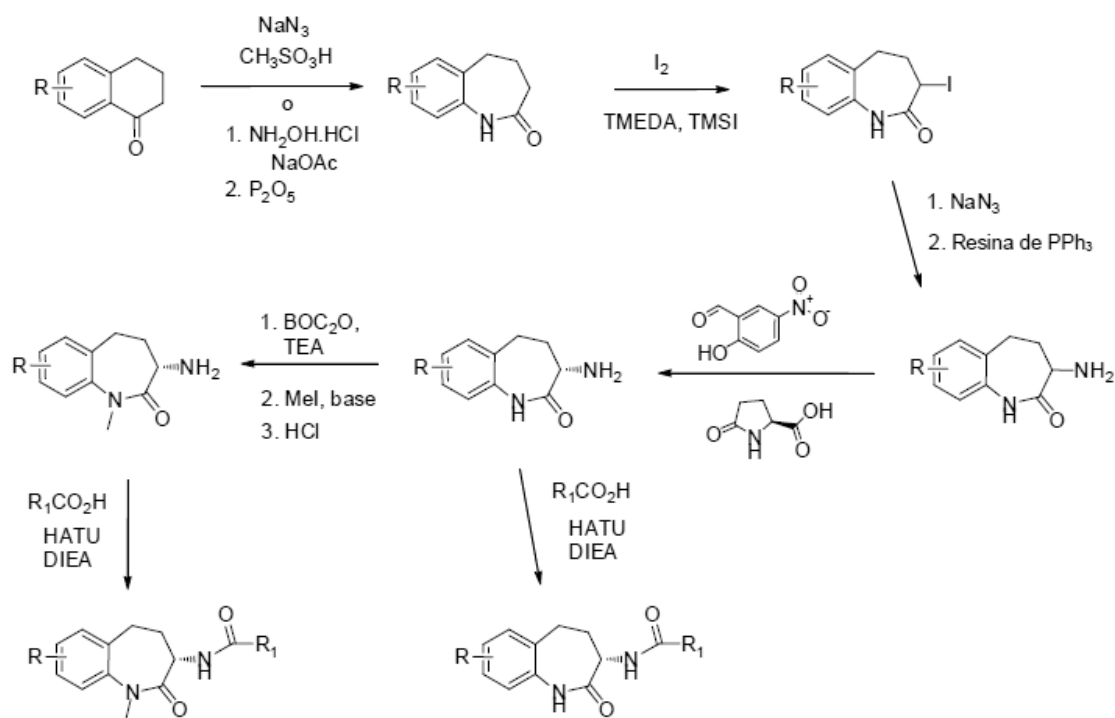
- Pueden prepararse (S)-N-(6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-7-il)carboxamidas mediante el procedimiento general brevemente explicado en el Esquema 4. Puede condensarse Boc-L-serina con 4,6-dicloropirimidin-5-amina en presencia de una base tal como trietilamina, seguido de ciclación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

Esquema 4



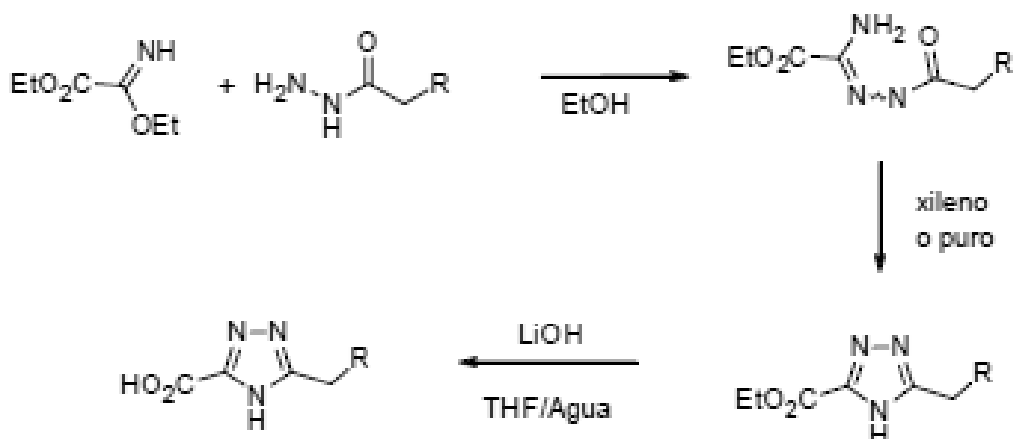
Pueden prepararse (S)-N-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)carboxamidas mediante el procedimiento general brevemente explicado en el Esquema 5. La tetralona apropiadamente sustituida puede convertirse en la 1,3,4,5-tetrahydro-1-benzazepin-2-ona mediante tanto una reacción de Schmidt mediada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

Esquema 5



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

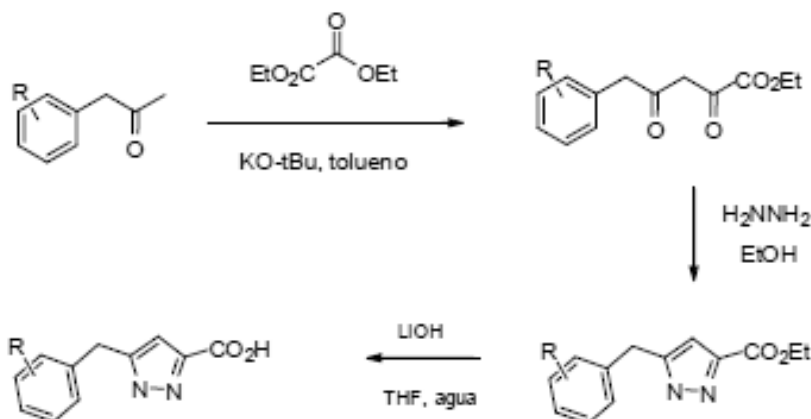
Esquema 6



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

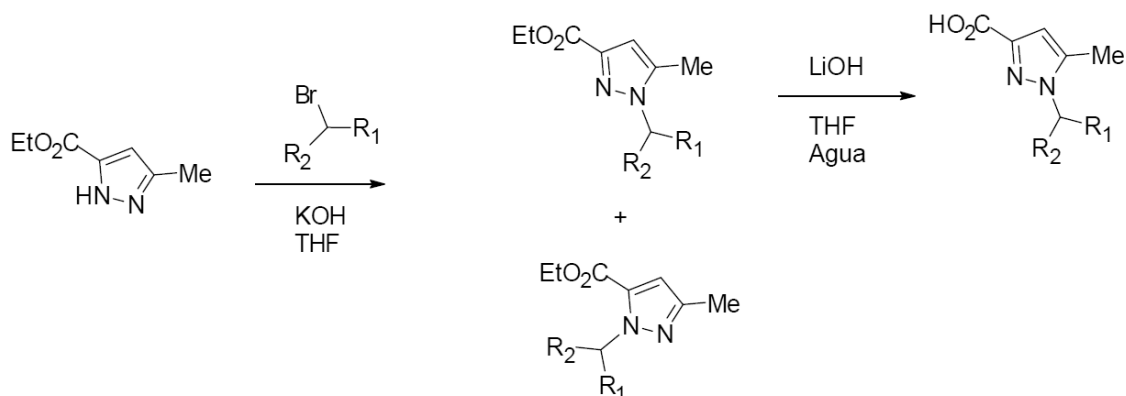
15

Esquema 7



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

10 Esquema 8



Los compuestos de la presente invención pueden ser particularmente útiles para el tratamiento de enfermedades o trastornos mediados por cinasa RIP1. Tales enfermedades o trastornos mediados por cinasa RIP1 son enfermedades o trastornos que están mediados por activación de cinasa RIP1, y como tales, son enfermedades o trastornos en los que la inhibición de cinasa RIP1 proporcionaría beneficio. Los compuestos de la presente invención pueden ser particularmente útiles para el tratamiento de enfermedades/trastornos que es probable que se regulen al menos en parte por necrosis programada, particularmente enfermedad inflamatoria del intestino (incluyendo enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), psoriasis, desprendimiento de retina, retinitis pigmentaria, degeneración macular, pancreatitis, dermatitis atópica, artritis (incluyendo artritis reumatoide, espondiloartritis, gota, AIJAS), lupus eritematoso sistémico (LES), síndrome de Sjogren, esclerodermia sistémica, síndrome antifosfolípidos (SAF), vasculitis, osteoartritis, lesión/enfermedades hepáticas (esteatohepatitis no alcohólica, esteatohepatitis alcohólica, hepatitis autoinmune, enfermedades hepatobiliares autoinmunes, colangitis esclerosante primaria (CEP)), nefritis, celiacía, PTI autoinmune, rechazo de trasplante, lesión por isquemia-reperusión de órganos sólidos, septicemia, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), accidente cerebrovascular (ACV), infarto de miocardio (IM), enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedades alérgicas (incluyendo asma y dermatitis atópica), esclerosis múltiple, diabetes tipo I, granulomatosis de Wegener, sarcoidosis pulmonar, enfermedad de Behcet, síndrome de fiebre asociado a la enzima convertora de interleucina-1 (EC1, también conocida como caspasa-1), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (SPART) y periodontitis.

Los compuestos de la presente invención pueden ser particularmente útiles para el tratamiento de enfermedades/trastornos que es probable que se regulen al menos en parte por necrosis programada, apoptosis o la

producción de citocinas inflamatorias, particularmente enfermedad inflamatoria del intestino (incluyendo enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), psoriasis, desprendimiento de retina, retinitis pigmentaria, degeneración macular, pancreatitis, dermatitis atópica, artritis (incluyendo artritis reumatoide, espondiloartritis, gota, artritis idiopática juvenil de aparición sistémica (AIJAS), artritis psoriásica), lupus eritematoso sistémico (LES), síndrome de Sjogren, esclerodermia sistémica, síndrome antifosfolípidos (SAF), vasculitis, osteoartritis, lesión/enfermedades hepáticas (esteatohepatitis no alcohólica, esteatohepatitis alcohólica, hepatitis autoinmune, enfermedades hepatobiliares autoinmunes, colangitis esclerosante primaria (CEP), toxicidad a acetaminofeno, hepatotoxicidad), daño/lesión renal (nefritis, trasplante renal, cirugía, administración de fármacos nefrotóxicos, por ejemplo, cisplatino, lesión renal aguda (LRA)), celiacía, púrpura trombocitopénica idiopática autoinmune (PTI autoinmune), rechazo de trasplante, lesión por isquemia-reperusión de órganos sólidos, septicemia, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), accidente cerebrovascular (ACV, ictus), infarto de miocardio (IM), aterosclerosis, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), enfermedades alérgicas (incluyendo asma y dermatitis atópica), esclerosis múltiple, diabetes tipo I, granulomatosis de Wegener, sarcoidosis pulmonar, enfermedad de Behçet, síndrome de fiebre asociado a la enzima convertidora de interleucina-1 (ECI, también conocida como caspasa-1), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (SPART), periodontitis, síndrome de deficiencia de NEMO (síndrome de deficiencia del gen modulador esencial de NF-kappa-B (también conocido como IKK gamma o IKKG)), deficiencia de HOIL-1 ((también conocido como RBCK1) deficiencia de ubiquitina ligasa-1 por IRP2 oxidada por hemo), síndrome de deficiencia del complejo de ensamblaje de la cadena de ubiquitina lineal (LUBAC), tumores malignos hematológicos y de órganos sólidos, infecciones bacterianas e infecciones virales (tales como tuberculosis y gripe) y enfermedades de almacenamiento lisosómico (particularmente, enfermedad de Gaucher, y que incluye

Gangliosidosis GM2, alfa-manosidosis, aspartilglucosaminuria, enfermedad por almacenamiento de ésteres de colesterol, deficiencia de hexoaminidasa A crónica, cistinosis, enfermedad de Danon, enfermedad de Fabry, enfermedad de Faber, fucosidosis, galactosialidosis, gangliosidosis GM1, mucopolidosis, enfermedad infantil por almacenamiento de ácido siálico libre, deficiencia de hexoaminidasa A juvenil, enfermedad de Krabbe, deficiencia de lipasa ácida lisosómica, leucodistrofia metacromática, trastornos por mucopolisacaridosis, deficiencia de múltiples sulfatasas, enfermedad de Niemann-Pick, lipofuscinosis cerioidea neuronal, enfermedad de Pompe, picnodisostosis, enfermedad de Sandhoff, enfermedad de Schindler, enfermedad por almacenamiento de ácido siálico, enfermedad de Tay-Sachs y Wolman).

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

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

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

Los compuestos de una cualquiera de las fórmulas (I'-IV) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden emplearse solos o en combinación con otros agentes terapéuticos. Así, las terapias de combinación según la presente invención comprenden la administración de al menos un compuesto de una cualquiera de las fórmulas (I'-IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos otro agente terapéuticamente activo. Preferentemente, las terapias de combinación según la presente invención comprenden la administración de al menos un compuesto de una cualquiera de las fórmulas (I'-IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos otro agente terapéuticamente activo. El (Los) compuesto(s) de una cualquiera de las fórmulas (I'-IV) y

sales farmacéuticamente aceptables del (de los) mismo(s) y el otro (los otros) agente(s) terapéuticamente activo(s) pueden administrarse juntos en una única composición farmacéutica o por separado y, cuando se administran por separado, esto puede producirse simultáneamente o secuencialmente en cualquier orden. Las cantidades del (de los) compuesto(s) de una cualquiera de las fórmulas (I'-IV) y sales farmacéuticamente aceptables del (de los) mismo(s) y el otro (los otros) agente(s) terapéuticamente activo(s) y los momentos adecuados relativos de administración se seleccionarán con el fin de lograr un efecto terapéutico combinado deseado. Así, en otro aspecto, se proporciona una combinación que comprende un compuesto de una cualquiera de las fórmulas (I'-IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con uno o varios de otros agentes terapéuticamente activos. En un aspecto se proporciona una combinación que comprende (S)-5-bencil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, junto con uno o varios de otros agentes terapéuticamente activos. En otro aspecto se proporciona una combinación que comprende (S)-5-bencil-N-(7-cloro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, junto con uno o varios de otros agentes terapéuticamente activos. Así, en un aspecto de la presente divulgación, un compuesto de una cualquiera de las fórmulas (I'-IV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las fórmulas (I'-IV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, pueden usarse en combinación con o incluyen uno o varios de otros agentes terapéuticos, por ejemplo, un agente antiinflamatorio y/o un agente anti-TNF.

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

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

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

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

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

Específicamente, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en terapia. La presente invención también proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia. La presente invención proporciona particularmente un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por cinasa RIP1 (por ejemplo, una enfermedad o trastorno citado en el presente documento).

Específicamente, la presente divulgación proporciona un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia. Más específicamente, la presente invención proporciona (S)-5-bencil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso en terapia. La presente divulgación proporciona además (S)-5-bencil-N-(7-cloro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso en terapia.

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

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de enfermedad inflamatoria del intestino. En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de enfermedad de Crohn. En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de colitis ulcerosa. En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de psoriasis. En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de desprendimiento de retina. En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de retinitis pigmentaria. En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de artritis. En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de artritis reumatoide. En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de espondiloartritis. En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de gota. En otra realización, la presente invención proporciona

un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de artritis idiopática juvenil de aparición sistémica. En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de rechazo de trasplante. En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de lesión por isquemia-reperusión de órganos sólidos.

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

La invención proporciona además el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal del mismo, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por cinasa RIP1, por ejemplo, las enfermedades y trastornos citados en el presente documento. Específicamente, la invención también proporciona el uso de un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por cinasa RIP1, por ejemplo, las enfermedades y trastornos citados en el presente documento. Más específicamente, la invención también proporciona el uso de (S)-5-bencil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por cinasa RIP1, por ejemplo, las enfermedades y trastornos citados en el presente documento. La invención proporciona además el uso de (S)-5-bencil-N-(7-cloro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por cinasa RIP1, por ejemplo, las enfermedades y trastornos citados en el presente documento. Por consiguiente, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de un ser humano en necesidad del mismo con una enfermedad o trastorno mediado por cinasa RIP1.

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

En otra realización, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de enfermedad inflamatoria del intestino. En otra realización, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de enfermedad de Crohn. En otra realización, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de colitis ulcerosa. En otra realización, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de psoriasis. En otra realización, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de desprendimiento de retina. En otra realización, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de retinitis pigmentaria. En otra realización, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de artritis. En otra realización, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de artritis reumatoide. En otra realización, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de espondiloartritis. En otra realización, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de gota. En otra realización, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de artritis idiopática juvenil de aparición sistémica. En otra realización, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de rechazo de trasplante. En otra realización, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de lesión por isquemia-reperusión de órganos sólidos.

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

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

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

Los compuestos de la invención pueden administrarse una vez o según una pauta de dosificación en la que varias dosis se administran a intervalos variables de tiempo durante un periodo de tiempo dado. Por ejemplo, las dosis pueden administrarse una, dos, tres o cuatro veces al día. Las dosis pueden administrarse hasta que el efecto terapéutico deseado se logre o indefinidamente para mantener el efecto terapéutico deseado. Pautas de dosificación adecuadas para un compuesto de la invención dependen de las propiedades farmacocinéticas de ese compuesto, tales como absorción, distribución y semivida, que pueden determinarse por el experto. Además, pautas de dosificación adecuadas, que incluyen la duración que se administran tales pautas, para un compuesto de la

invención dependen de la enfermedad o trastorno que está tratándose, la gravedad de la enfermedad o trastorno que está tratándose, la edad y condición física del paciente que está tratándose, la historia médica del paciente que va a tratarse, la naturaleza de terapia concurrente, el efecto terapéutico deseado, y factores similares dentro del conocimiento y experiencia del experto. Se entenderá adicionalmente por tales expertos en la materia que las pautas de dosificación adecuadas puede requerir ajuste dada la respuesta individual de un paciente a la pauta de dosificación o con el tiempo ya que cambian las necesidades individuales del paciente. Las dosificaciones diarias totales oscilan de 1 mg a 2000 mg, preferentemente las dosificaciones diarias totales oscilan de 1 mg a 250 mg.

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

En una realización se proporciona una composición farmacéutica que comprende (S)-5-bencil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (base libre), y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En otra realización se proporciona una composición farmacéutica que comprende (S)-5-bencil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En otra realización se proporciona una composición farmacéutica que comprende (S)-5-bencil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida cristalina (base libre) que tiene el patrón de PXRD de la Figura 7 y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En otra realización se proporciona una composición farmacéutica que comprende (S)-5-bencil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida cristalina (base libre) caracterizada por los datos de difracción en la Tabla 1, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En una realización se proporciona una composición farmacéutica que comprende (S)-5-bencil-N-(7-cloro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (base libre) y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En otra realización se proporciona una composición farmacéutica que comprende (S)-5-bencil-N-(7-cloro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse y envasarse en forma a granel en la que una cantidad eficaz de un compuesto de la invención puede extraerse y luego administrarse al paciente tal como con polvos, jarabes y disoluciones para inyección.

Alternativamente, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse y envasarse en forma de dosificación unitaria. Para administración oral, por ejemplo, pueden administrarse uno o más comprimidos o cápsulas. Una dosis de la composición farmacéutica contiene al menos una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención (es decir, un compuesto de fórmula (I), particularmente un compuesto de una cualquiera de las fórmulas (I-IV), o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo). Cuando se preparan en forma de dosificación unitaria, las composiciones farmacéuticas pueden contener de 1 mg a 1000 mg de un compuesto de la presente invención.

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

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

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

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

administración tópica tal como cremas, pomadas, lociones, disoluciones, pastas, esprays, espumas y geles.

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

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

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

Las composiciones farmacéuticas de la invención se preparan usando técnicas y procedimientos conocidos para aquellos expertos en la materia. Algunos de los procedimientos comúnmente usados en la materia se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company). Por consiguiente, otra realización de la presente invención es un procedimiento de preparación de una composición farmacéutica que comprende la etapa de mezclar (S)-5-bencil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida cristalina (base libre) que tiene el patrón de PXRD de la Figura 7 con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En otra realización se proporciona un procedimiento de preparación de una composición farmacéutica que comprende la etapa de mezclar (S)-5-bencil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida cristalina (base libre) caracterizada por los datos de difracción en la Tabla 1, con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

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

Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran la invención. Estos ejemplos no pretenden limitar el alcance de la presente invención, sino más bien proporcionar orientación al experto para preparar y usar los compuestos, composiciones y procedimientos de la presente invención. Aunque se describen realizaciones particulares de la presente invención, el experto apreciará que pueden hacerse diversos cambios y modificaciones sin apartarse del espíritu y alcance de la invención.

Las reacciones descritas en el presente documento son aplicables para producir compuestos de la invención que tienen una variedad de diferentes grupos de sustituyentes (por ejemplo, R^1 , R^2 , etc.), como se define en el presente documento. El experto apreciará que si un sustituyente particular no es compatible con los procedimientos sintéticos descritos en el presente documento, el sustituyente puede protegerse con un grupo protector adecuado que es estable a las condiciones de reacción. El grupo protector puede eliminarse en un momento adecuado en la

5 secuencia de reacción proporcionando un producto intermedio deseado o compuesto diana. Grupos protectores adecuados y los procedimientos para proteger y desproteger diferentes sustituyentes usando tales grupos protectores adecuados son muy conocidos para aquellos expertos en la materia; ejemplos de los cuales pueden encontrarse en T. Greene y P. Wuts, Protecting Groups in Chemical Synthesis (3^a ed.), John Wiley & Sons, NY (1999).

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

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

15 Ejemplos

En las siguientes descripciones experimentales pueden usarse las siguientes abreviaturas:

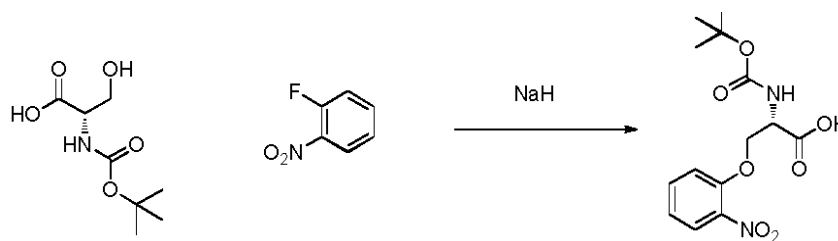
Abreviatura	Significado
AcOH	ácido acético
ac.	acuosa
BOC, tBOC	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
salmuera	cloruro sódico acuoso saturado
BuOH	butanol
CDCl ₃	cloroformo deuterado
CDI	1,1'-carbodiimidazol
CH ₂ Cl ₂ o DCM	cloruro de metileno o diclorometano
CH ₃ CN o MeCN	acetonitrilo
CH ₃ NH ₂	metilamina
d	día
DAST	trifluoruro de dietilaminoazufre
DCE	1,2-dicloroetano
DCM	1,2-diclorometano
DIEA o DIPEA	diisopropiletilamina
DMA	dimetilacetamida
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	sulfóxido de dimetilo
EDC	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
equiv	equivalentes
Et	etilo
Et ₃ N o TEA	triethylamina
Et ₂ O	éter dietílico
EtOAc	acetato de etilo
FCC	cromatografía ultrarrápida
h	hora(s)
HATU	Hexafluorofosfato de <i>O</i> -(7-azabenzotriazol-1il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
HCl	ácido clorhídrico
HPLC	cromatografía de líquidos de alta resolución
ICI	monocloruro de yodo

(continuación)

<i>i</i> -Pr ₂ NEt	<i>N,N'</i> -diisopropiletilamina
KO ^t -Bu	<i>tert</i> -butóxido de potasio
Abreviatura	Significado
KOH	hidróxido potásico
CL-EM	cromatografía de líquidos-espectroscopía de masas
LiHDMS	hexametildisilazida de litio
LiOH	hidróxido de litio
Me	metilo
MeOH o CH ₃ OH	metanol
MgSO ₄	sulfato de magnesio
min	minuto(s)
EM	espectro de masas
μw	microondas
NaBH ₄	borohidruro de sodio
Na ₂ CO ₃	carbonato sódico
NaHCO ₃	bicarbonato sódico
NaOH	hidróxido sódico
Na ₂ SO ₄	sulfato de sodio
NBS	N-bromosuccinimida
N ₂ H ₂	hidracina
NH ₄ Cl	cloruro de amonio
NH ₄ OH	hidróxido de amonio
NiCl ₂ •6H ₂ O	cloruro de níquel (II) hexahidratado
NMP	<i>N</i> -metil-2-pirrolidona
RMN	resonancia magnética nuclear
Pd/C	paladio sobre carbono
Ph	fenilo
POCl ₃	cloruro de fosforilo
psi	libra-fuerza por pulgada cuadrada
mr	mezcla de reacción
ta	temperatura ambiente
sat.	saturado
mp	material de partida
TEA	triethylamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TMEDA	tetrametiletilendiamina
TMSI	yoduro de trimetilsililo
TMSN ₃	trimetilsililazida
T3P	2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrisfosforinano
<i>t</i> _R o R _f	tiempo de retención

Preparación 1

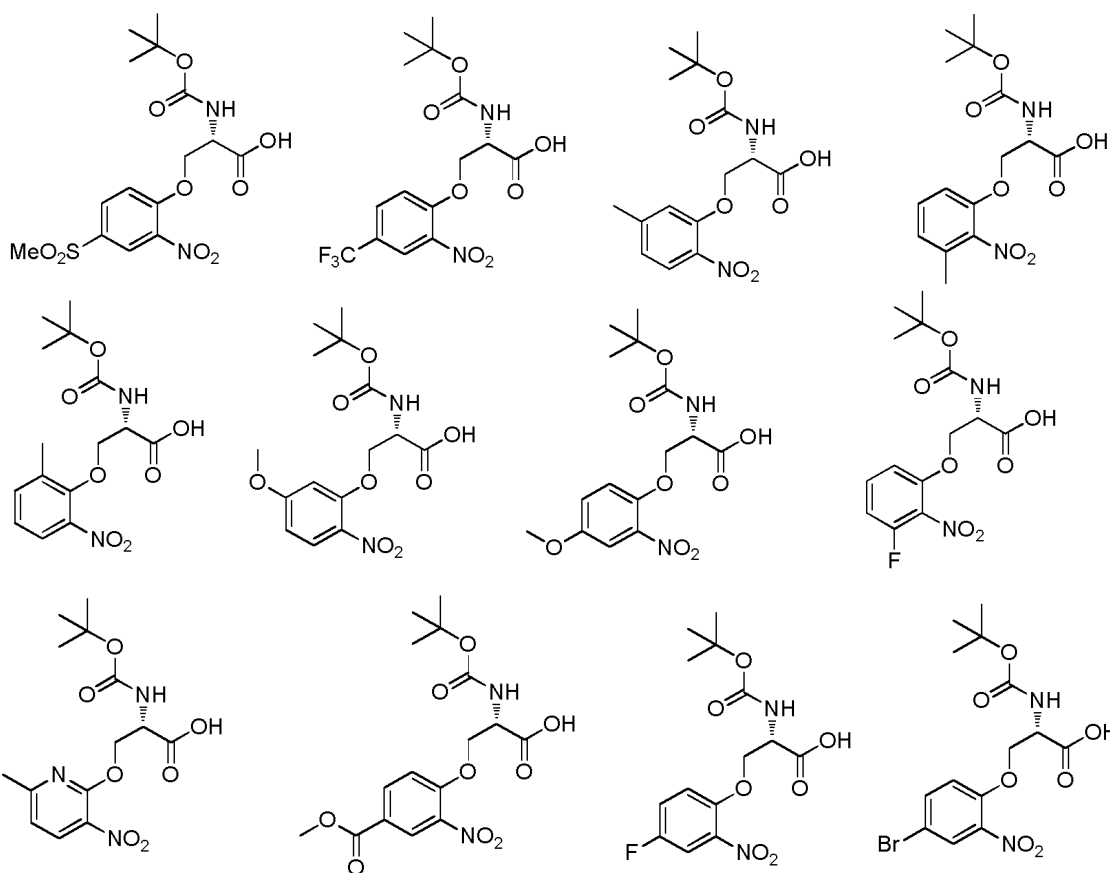
Ácido (S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(2-nitrofenoxi)propanoico

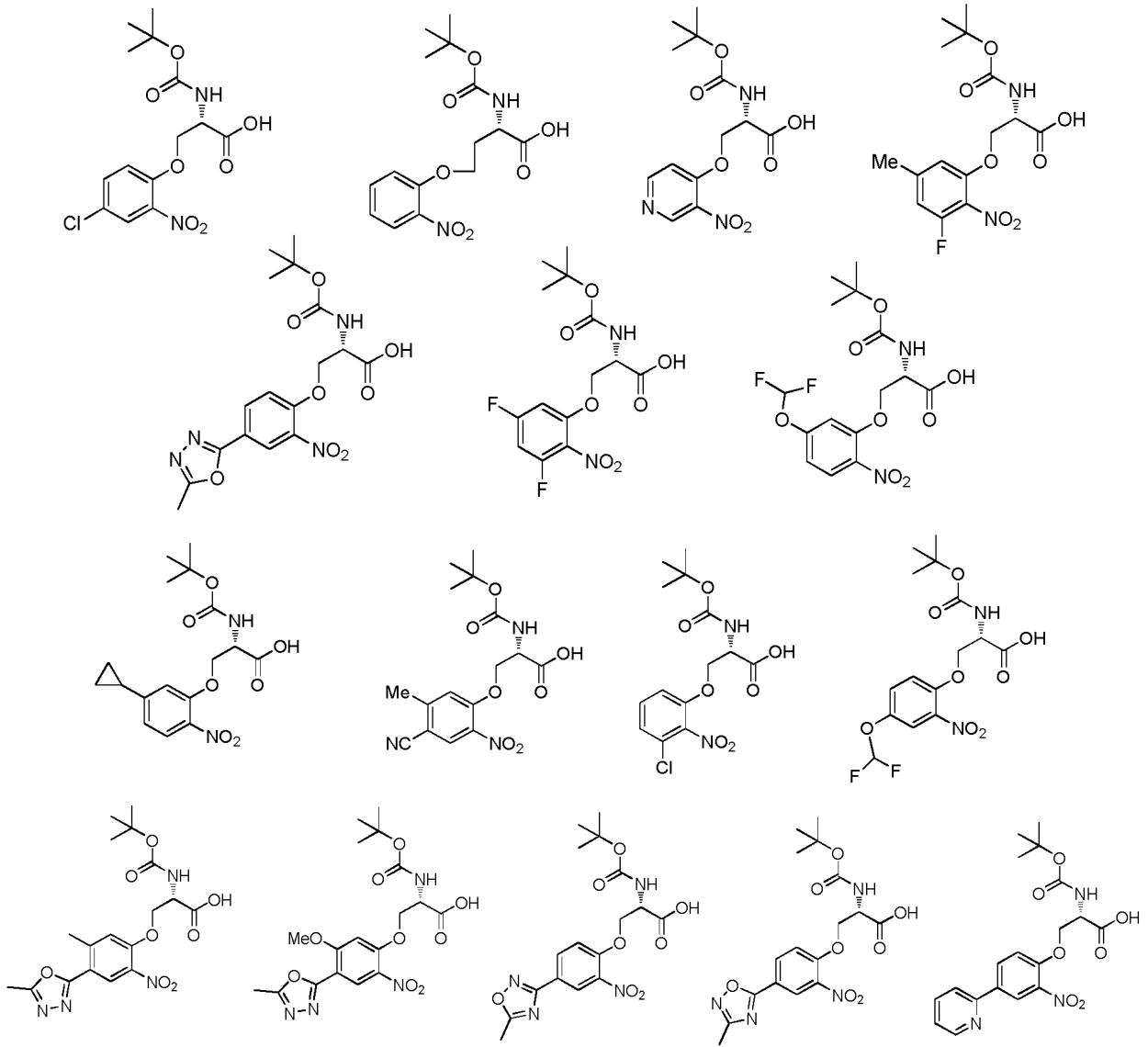


5 A una suspensión de hidruro de sodio (9,75 g, 244 mmoles) en DMF (250 ml) se añadió gota a gota una disolución de ácido (S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-hidroxiopropanoico (25 g, 122 mmoles) en 50 ml de DMF durante 10 min a 0 °C. Se observó un vigoroso desprendimiento de gas. Una vez había cesado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

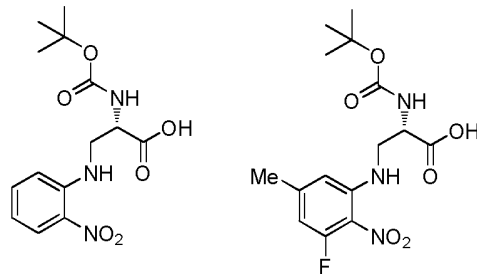
10

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



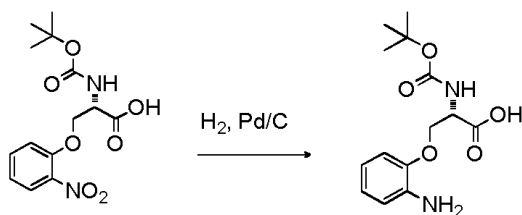


5 Los siguientes productos intermedios usados para la preparación de los compuestos de ejemplo del título se sintetizaron usando ácido (S)-3-amino-2-((*tert*-butoxicarbonyl)amino)-propanoico como se describe por Scott B. Hoyt y col. en la solicitud de patente WO 2008/106077.



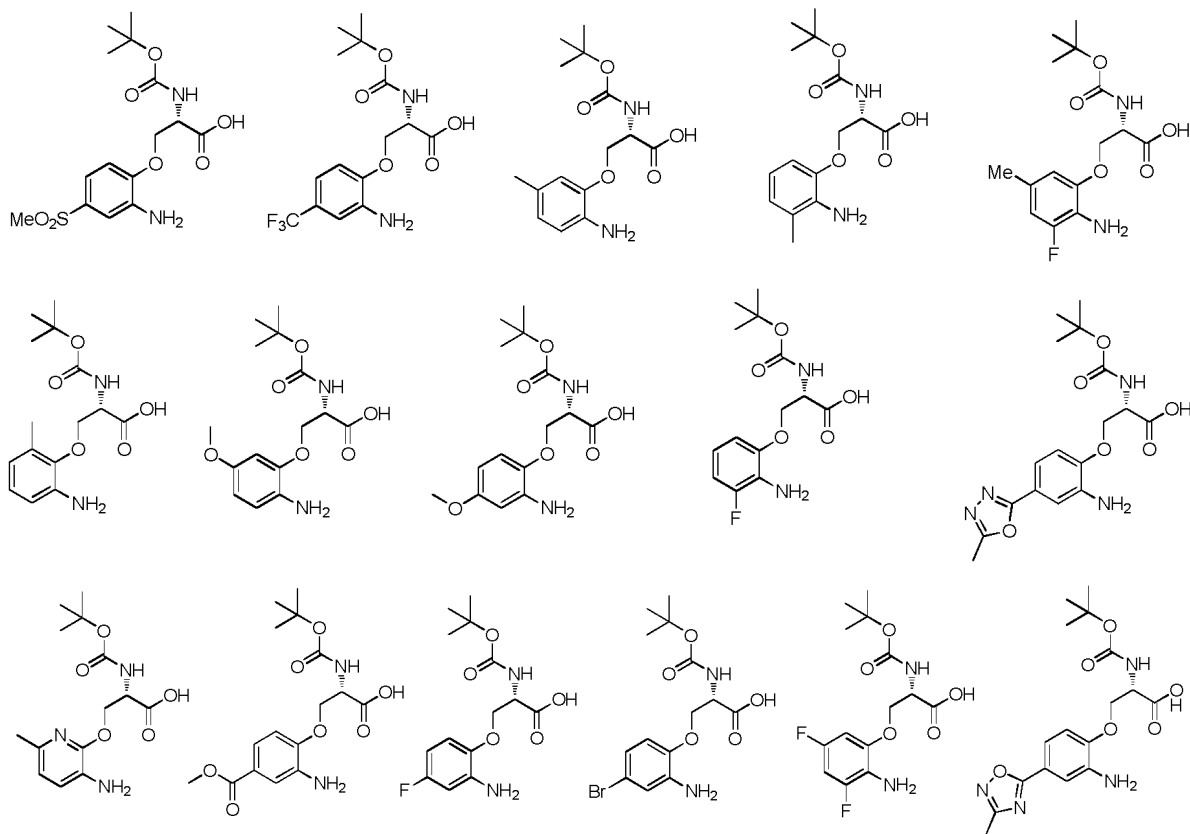
Preparación 2

Ácido (S)-3-(2-aminofenoxi)-2-((*tert*-butoxicarbonyl)amino)propanoico

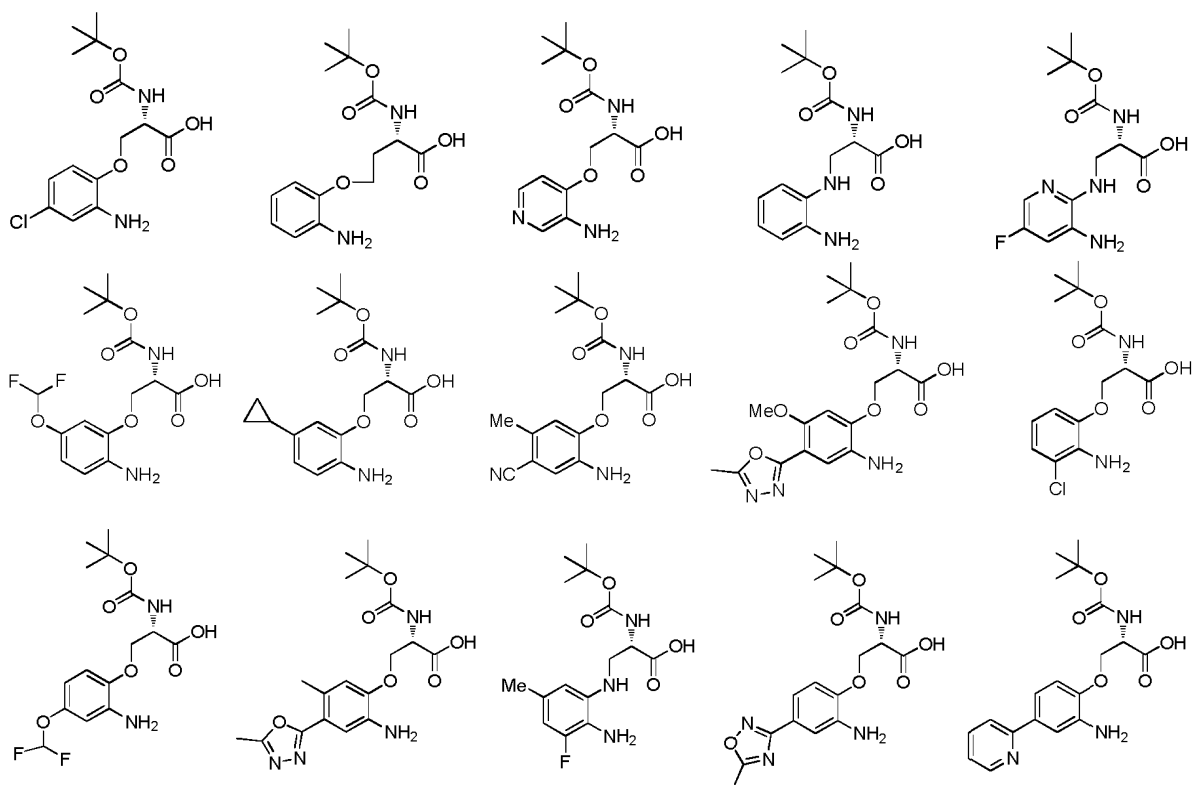


Una disolución de ácido (S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(2-nitrofenoxi)propanoico (32 g, 98 mmoles) y Pd/C (2,82 g, 2,65 mmoles) en metanol (500 ml) se hidrogenó usando aparato de Parr con 60 psi (0,41 MPa) a ta durante 2 h. La CCF (10 % de MeOH en DCM; Rf: 0,4) mostró la completa conversión de todo el material de partida y la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite. El lecho de Celite se lavó con metanol (130 ml, 3 veces) y el filtrado combinado se concentró proporcionando ácido (S)-3-(2-aminofenoxi)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propanoico (32 g, 95 mmoles, rendimiento del 97 %) como un semisólido marrón pálido. El residuo se usó en la siguiente etapa sin más purificación. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 7,42 (s a, 1H), 6,74 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,64 - 6,70 (m, 1H), 6,57 - 6,62 (m, 1H), 6,47 (td, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 4,40 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 4,24 (dd, J = 9,5, 4,9 Hz, 1H), 4,00 (dd, J = 9,6, 3,5 Hz, 1H), 1,41 (s, 9H). EM (m/z) 295,19 (M-H⁺), 222,15 (grupo -tBuO).

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



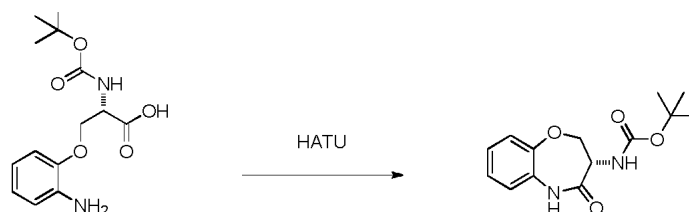
15



Preparación 3

(4-Oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo

5

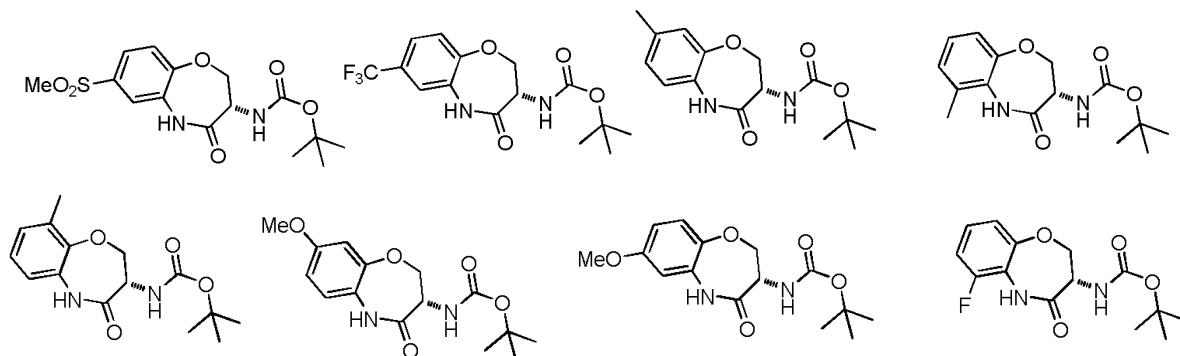


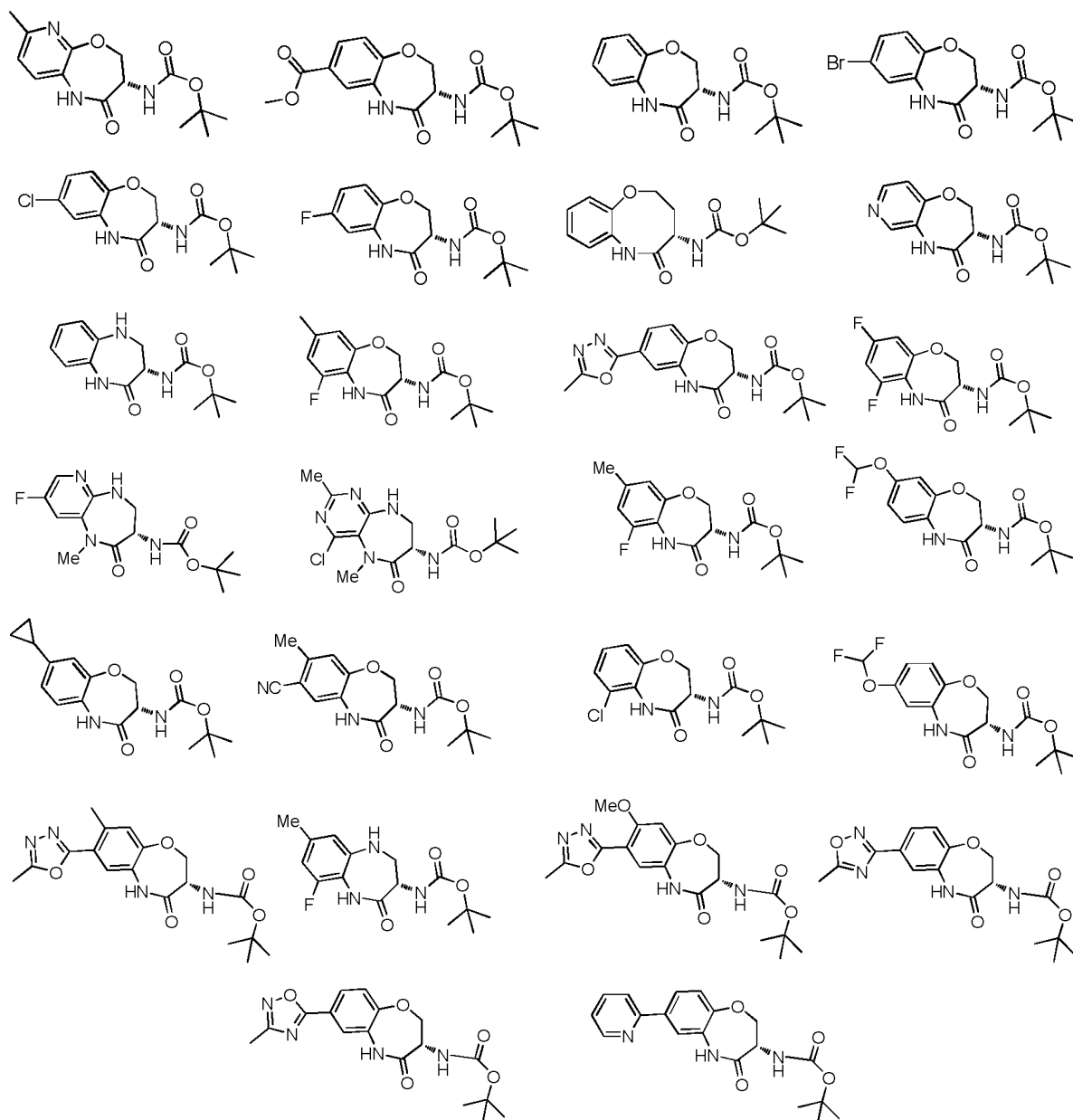
10

A una disolución de ácido (S)-3-(2-aminofenoxy)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propanoico (23 g, 78 mmoles) y DIPEA (14,91 ml, 85 mmoles) en DMSO (230 ml) con agitación bajo nitrógeno a 10 °C se añadió HATU (29,5 g, 78 mmoles) en porciones durante 15 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se inactivó con agua (900 ml) (produciendo la formación de un sólido) y se agitó a 18 °C durante 20 min. El sólido resultante se filtró, se lavó con agua en exceso (3 veces) y se secó a vacío (alto vacío) proporcionando (4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo (18 g, 61,6 mmoles, rendimiento del 79 %)

15

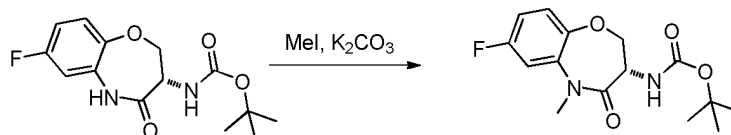
Los siguientes productos intermedios usados para la preparación de los compuestos de ejemplo del título se sintetizaron usando procedimientos análogos a los descritos anteriormente.





5

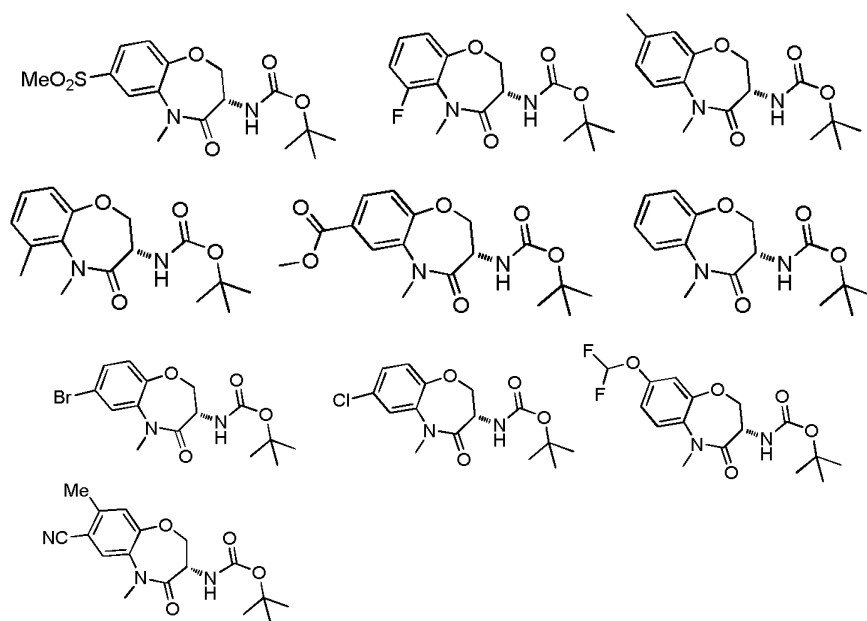
Preparación 4

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

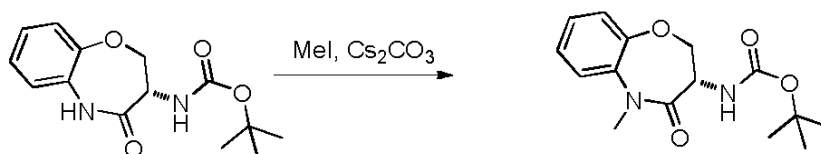
10 A una suspensión de (7-fluoro-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo (0,89 g, 2,70 mmoles) y K_2CO_3 (0,392 g, 2,84 mmoles) en DMF (10,0 ml) a ta se añadió una disolución de MeI (0,161 ml, 2,57 mmoles) en DMF. La mezcla de reacción se agitó a ta durante la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

15

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

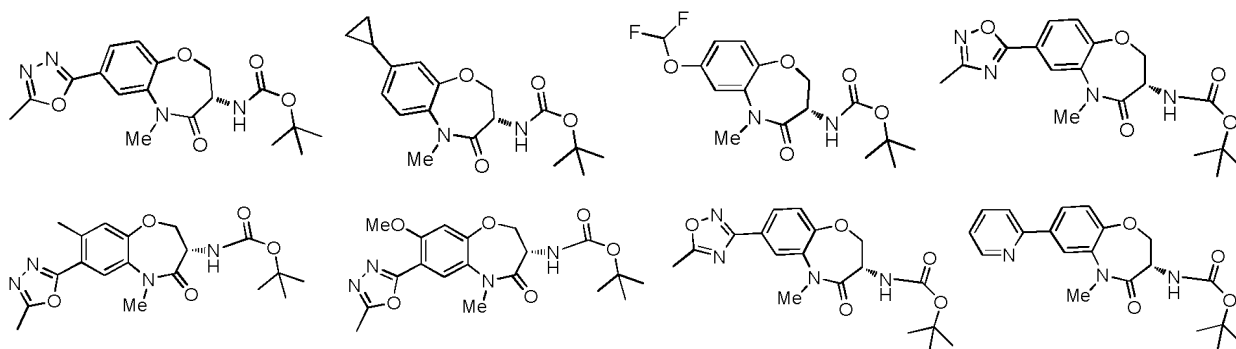


Preparación 5

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

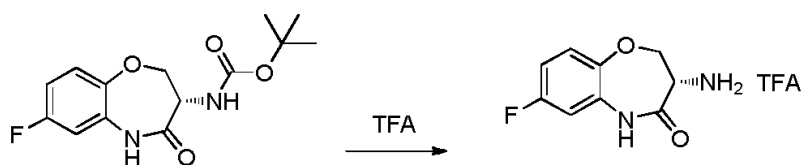
A una disolución de (4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (30 g, 108 mmoles) y Cs_2CO_3 (49,2 g, 151 mmoles) en DMF (300 ml) con agitación bajo nitrógeno a temperatura ambiente se añadió gota a gota yoduro de metilo (8,09 ml, 129 mmoles) durante 15 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La CCF (30 % de EtOAc en hexano; Rf: 0,4) mostró que la reacción se había completado. La reacción se vertió en agua fría (1500 ml), que formó un sólido, el sólido resultante se filtró, la torta de filtración se lavó con agua (dos veces) y se secó a vacío proporcionando el compuesto en bruto. Éste se trituró con 5 % de Et_2O en hexano (300 ml) proporcionando (5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (19 g, 62,7 mmoles, rendimiento del 58,1 %) como un sólido marrón. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 7,47 (dd, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,23 - 7,33 (m, 2H), 7,14 - 7,21 (m, 2H), 4,25 - 4,41 (m, 3H), 3,28 (s, 3H), 1,34 (s, 9H). EM (m/z) 193,33 ([M-BOC] + H^+).

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



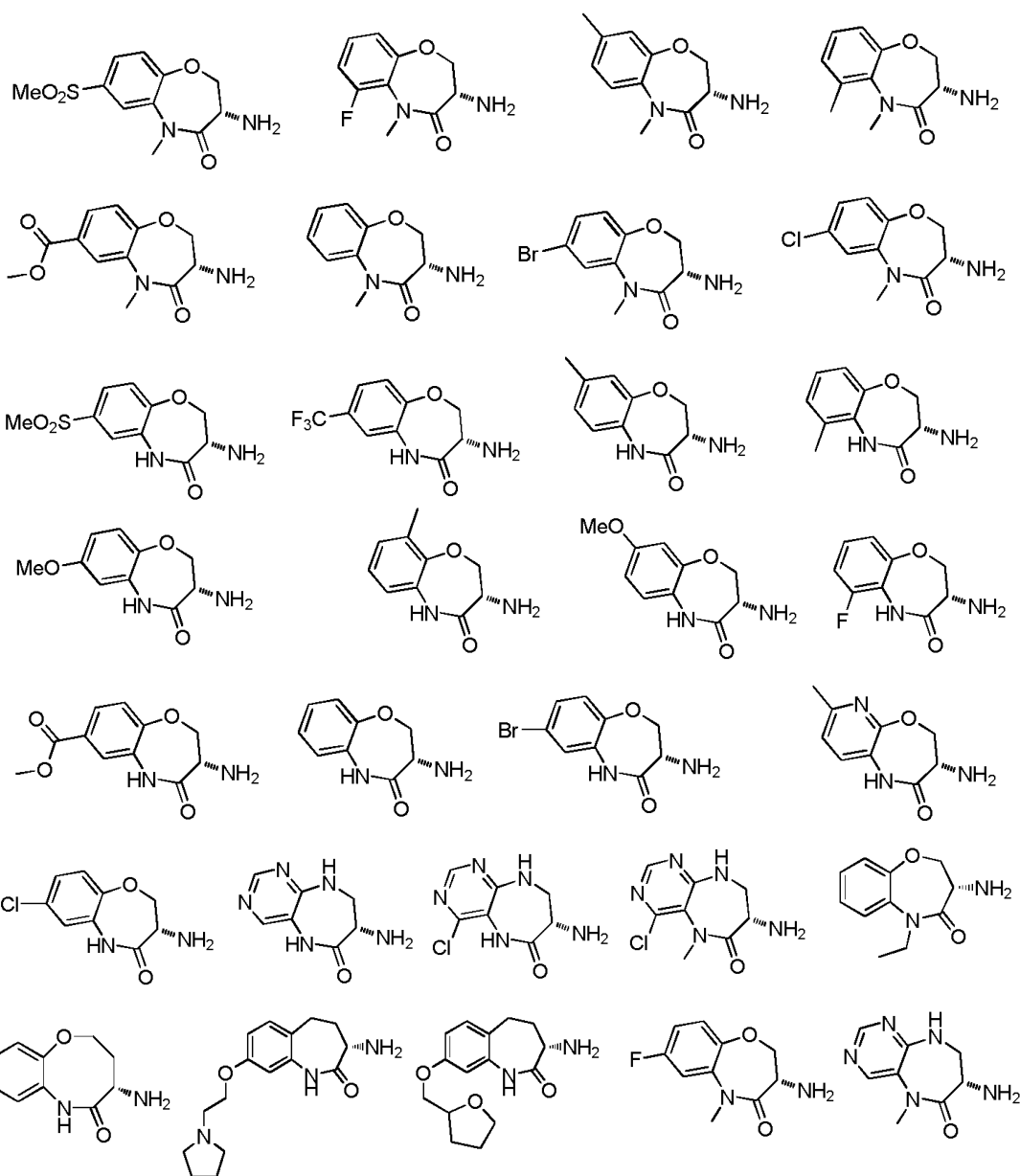
Preparación 6

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



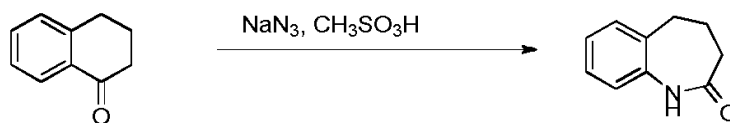
5 A una suspensión de (7-fluoro-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo (105,0 mg, 0,354 mmoles) en DCM (1,5 ml) se añadió TFA (0,191 ml, 2,481 mmoles). La reacción se homogeneizó casi inmediatamente y se dejó con agitación a *ta* y se monitorizó por CL-EM (aproximadamente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

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



Preparación 7

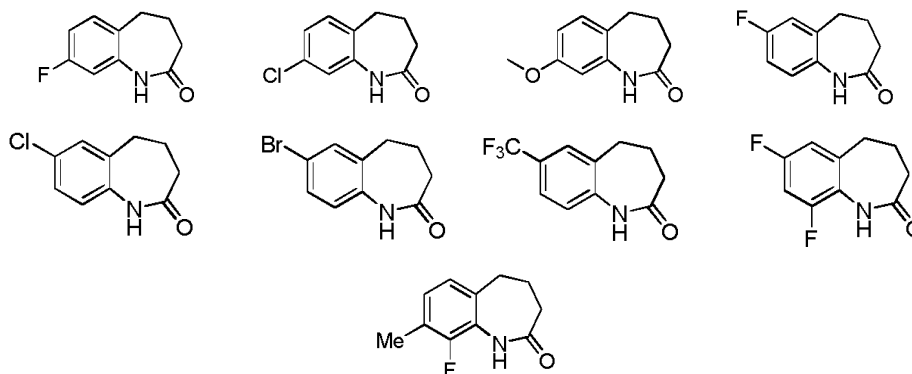
4,5-Dihidro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-ona



A una disolución de 3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona (4,55 ml, 34,2 mmoles) en ácido metanosulfónico (40 ml) enfiada en un baño de hielo/salmuera se añadió azida de sodio (2,5 g, 38,5 mmoles) en 5 porciones durante 15 minutos. Desprendimiento de gas moderado. La mezcla se agitó enfiada durante 15 minutos, luego a ta durante 30 minutos.

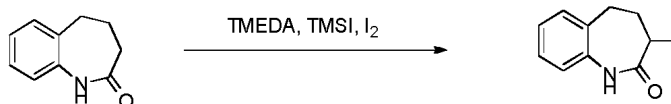
- 5 La reacción se vertió sobre hielo y se agitó durante 10 minutos. El sólido resultante se filtró, se aclaró con agua y hexanos, y se secó dando 6,10 g de sólido de color tostado. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 9,51 (s a, 1H), 7,16 - 7,29 (m, 2H), 7,04 - 7,12 (m, 1H), 6,96 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 2,68 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,04 - 2,19 (m, 4H); EM (m/z) 162,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

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



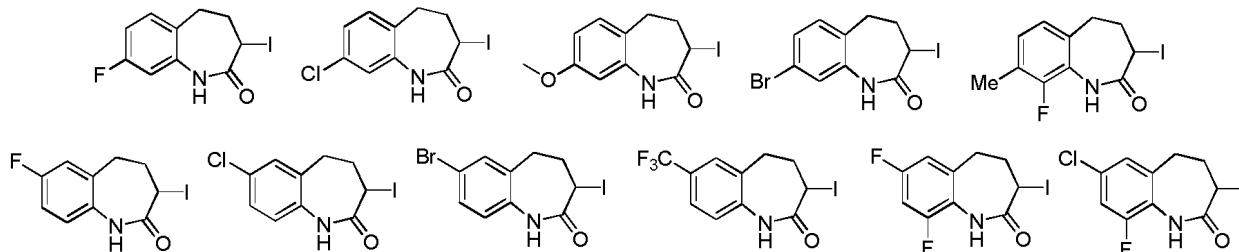
Preparación 8

- 15 3-Yodo-4,5-dihidro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-ona



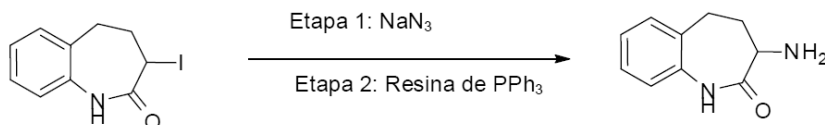
A una mezcla de 4,5-dihidro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-ona (10,6 g, 65,8 mmoles) en DCM (150 ml) enfiada en un baño de hielo/agua se añadió TMEDA (29,8 ml, 197 mmoles), luego se añadió gota a gota durante 20 minutos TMSI (26,9 ml, 197 mmoles). La mezcla se agitó enfiada durante 60 minutos, se añadió yodo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

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



- 30 Preparación 9

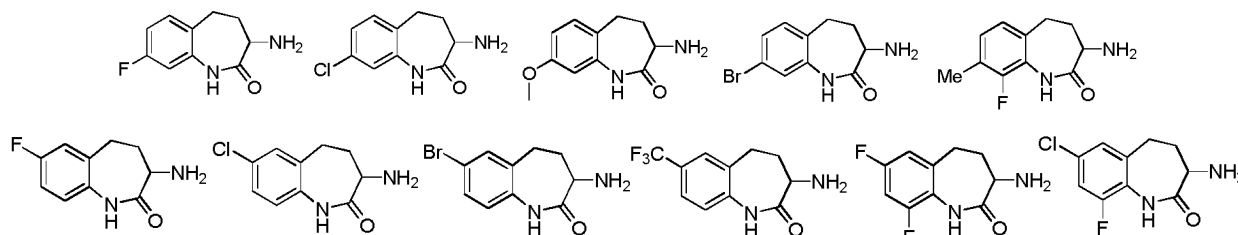
3-amino-4,5-dihidro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-ona



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

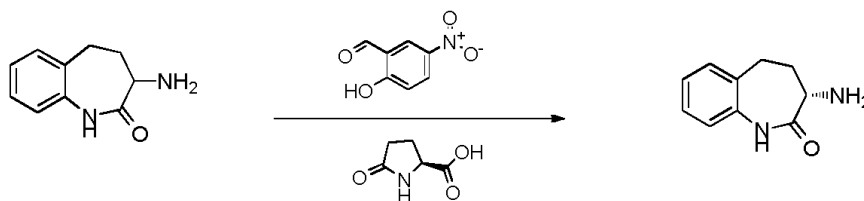
Etapa 2: A una disolución de 3-azido-4,5-dihidro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-ona en THF (120 ml) se añadió 1,0 ml de agua y resina de PPh₃ (21,5 g, 3 mmol/g de carga, 1,1 eq, 64,4 mmoles, Aldrich). Se agitó a ta durante 20 horas. La reacción se filtró para eliminar la resina, se aclaró con THF y el filtrado se concentró. Se trituró el sólido en 10 % de DCM/éter dietílico, se filtró y se secó dando un sólido de color tostado (9,13 g, rendimiento del 85 % durante 2 etapas). RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 9,68 (s a, 1H), 7,18 - 7,29 (m, 2H), 7,04 - 7,13 (m, 1H), 6,96 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,13 (dd, J = 11,4, 7,8 Hz, 1H), 2,55 - 2,70 (m, 2H), 2,27 (tt, J = 12,9, 7,7 Hz, 1H), 1,70 - 1,83 (m, 1H), 1,62 (s a, 2H); EM (m/z) 177,0 (M+H⁺).

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



Preparación 10

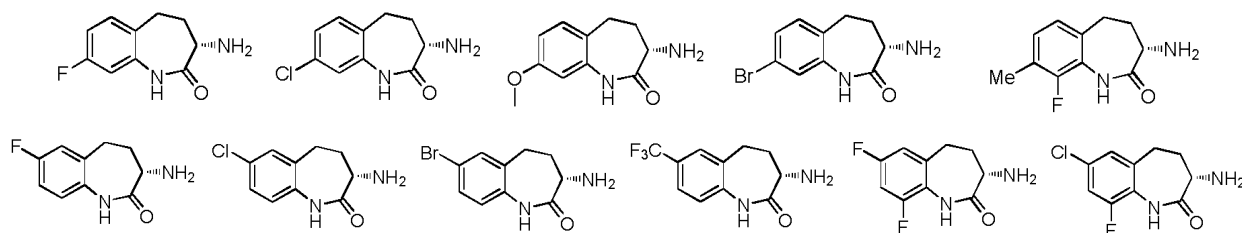
(S)-3-Amino-4,5-dihidro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-ona



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

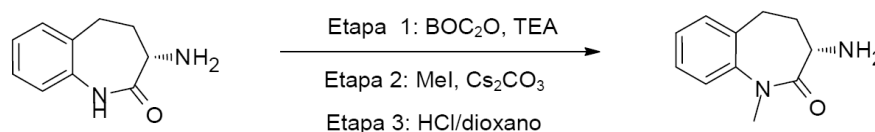
La sal de ácido piroglutámico de (S)-3-amino-4,5-dihidro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-ona (33 g) se basificó con cantidad mínima de NH₄OH concentrado y se extrajo cuatro veces con DCM. Los extractos orgánicos combinados se concentraron dando un sólido que se trituró en éter dietílico, se filtró y se secó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

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



Preparación 11

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



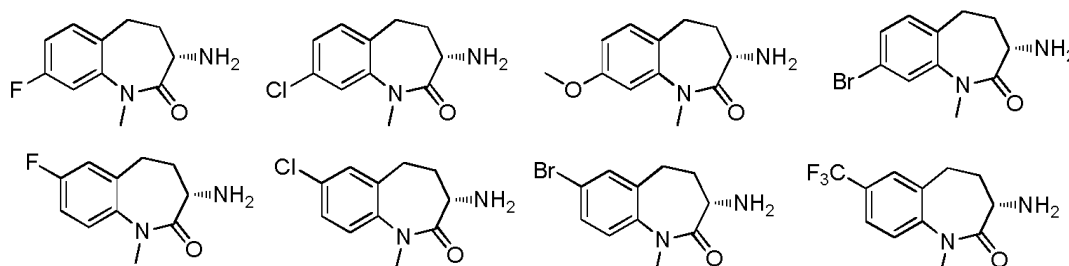
5

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

Etapa 2: A una mezcla de carbonato de cesio (1,592 g, 4,89 mmoles) y (2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo (950 mg, 3,40 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (DMF) (10 ml) se añadió yodometano (0,262 ml, 4,19 mmoles). La reacción se agitó a ta durante 20 horas, luego se añadió agua (30 ml) y la mezcla se agitó vigorosamente durante 15 minutos. El sólido resultante se filtró, se aclaró con agua y hexanos y se secó dando 800 mg de (1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo como un sólido blanquecino. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 7,34 - 7,39 (m, 2H), 7,29 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,18 - 7,24 (m, 1H), 7,03 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,86 (dt, J = 11,6, 8,3 Hz, 1H), 3,27 (s, 3H), 2,60 - 2,66 (m, 2H), 2,01 - 2,13 (m, 2H), 1,33 (s, 9H); EM (m/z) 291 (M+H⁺).

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

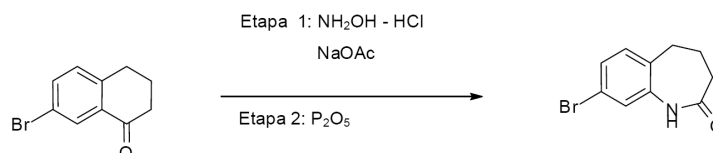
Los siguientes productos intermedios usados para la preparación de los compuestos de ejemplo del título se sintetizaron usando procedimientos análogos a los descritos anteriormente.



30

Preparación 12

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

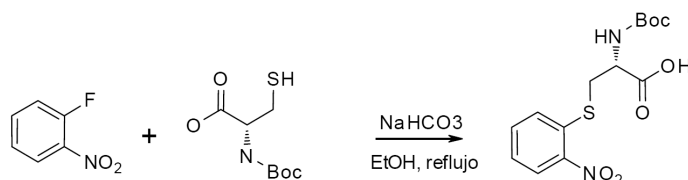


Etapa 1: A una disolución de acetato sódico (7,47 g, 91 mmoles) en agua (13,33 ml) se añadió clorhidrato de hidroxilamina (6,33 g, 91 mmoles), luego etanol (40 ml) y 7-bromo-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona (10,25 g, 45,5 mmoles). La suspensión blanca se calentó a 80 °C durante 45 minutos. La reacción se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

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

Preparación 13

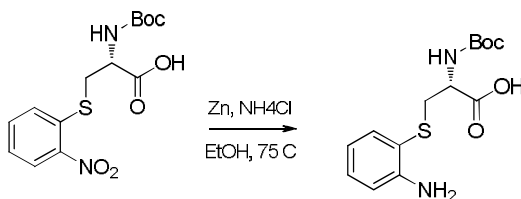
Ácido (R)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-((2-nitrofenil)tio)propanoico



A una disolución de ácido (R)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-mercaptopropanoico (5,02 g, 22,69 mmoles) en agua (32 ml) se añadió NaHCO₃ (5,72 g, 68,1 mmoles), se agitó a 25 °C, se añadió lentamente una disolución de 1-fluoro-2-nitrobenzene (3,20 g, 22,69 mmoles) en etanol (40 ml). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 4 h y se enfrió a ta. La CL-EM indicó que la reacción se había completado. El etanol se eliminó a vacío y la fase acuosa resultante se diluyó con agua (50 ml), se lavó con éter (2 x 100 ml) (se desechó la fase etérea, la CL-EM mostró producto secundario). La acuosa se acidificó a pH 4 con HCl acuoso 1 N y se extrajo con DCM (2 x 300 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío proporcionando el compuesto del título como ácido (R)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-((2-nitrofenil)tio)propanoico sólido amarillo (7 g, 20,4 mmoles, rendimiento del 90 %). EM (m/z) 343 (M+H⁺).

Preparación 14

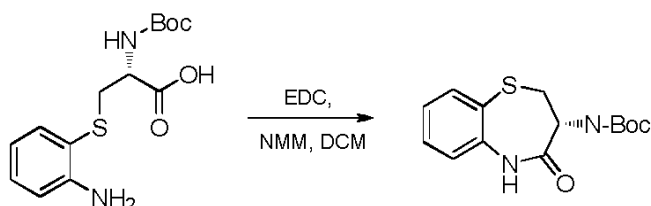
Ácido (R)-3-((2-aminofenil)tio)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propanoico



A una disolución de ácido (R)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-((2-nitrofenil)tio)propanoico (0,8 g, 2,337 mmoles) en MeOH (100 ml) se añadió cloruro de amonio (0,250 g, 4,67 mmoles) y cinc (1,528 g, 23,37 mmoles) a 25 °C. Después de agitar a ta durante 1 h, la mezcla se calentó a 75 °C durante 2 h. La mezcla resultante se filtró luego directamente a través de Celite y el Celite se lavó con MeOH hirviendo (2 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se concentraron parcialmente a vacío (25 ml) y el residuo se dejó reposar durante la noche a ta. Las sales sólidas se eliminaron por filtración, luego se añadió DCM (100 ml) y agua (100 ml) al filtrado, la fase orgánica resultante se lavó con agua (3 x 100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío proporcionando el compuesto del título como ácido (R)-3-((2-aminofenil)tio)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propanoico sólido (700 mg, 2,241 mmoles, rendimiento del 96 %). EM (m/z) 313 (M+H⁺).

Preparación 15

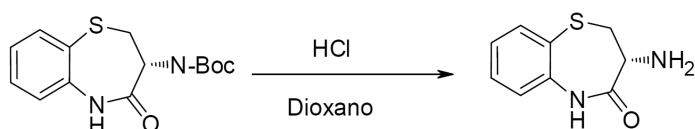
(4-Oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-3-il)carbamato de (R)-*tert*-butilo



5 A una disolución de ácido (R)-3-((2-aminofenil)tio)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propanoico (3,3 g, 10,56 mmoles) en DCM (100 ml) se añadió clorhidrato de N1-((etilimino)metilen)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina (2,228 g, 11,62 mmoles). Se agitó a ta durante 5 min, luego se añadió 4-metilmorfolina (1,742 ml, 15,85 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 5 h. La CL-EM mostró producto y la reacción se completó. Se eliminó todo el DCM y se añadieron 200 ml de EtOAc y la mezcla se lavó con agua, HCl 0,1 N (ac), NaHCO_{3(ac)} y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida proporcionando el producto en bruto. La purificación por ISCO (eluyendo con 0-70 % de EtOAc en hexano) proporcionó el compuesto puro del título como (4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-3-il)carbamato de (R)-*tert*-butilo (1,5 g, 5,10 mmoles, rendimiento del 48,2 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,73 - 7,57 (m, 1 H), 7,39 (td, J = 1,4, 7,6 Hz, 2 H), 7,27 - 7,03 (m, 2 H), 5,58 (s a, 1 H), 4,49 (dt, J = 7,2, 11,8 Hz, 1 H), 3,85 (dd, J = 6,7, 11,0 Hz, 1 H), 2,95 (t, J = 11,4Hz, 1 H), 1,42 (s, 9 H). EM (m/z) 295 (M+H⁺).

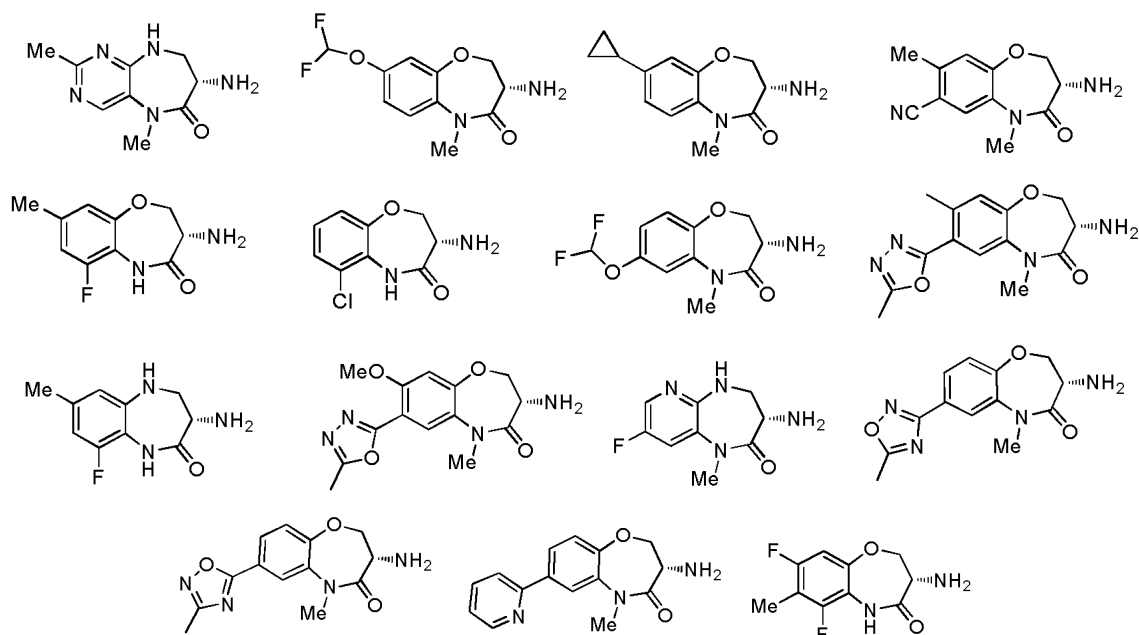
Preparación 16

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



15 A una disolución de (4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-3-il)carbamato de (R)-*tert*-butilo (100 mg, 0,340 mmoles) en dioxano (3 ml) se añadió HCl (0,425 ml, 1,699 mmoles, 4 M en dioxano). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 18 h. La CL-EM indicó producto sin material de partida. Se eliminaron todos los disolventes y se lavó el sólido con éter y el sólido se usó sin más purificación. EM (m/z) 195 (M+H⁺).

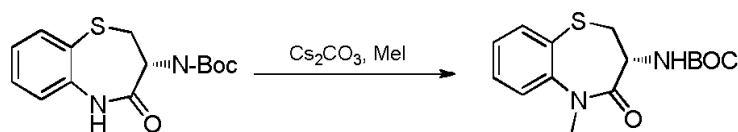
20 Los siguientes productos intermedios usados para la preparación de los compuestos de ejemplo del título se sintetizaron usando procedimientos análogos a los descritos anteriormente.



25

Preparación 17

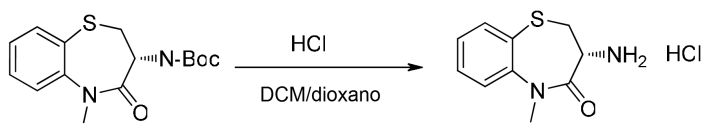
(5-Metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-3-il)carbamato de (R)-*tert*-butilo



5 A una disolución de (4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]thiazepin-3-il)carbamato de (*R*)-*tert*-butilo (200 mg, 0,679 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (DMF) (5 ml) se añadió Cs_2CO_3 (332 mg, 1,019 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 5 min, luego se añadió MeI (0,051 ml, 0,815 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h y la CL-EM mostró que la reacción se había completado. Se añadió EtOAc y se lavó con agua, salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . Se eliminó todo el disolvente proporcionando el compuesto del título como (5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]thiazepin-3-il)carbamato de (*R*)-*tert*-butilo (200 mg, 0,649 mmoles, rendimiento del 95 %). EM (m/z) 309 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Preparación 18

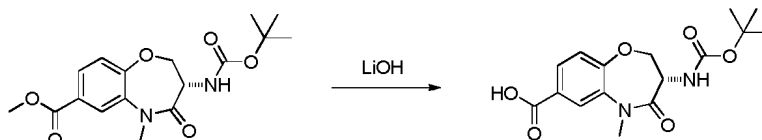
10 Clorhidrato de (*R*)-3-amino-5-metil-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]thiazepin-4(5H)-ona



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

Preparación 19

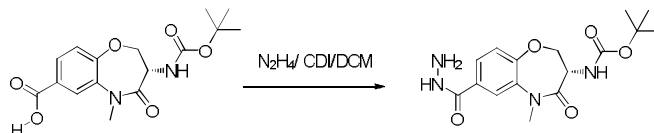
Ácido (*S*)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-carboxílico



20 A una disolución de éster (500,0 mg, 1,427 mmoles) en THF (16 ml)/agua (5 ml) se añadió LiOH (2,141 ml, 2,141 mmoles) como una disolución en agua (1,0 ml). Después de 3 h, la mezcla de reacción se vertió en agua fría (70 ml), luego se extrajo dos veces con EtOAc. La fase acuosa se acidificó a pH~3, luego se extrajo dos veces con EtOAc para extraer el producto deseado. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, luego se concentró a vacío. El sólido se destiló azeotrópicamente dos veces con tolueno, luego se concentró dando un sólido final que fue suficientemente puro como para usarse en la siguiente etapa. No pareció necesaria más purificación. Rendimiento: 25 456 mg (90 %) de sólido blanco. EM (m/z) 337,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Preparación 20

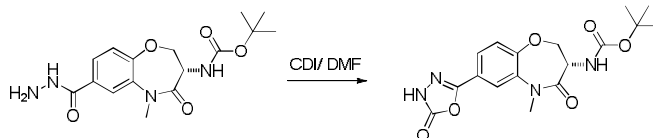
(7-(Hidrazinocarbonil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo



30 A una suspensión de ácido (*S*)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-carboxílico (228 mg, 0,678 mmoles) en DCM seco (5,5 ml) se añadió CDI (115 mg, 0,712 mmoles) como un sólido. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h 30 min, luego esta mezcla se añadió lentamente gota a gota a una disolución con agitación separada de hidracina anhidra (217 mg, 6,78 mmoles) en 3,0 ml de DCM seco a ta. Después de 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con DCM, luego se lavó con agua y salmuera. Después del secado de la muestra sobre Na_2SO_4 y concentración, el producto sólido tuvo suficiente pureza como para llevarlo a la siguiente etapa, (164 mg, 69 %). RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 9,84 (s, 1H), 7,88 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,55 (s a, 1H), 4,30 - 4,41 (m, 4H), 3,31 (s, 3H), 1,34 (s, 9H). EM (m/z) 351,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Preparación 21

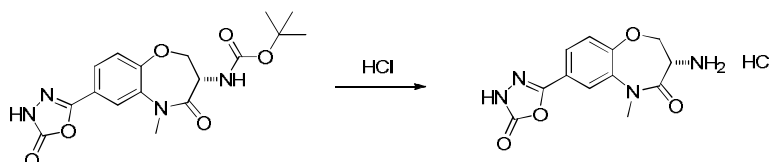
(5-Metil-4-oxo-7-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo



- 5 A una disolución de (7-(hidrazinocarbonil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4] oxazepin-3-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (191,0 mg, 0,545 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (DMF) (3,0 ml) se añadió TEA (0,114 ml, 0,818 mmoles) seguido de CDI (97 mg, 0,600 mmoles). La mezcla se agitó a ta. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, luego se lavó con HCl diluido frío, agua (2x) y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, luego se concentró a vacío. El residuo se lavó con una pequeña cantidad de DCM, luego se filtró y se recogió como un polvo blanco, luego se usó en la siguiente etapa sin más purificación (150,0 mg, 80 %). RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 12,67 (s a, 1H), 7,83 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,32 - 4,45 (m, 3H), 1,35 (s, 9H). EM (m/z) 377,3 (M+H⁺).

Preparación 22

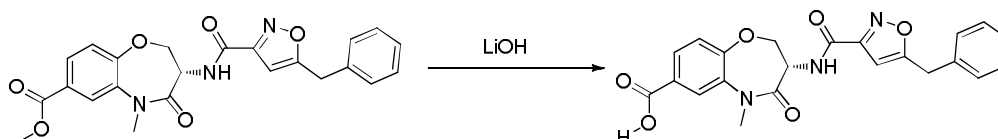
- 15 Clorhidrato de (S)-3-amino-5-metil-7-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4] oxazepin-4(5H)-ona



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

Preparación 23

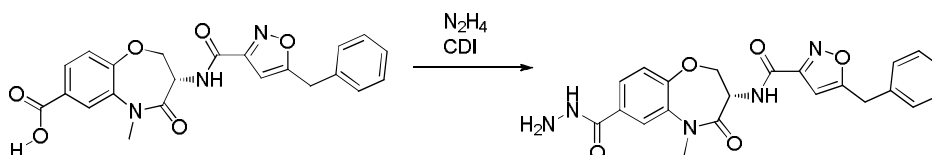
Ácido (S)-3-(5-bencilisoxazol-3-carboxamido)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-carboxílico



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

Preparación 24

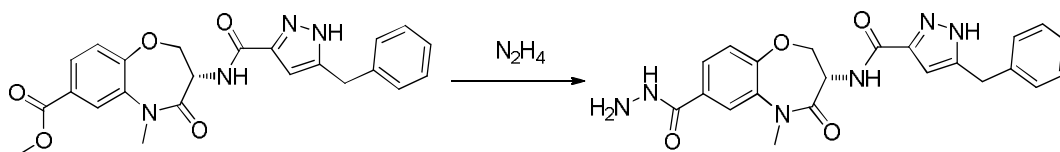
- 35 (S)-5-Bencil-N-(7-(hidrazinocarbonil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida



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

Preparación 25

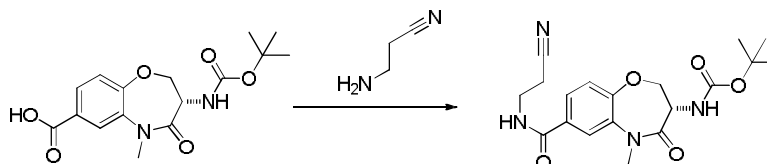
(S)-5-Bencil-N-(7-(hidrazinocarbonil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida



15 A una disolución de 3-(5-bencil-1H-pirazol-3-carboxamido)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-carboxilato de (S)-metilo (191,0 mg, 0,440 mmoles) en MeOH (5,0 ml) se añadió hidracina monohidratada (0,058 ml, 1,199 mmoles) como una disolución en MeOH (1,0 ml). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante la noche, luego se diluyó con EtOAc y se repartió con agua. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, luego se concentró a vacío. El residuo se purificó por FCC (MeOH-DCM: 0-7,0 %) dando el producto deseado (119,0 mg, 62,3 %). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 13,22 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,18 - 7,34 (m, 6H), 6,37 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 4,84 (dt, J = 11,6, 7,8 Hz, 1H), 4,48 - 4,62 (m, 3H), 4,36 - 4,47 (m, 1H), 3,99 (s, 2H). EM (m/z) 435,2 (M+H⁺).

Preparación 26

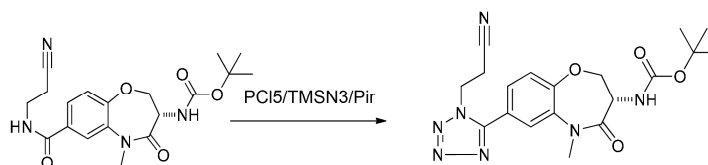
(7-((2-Cianoetil)carbamoil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo



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

35 Preparación 27

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

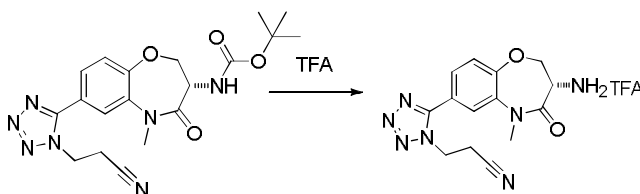


40 A una disolución de (7-((2-cianoetil)carbamoil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (188,0 mg, 0,484 mmoles) y piridina (0,243 ml, 3,00 mmoles) en DCM (2,0 ml) se añadió pentacloruro de fósforo (161 mg, 0,774 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3,0 h. La mezcla

de reacción se enfrió a *ta*, luego se añadió TMSN₃ (0,257 ml, 1,936 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. A las 20 h se añadieron 5,0 eq de TMS-N₃ seguido de 3,0 eq de piridina. La mezcla de reacción se calentó en un baño de aceite a 45 °C durante ~ 4 h. La mezcla de reacción se extinguió inicialmente cuidadosamente con algunas gotas de NaHCO₃ ac. sat., luego después de 5 min se añadió NaHCO₃ en exceso y la mezcla se agitó durante 15 min. La fase orgánica se separó y se lavó con 10 % de ácido cítrico ac. y salmuera. La disolución orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por FCC (EtOAc-Hex: 50 -70 %) dando el producto deseado (152,0 mg, 72 %). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 7,87 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,73 - 4,87 (m, 2H), 4,35 - 4,54 (m, 3H), 3,24 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 1,36 (s, 9H). EM (m/z) 414,3 (M+H⁺).

10 Preparación 28

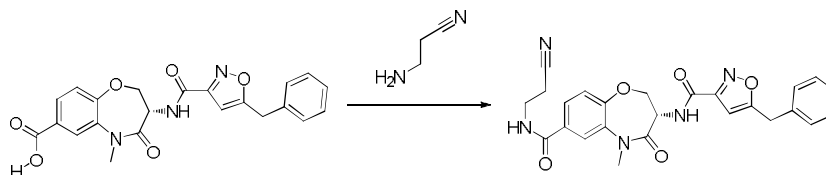
Sal de ácido trifluoroacético de (S)-3-(5-(3-amino-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-il)-1H-tetrazol-1-il)propanonitrilo



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

Preparación 29

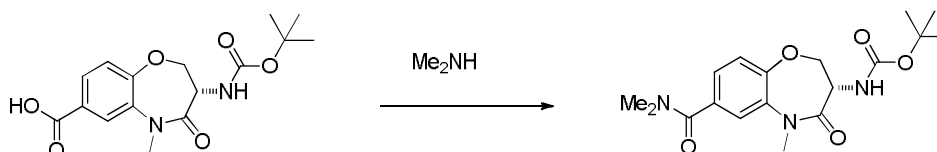
20 (S)-3-(5-Bencilisoxazol-3-carboxamido)-N-(2-cianoetil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-carboxamida



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

Preparación 30

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

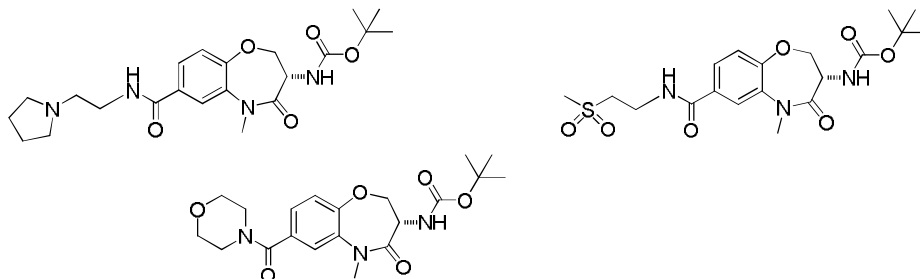


35 A una disolución de ácido (S)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-carboxílico (100,0 mg, 0,297 mmoles), DMSO (2,0 ml) se añadió DIEA (0,109 ml, 0,624 mmoles), luego HATU (113 mg, 0,297 mmoles). Después de 5 min se añadieron dimetilamina (0,156 ml, 0,312 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a *ta*. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, luego se lavó con NH₄Cl ac. sat., agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío, El residuo se purificó por FCC [EtOAc-Hex: 15-50 %] dando el producto deseado (44,0 mg, 40,7 %). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 7,53 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,27 - 7,31 (m,

40

1H), 7,21 - 7,25 (m, 1H), 7,18 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,27 - 4,44 (m, 3H), 3,29 (s, 3H), 2,99 (s a, 6H), 1,35 (s, 9H). EM (m/z) 364,0 (M+H⁺).

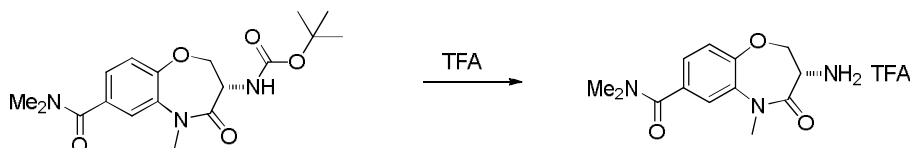
Los siguientes productos intermedios usados para la preparación de los compuestos de ejemplo del título se sintetizaron usando procedimientos análogos a los descritos anteriormente.



5

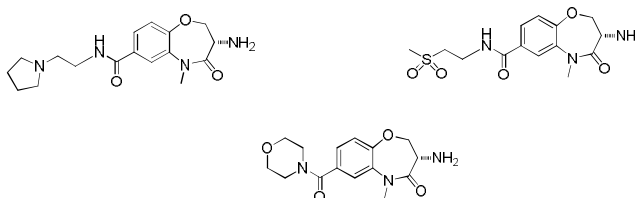
Preparación 31

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



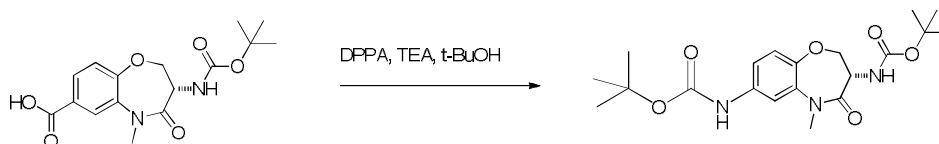
10 A una suspensión de (5-metil-7-(morfolina-4-carbonil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo (46,0 mg, 0,113 mmoles) en DCM (1,5 ml) se añadió TFA (0,175 ml, 2,269 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a ta y se encontró que estaba completa por EM/CL. La mezcla de reacción se concentró a vacío, luego se destiló azeotrópicamente dos veces con tolueno. El residuo se usó sin más purificación y se usó directamente en la siguiente etapa. EM (m/z) 264,0 (M+H⁺).

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



Preparación 32

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

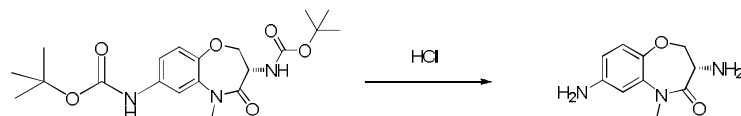


20 Una mezcla de ácido (S)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-carboxílico (78,0 mg, 0,232 mmoles), difenilfosforilazida (DPPA) (0,070 ml, 0,325 mmoles), TEA (0,091 ml, 0,649 mmoles) y tBuOH (0,439 ml, 4,59 mmoles) en tolueno se calentó primero a 70 °C durante 30 min, luego a 100 °C durante la noche. Después de 20 min se observó algún producto deseado; la mezcla de reacción se dejó durante la noche y pareció completarse. El disolvente se eliminó a vacío, luego el residuo se purificó por FCC [E/H 25 %] (No se necesitó procesamiento y la muestra se purificó bien por columna); RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 9,47 (s a, 1H), 7,54 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 8,5, 1,9 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,30 - 4,39 (m, 1H), 4,20 - 4,26 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 1,48 (s, 9H), 1,35 (s, 9H). EM (m/z) 408,3 (M+H⁺).

25

Preparación 33

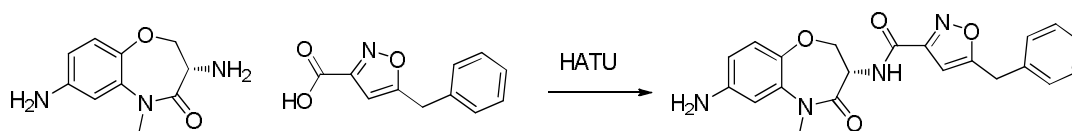
(S)-3,7-Diamino-5-metil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]oxazepin-4(5H)-ona



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

Preparación 34

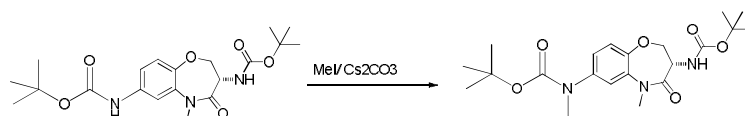
- 10 (S)-N-(7-Amino-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-bencilisoxazol-3-carboxamida



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

Preparación 35

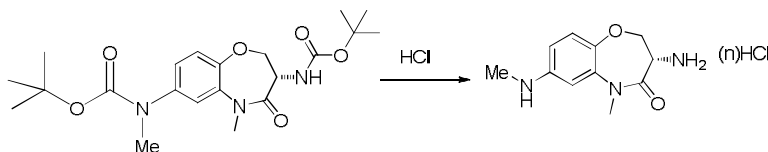
(3-((*terc*-Butoxicarbonil)amino)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-il)(metil)carbamato de (S)-*terc*-butilo



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

Preparación 36

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

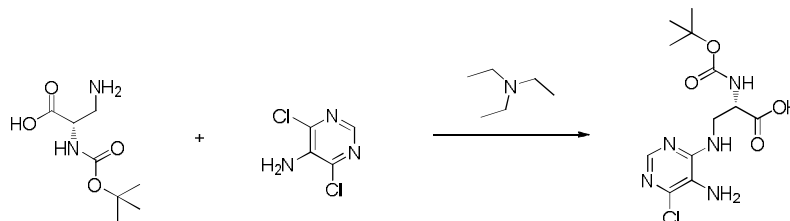


- 35 A una mezcla de (3-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-il)(metil)carbamato de (S)-*terc*-butilo de la etapa previa (86,0 mg, 0,204 mmoles) en DCM (3,0 ml) se añadió HCl (1,020 ml, 4,08 mmoles) como una disolución 4 M de HCl en 1,4-dioxano. La mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche, luego se añadieron 0,5 ml adicionales de HCl 4 M en 1,4-dioxano y la agitación continuó 1 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío, luego se destiló azeotrópicamente con tolueno dando sólido residual que

tenía el producto deseado que se usó directamente en la siguiente etapa. EM (m/z) 222,1 (M+H⁺).

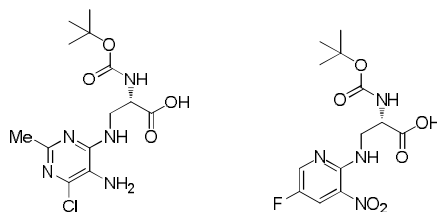
Preparación 37

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



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

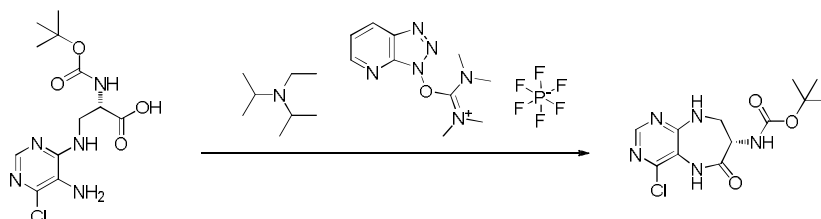
Los siguientes productos intermedios usados para la preparación de los compuestos de ejemplo del título se sintetizaron usando un procedimiento análogo a los descritos anteriormente usando 4,6-dicloro-2-metilpirimidin-5-amina y 2-cloro-5-fluoro-3-nitropiridina en DMSO como disolvente a 70 °C.



20

Preparación 38

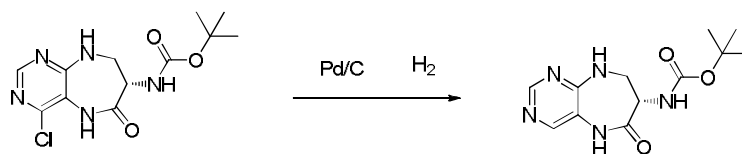
(4-Cloro-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirrido[4,5-b][1,4]diazepin-7-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo



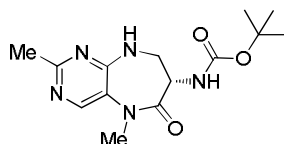
- 25 A una disolución de ácido (S)-3-((5-amino-6-cloropirimidin-4-il)amino)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propanoico (300 mg, 0,904 mmoles) y HATU (378 mg, 0,995 mmoles) en DMSO (4,0 ml) se añadió DIEA (0,237 ml, 1,356 mmoles) a ta. Después de 5 h a ta se añadieron otros 378 mg de HATU y 0,24 ml de DIEA. Después de agitar durante la noche a ta se añadió agua, luego se extrajo con EtOAc (x3). La disolución orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO₄. Después de la filtración y evaporación a vacío, el material en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Biotage, cartucho de 25 g, 10 % al 60 % de EtOAc en hexano) dando (4-cloro-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4,5-b][1,4]diazepin-7-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo (125 mg, 0,394 mmoles, rendimiento del 43,6 %) como un sólido incoloro. EM (m/z) 314,2 (M+H⁺). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 9,49 (s, 1H), 8,14 - 8,22 (m, 1H), 8,07 (s, 1H), 6,95 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 4,23 - 4,34 (m, 1H), 3,41 - 3,51 (m, 2H), 1,39 (s, 9H).
- 30

Preparación 39

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

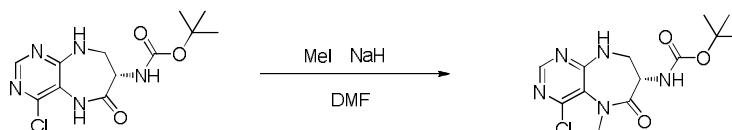


- 5 A una suspensión de (4-cloro-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-7-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo (300 mg, 0,956 mmoles) en EtOH (5 ml), EtOAc (5,00 ml) y MeOH (7,5 ml) se añadió Pd/C (153 mg, 0,143 mmoles) a ta. La mezcla de reacción se agitó bajo globo de H₂ durante 3 h.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

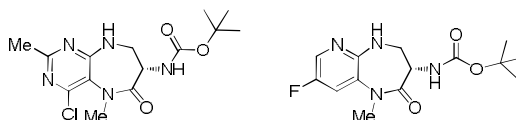


Preparación 40

- 15 (4-Cloro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-7-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo

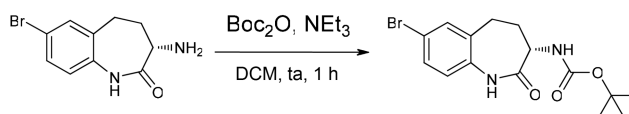


- 20 A una disolución de (4-cloro-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-7-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo (0,7 g, 2,231 mmoles) en DMF (10 ml) se añadió NaH (0,094 g, 2,343 mmoles) a ta. Después de 30 min a ta se añadió yodometano (0,146 ml, 2,343 mmoles) y se agitó durante 1 h 20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



Preparación 41

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

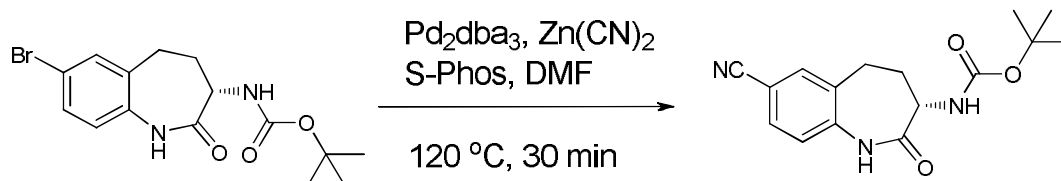


- 30 A una mezcla de (S)-3-amino-7-bromo-4,5-dihidro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-ona (800 mg, 3,14 mmoles) en DCM (20 ml) se añadió NEt₃ (0,656 ml, 4,70 mmoles) y BOC₂O (0,764 ml, 3,29 mmoles). La mezcla se agitó a ta durante 1 h, y luego se diluyó con H₂O (20 ml). La fase orgánica se separó y se concentró. El residuo resultante se purificó por Isco Combiflash (20 %-80 % de EtOAc/hexano; columna RediSep de 40 g). Las fracciones recogidas que contenían el producto se combinaron y se concentraron dando el producto deseado como un sólido blanco (900 mg, rendimiento del 81 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm 9,21 (s, 1H), 7,32 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H),
- 35

6,83 (d, J = 8,3 Hz, 4H), 5,68 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,17 - 4,31 (m, 1H), 2,76 - 2,95 (m, 1H), 2,52 - 2,68 (m, 2H), 1,94 - 2,01 (m, 1H), 1,39 (s, 9H); EM (m/z): 355 (M+H⁺).

Preparación 42

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



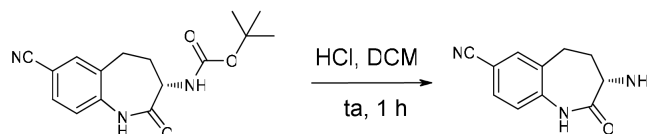
Se mezclaron (7-bromo-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)carbamato de *tert*-butilo (200 mg, 0,563 mmoles), cianuro de cinc (99 mg, 0,845 mmoles), Pd₂dba₃ (258 mg, 0,282 mmoles) y S-Phos (277 mg, 0,676 mmoles) en un vial de microondas de 5 ml. El vial se lavó 3 veces con N₂ y luego se añadieron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

10

15

Preparación 43

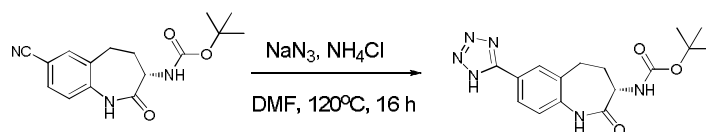
3-Amino-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-carbonitrilo



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

Preparación 44

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

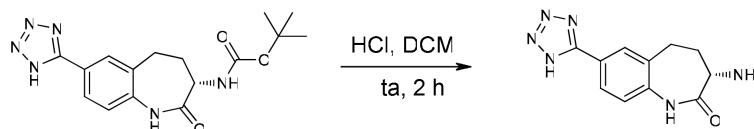


Se disolvió (7-ciano-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo (100 mg, 0,332 mmoles) en DMF (2 ml), y luego se añadieron azida de sodio (64,9 mg, 0,999 mmoles) y cloruro de amonio (53,8 mg, 1,006 mmoles). La mezcla se mantuvo a 120 °C durante 16 h. La mezcla se filtró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

30

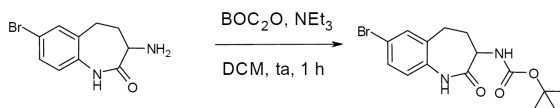
Preparación 45

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



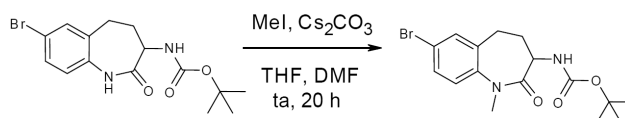
Se disolvió (2-oxo-7-(1H-tetrazol-5-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo (114 mg, 0,332 mmoles) en DCM (2 ml) y luego se añadió HCl (4 N en dioxano, 0,83 ml). La mezcla se mantuvo a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró dando un sólido blanquecino. EM (m/z): 245 (M+H⁺).

Preparación 46

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

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

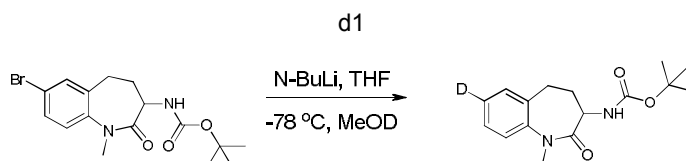
Preparación 47

15 (7-Bromo-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)carbamato de *tert*-butilo

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

Preparación 48

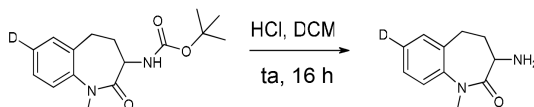
25 (1-Metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-3-il)carbamato-d1 de 1,1-dimetiletilo



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

35 Preparación 49

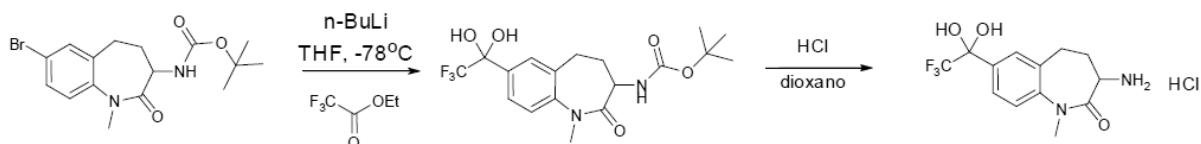
3-Amino-1-metil-1,3,4,5-tetrahidro-2H-1-benzazepin-2-ona-d1



Se disolvió (1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-3-il)carbamato-d1 de 1,1-dimetiletilo (64 mg) en 2 ml de DCM, y luego se añadieron gota a gota 0,54 ml de HCl (4 N en dioxano). La mezcla de reacción se mantuvo a ta durante 4 h. La mezcla se concentró luego y el material en bruto se llevó a la siguiente etapa sin más purificación (35 mg, rendimiento del 84 %). EM (m/z): 192 (M+H⁺).

5 Preparación 50

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

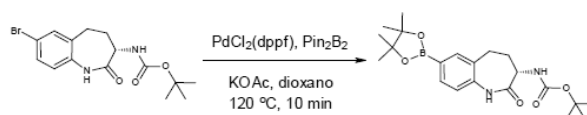


Se disolvió (7-bromo-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)carbamato de *terc*-butilo (100 mg, 0,271 mmoles) en 50 ml de THF y luego se enfrió a -78 °C. Se añadió gota a gota *N*-butil-litio (2,5 M en hexano, 0,271 ml, 0,677 mmoles) a -78 °C. Esta mezcla se mantuvo a -78 °C durante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

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

Preparación 51

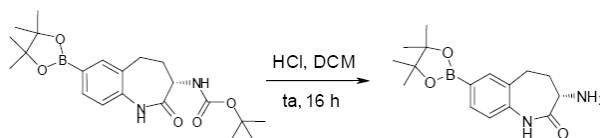
(2-Oxo-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo



Se mezclaron (7-bromo-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (200 mg, 0,563 mmoles), bis(pinacolato)diboro (157 mg, 0,619 mmoles), aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (46,0 mg, 0,056 mmoles) y acetato de potasio (182 mg, 1,858 mmoles) en 1,4-dioxano (2 ml). La mezcla de reacción se puso en un Emrys Optimizer (150W, absorción normal, 120 °C, 10 min). La mezcla de reacción se repartió luego entre H₂O y DCM. La fase orgánica se lavó por salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró dando un residuo marrón. Este residuo se purificó por Isco CombiFlash (10 %-80 % de EtOAc/hexano; columna RediSep de 40 g). Las fracciones recogidas que contenían el producto se combinaron y se concentraron dando el producto deseado como un sólido blanco (82 mg, rendimiento del 36 %). EM (m/z): 402 (M+H⁺).

Preparación 52

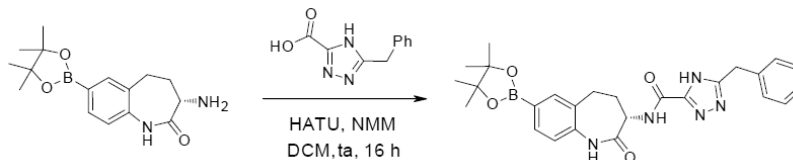
(*S*)-3-Amino-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4,5-dihidro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-ona



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

Preparación 53

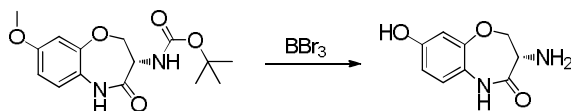
(S)-5-Bencil-N-(2-oxo-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida



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

Preparación 54

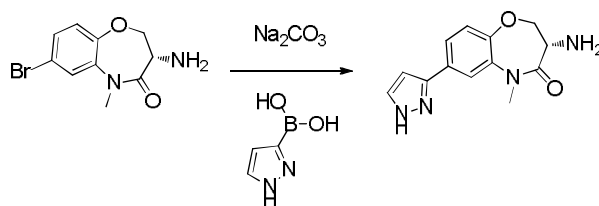
(S)-3-Amino-8-hidroxi-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]oxazepin-4(5H)-ona



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

Preparación 55

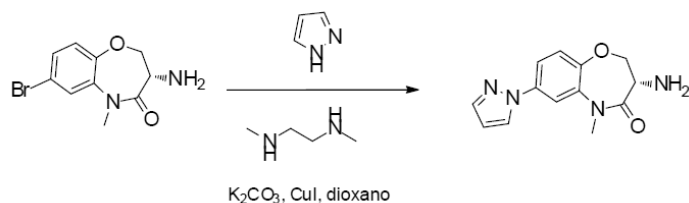
- 25 (S)-3-Amino-5-metil-7-(1H-pirazol-3-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]oxazepin-4(5H)-ona



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

Preparación 56

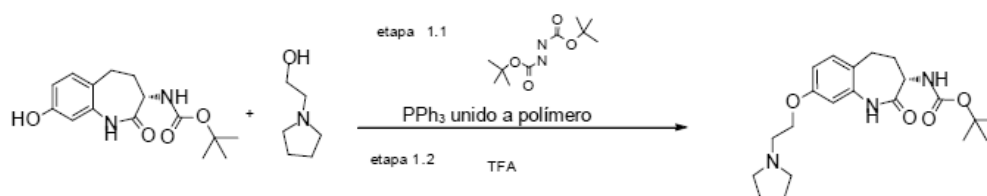
(S)-3-Amino-5-metil-7-(1H-pirazol-1-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]oxazepin-4(5H)-ona



Se añadieron (S)-3-amino-7-bromo-5-metil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]oxazepin-4(5H)-ona (100 mg, 0,369 mmoles), 1H-pirazol (50,2 mg, 0,738 mmoles) y carbonato de potasio (153 mg, 1,107 mmoles) a 1,4-dioxano (2,0 ml) y mezcla se desgasificó durante 10 minutos bajo nitrógeno. Entonces se añadieron yoduro de cobre (I) (35,1 mg, 0,184 mmoles) y N1,N2-dimetiletano-1,2-diamina (0,020 ml, 0,184 mmoles) y la mezcla se calentó a 100 °C durante 3 días. Se enfrió a ta, se diluyó con agua y 10 % de MeOH/DCM y se separaron las fases. Los extractos orgánicos se concentraron y se purificaron por Biotage (columna de sílice de 12 g; 0,5-3 % de MeOH/DCM (más NH₄OH), 15 min; 3-4,5 %, 3 min; 4,5 % 5 min) dando 18 mg de sólido marrón claro con un rendimiento del 19 %. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 8,54 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 8,7, 2,7 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,54 - 6,59 (m, 1H), 4,29 (dd, J = 9,9, 7,6 Hz, 1H), 4,02 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 3,68 (s a, 1H), 3,36 (s, 3H), 1,75 (s a, 2H); EM (m/z) 259,1 (M+H⁺).

Preparación 57

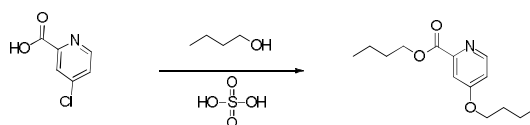
(2-Oxo-8-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo



PPh₃ unido a polímero (3 mmol/g de carga, 2,5 eq, 330 mg), (8-hidroxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (130 mg, 0,400 mmoles) y 2-(pirrolidin-1-il)etanol (0,094 ml, 0,800 mmoles) se combinaron en THF (4 ml). A continuación se añadió azodicarboxilato de di-*terc*-butilo (184 mg, 0,800 mmoles) y la mezcla se agitó a ta durante 3 días. Se añadieron 0,5 eq más de los siguientes reactivos: PPh₃ unido a polímero, azodicarboxilato de di-*terc*-butilo y 2-(pirrolidin-1-il)etanol y se agitó durante otras 24 horas. La reacción se filtró a través de un pequeño tapón de Celite, aclarando con 10 % de MeOH/DCM. El filtrado se concentró, se repartió entre DCM y NaOH 6 N y las fases se separaron. El bruto se concentró y se purificó por Biotage (columna de sílice de 4 g; 1-5 % de MeOH/DCM (más NH₄OH), 15 min) dando 74 mg de espuma blanca con un rendimiento del 46 %. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 9,64 (s, 1H), 7,15 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 8,3, 2,5 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 3,96 - 4,10 (m, 2H), 3,88 (dt, J = 11,9, 8,3 Hz, 1H), 2,77 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,54 - 2,62 (m, 2H), 2,53 (m, 1H), 2,09 - 2,22 (m, 2H), 1,95 - 2,07 (m, 2H), 1,62 - 1,71 (m, 5H), 1,34 (s, 9H); EM (m/z) 390,3 (M+H⁺).

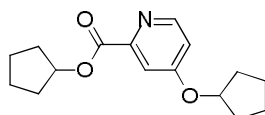
Preparación 58

4-Butoxipicolinato de butilo



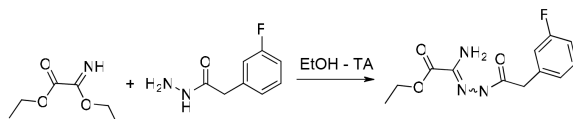
A una mezcla de ácido 4-cloropicolínico (1 g, 6,35 mmoles) y butan-1-ol (5,80 ml, 63,5 mmoles) se añadió ácido sulfúrico (0,101 ml, 1,904 mmoles) y se calentó a 80 °C durante 2 días. Después de enfriarse a ta, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se neutralizó con disolución 1 N de NaOH a pH 5-6, luego se extrajo con EtOAc (x3). Después del secado sobre MgSO₄, filtración y evaporación a vacío, el residuo se purificó por Biotage (cartucho de 50 g, 0 % al 40 % de EtOAc en hexano) dando 4-butoxipicolinato de butilo (765 mg, 3,04 mmoles, rendimiento del 48,0 %). EM (m/z) 252,1 (M+H⁺). RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,55 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,95 (dd, J = 5,7, 2,7 Hz, 1H), 4,42 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 4,09 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 1,77 - 1,87 (m, 4H), 1,43-1,57 (m, 4H), 0,97-1,03 (m, 6H).

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



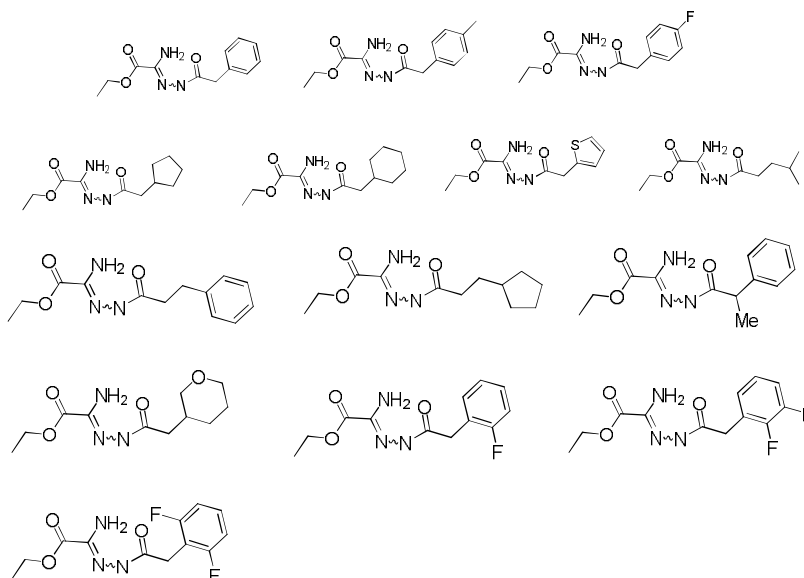
Preparación 59

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



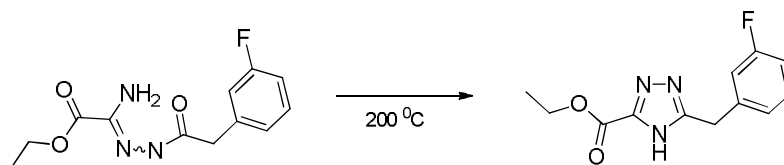
- 5 Se agitó 2-(3-fluorofenil)acetohidrazida (2,90 g, 17,22 mmoles) y 2-etoxi-2-iminoacetato de etilo (2,5 g, 17,22 mmoles) en etanol (30 ml) bajo nitrógeno a ta durante la noche, la suspensión resultante se filtró. El sólido blanco se lavó con EtOH y se secó a vacío dando el compuesto del título 2-amino-2-(2-(2-(3-fluorofenil)acetil)hidrazono)acetato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

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



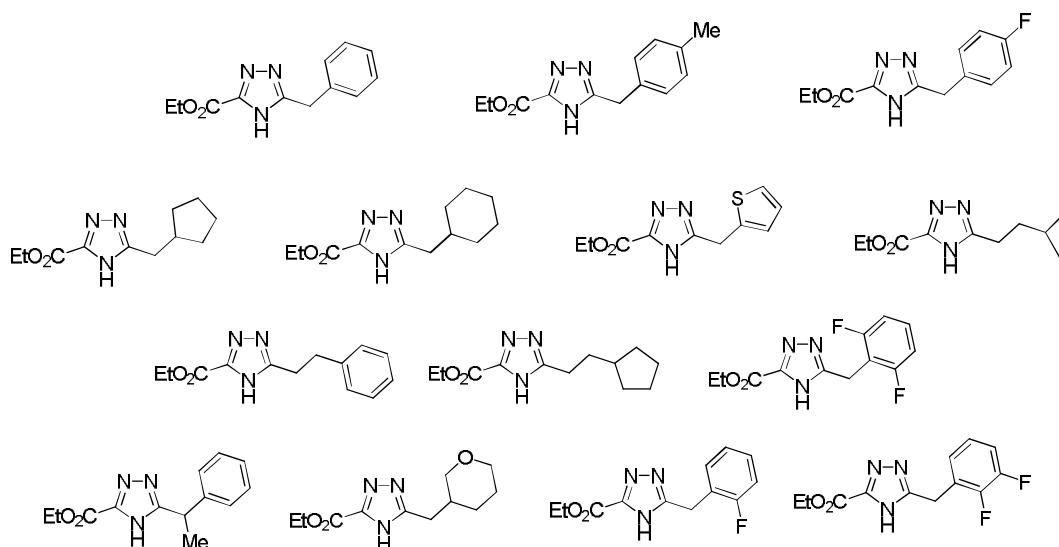
Preparación 60

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



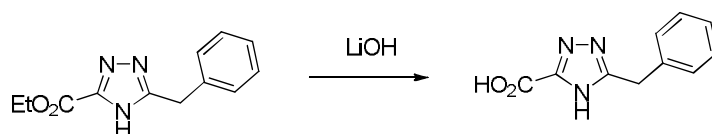
- 15 Se dispuso 2-amino-2-(2-(2-(3-fluorofenil)acetil)hidrazono)acetato de etilo (3 g, 11,23 mmoles) en un matraz en un baño de aceite precalentado a 200 °C durante 15 minutos. El fundido se dejó enfriar, el sólido resultante se recogió en MeOH (20 ml) y luego el disolvente se evaporó. El sólido resultante blanco se suspendió en éter (30 ml), se agitó durante 10 minutos, se separó por filtración, se lavó con éter (40 ml) y se secó a vacío dando el compuesto del título 5-(3-fluorobencil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de etilo (1,2 g, 4,81 mmoles, rendimiento del 42,9 %), que se usó sin más purificación. EM (m/z) 250 (M+H⁺).

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



Preparación 61

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

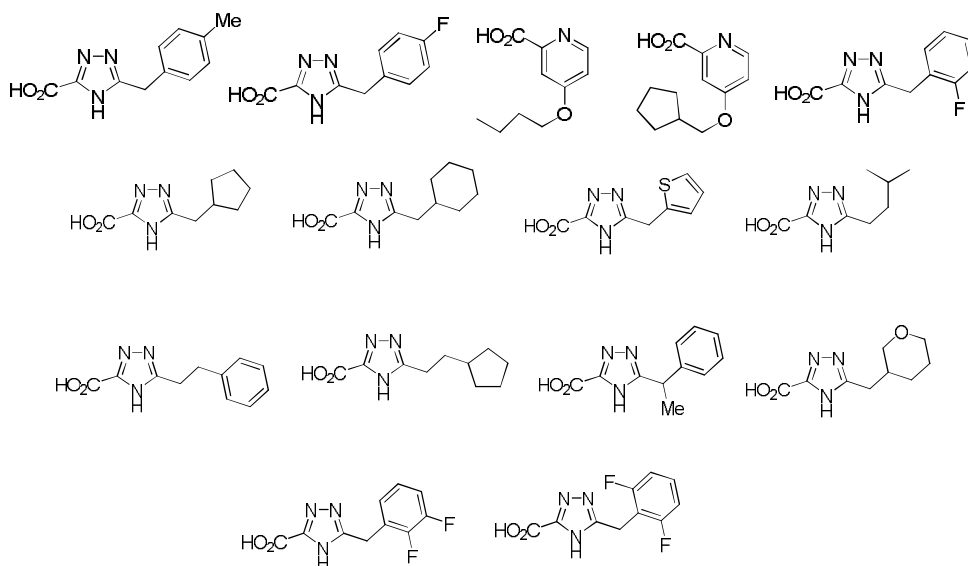


5

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

10

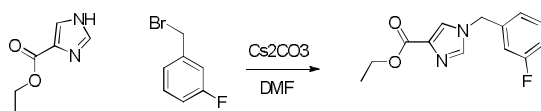
Los siguientes productos intermedios usados para la preparación de los compuestos de ejemplo del título se sintetizaron usando procedimientos análogos a los descritos anteriormente.



15

Preparación 62

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



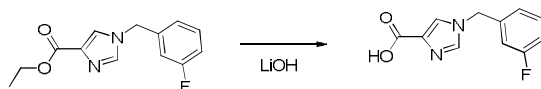
A una disolución de 1H-imidazol-4-carboxilato de etilo (1 g, 7,14 mmoles), Cs₂CO₃ (2,56 g, 7,85 mmoles) y en *N,N*-dimetilformamida (DMF) (5 ml) se 1-(bromometil)-3-fluorobenceno (1,349 g, 7,14 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 5 h. La CL-EM mostró que la reacción se había completado con producto. Se añadieron 150 ml de EtOAc y se extrajo con agua, salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Se evaporaron todos los disolventes proporcionando el producto en bruto como 1-(3-fluorobencil)-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo (1,7 g, 6,85 mmoles, rendimiento del 96 %). EM (m/z) 250 (M+H⁺).

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



Preparación 63

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



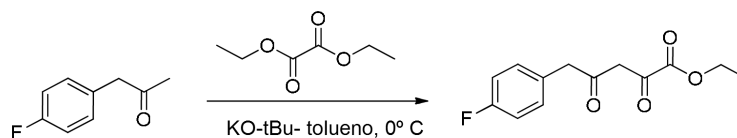
Se añadió hidróxido de litio recientemente preparado (34,2 ml, 68,5 mmoles) a una disolución a temperatura ambiente con agitación de 1-(3-fluorobencil)-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo (1,7 g, 6,85 mmoles) en THF (25 ml) bajo N₂. La reacción se agitó luego a ta durante la noche y la CL-EM mostró que se había completado. La reacción se concentró y luego se disolvió en H₂O (10 ml). Se añadió gota a gota HCl 2 N hasta que el pH=3. El sólido blanco que precipitó en la reacción se separó por filtración y se lavó con H₂O fría. El sólido se secó a vacío durante la noche para obtener el producto del título, ácido 1-(3-fluorobencil)-1H-imidazol-4-carboxílico (1,2 g, 79,5 %). EM (m/z) 221 (M+H⁺).

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



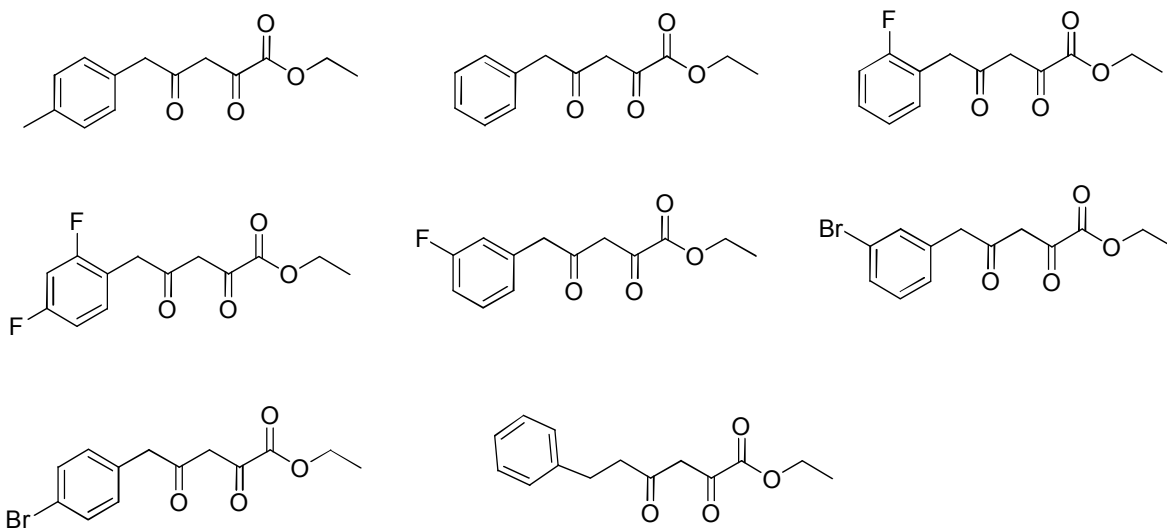
Preparación 64

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



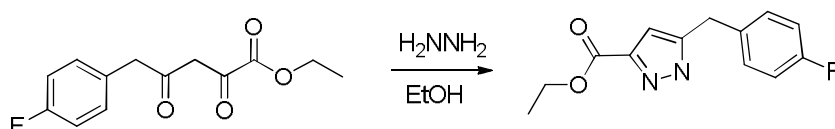
A una disolución de 1-(4-fluorofenil)propan-2-ona (25 g, 164 mmoles), oxalato de dietilo (28,8 g, 197 mmoles) en tolueno (300 ml) con agitación bajo nitrógeno a 0 °C se añadió *tert*-butóxido de potasio (23,97 g, 214 mmoles) en tolueno (300 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas más y luego a ta durante la noche. La CL-EM indicó que la reacción se había completado. Se eliminó todo el tolueno y el residuo se disolvió en agua y se neutralizó a pH =6 y se extrajo dos veces con EtOAc. La fase orgánica se combinó y se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Se eliminaron todos los disolventes proporcionando el compuesto del título que se usó sin más purificación (32 g, 77 %). EM (m/z) 253 (M+H⁺).

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



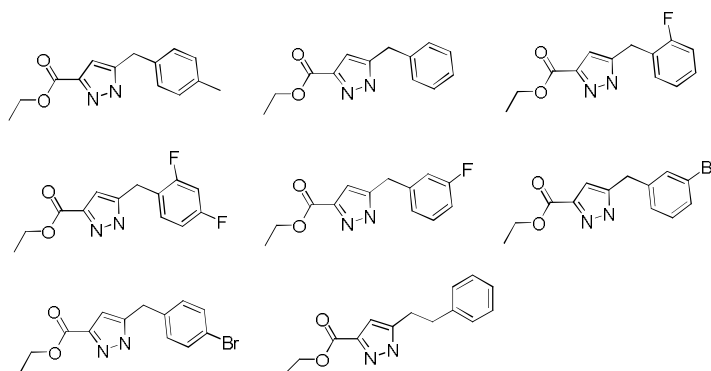
Preparación 65

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



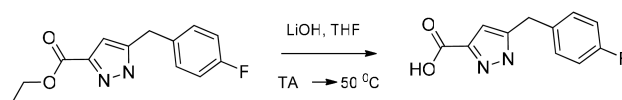
- 5 Se añadió hidracina (1,095 ml, 34,9 mmoles) a una disolución a temperatura ambiente con agitación de 5-(4-fluorofenil)-2,4-dioxopentanoato de etilo (8 g, 31,7 mmoles) en etanol (100 ml) bajo N₂. La reacción se calentó luego a reflujo (baño de aceite de 95 °C) hasta que se juzgó que se había completado por HPLC (3 h). La reacción se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice (carga de sólido, Isco, 0-45 % de EtOAc en hexano). Solo se combinaron las fracciones puras y se concentraron para obtener producto como 5-(4-fluorobencil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (4 g, 16,11 mmoles, rendimiento del 50,8 %). EM (m/z) 249 (M+H⁺).
- 10

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



15 Preparación 66

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

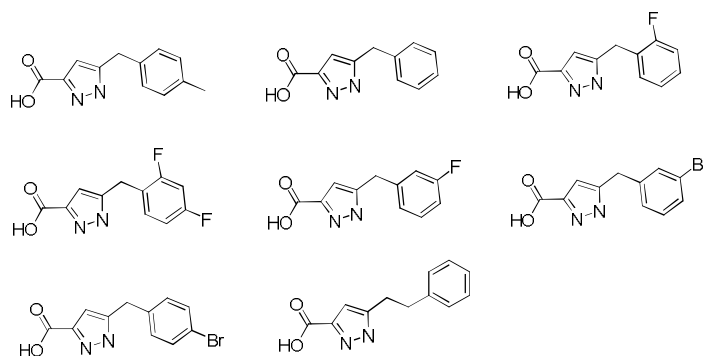


- 20 Se añadió disolución acuosa de LiOH 2 M recientemente preparada (64,5 ml, 129 mmoles) a una disolución a temperatura ambiente con agitación de 5-(4-fluorobencil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (4 g, 16,11 mmoles) en THF (65 ml) bajo N₂. La reacción se agitó luego a ta durante 12 horas y la CL-EM mostró que se había completado

el 70 %. Se calentó a 50 °C durante 2 h y la reacción se completó. La reacción se concentró y luego se disolvió en 20 ml de H₂O. A una disolución acuosa con agitación se añadió gota a gota HCl 2 N hasta que el pH=4. El sólido blanco que precipitó en la reacción se separó por filtración y se lavó con H₂O fría. El sólido se secó a vacío durante la noche (a 40 °C) obteniéndose el producto del título como ácido 5-(4-fluorobencil)-1H-pirazol-3-carboxílico (3 g, 85 %). EM (m/z) 221 (M+H⁺). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 12,59 - 13,70 (m, 1H), 7,01 - 7,41 (m, 4H), 6,46 (s, 1H), 3,95 (s, 2H).

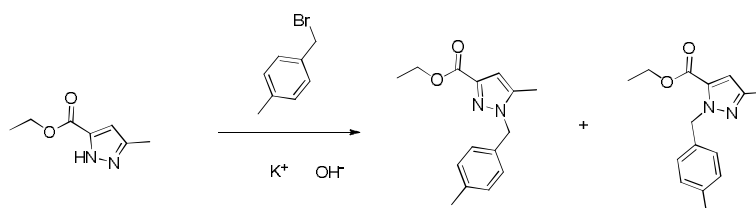
5

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



10 Preparación 67

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



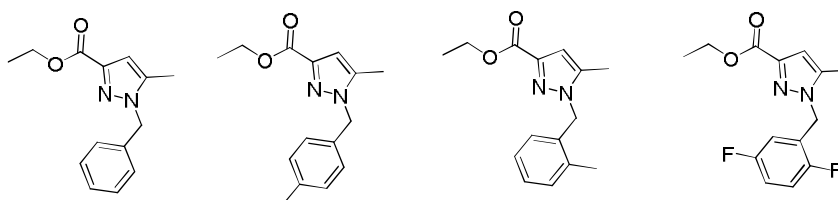
A una disolución de 3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (607 mg, 3,94 mmoles) en THF (20 ml) se añadió KOH (221 mg, 3,94 mmoles). Después de agitar durante 1 h a ta, la mezcla de reacción se convirtió en la suspensión, luego se añadió 1-(bromometil)-4-metilbenceno (729 mg, 3,94 mmoles) y se calentó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

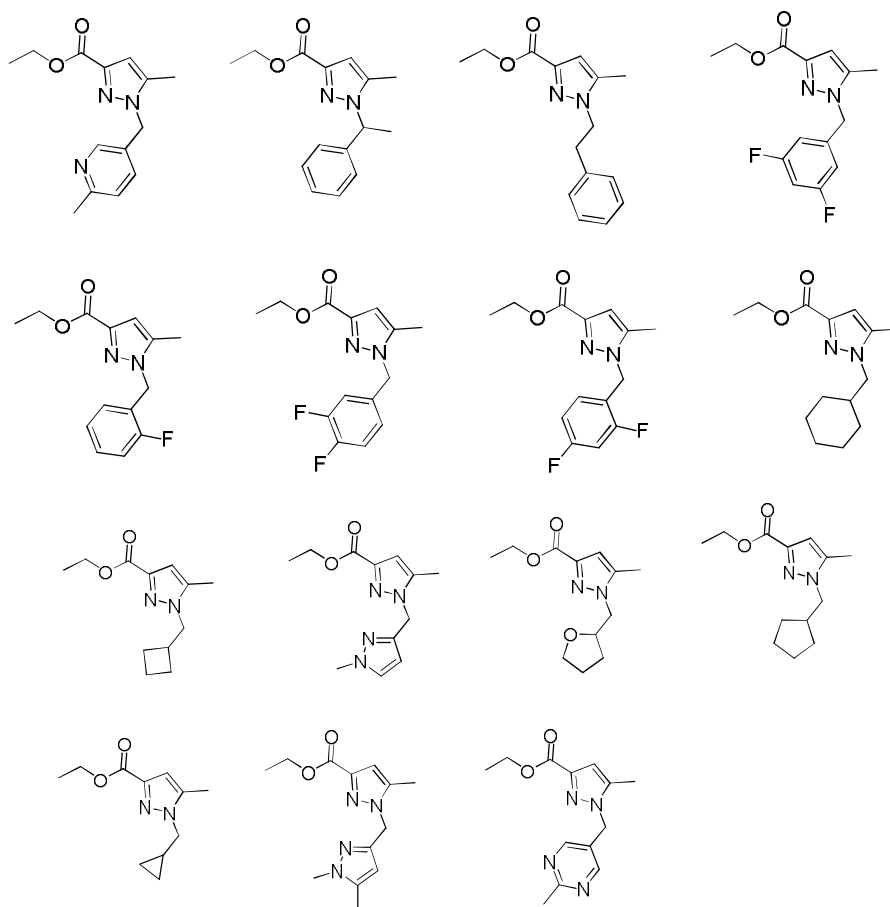
15

20

25

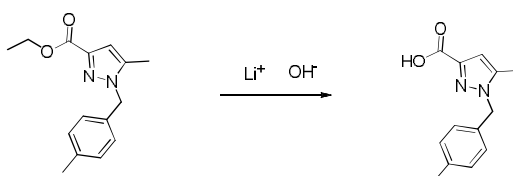
Los siguientes productos intermedios usados para la preparación de los compuestos de ejemplo del título se sintetizaron usando procedimientos análogos a los descritos anteriormente.





Preparación 68

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

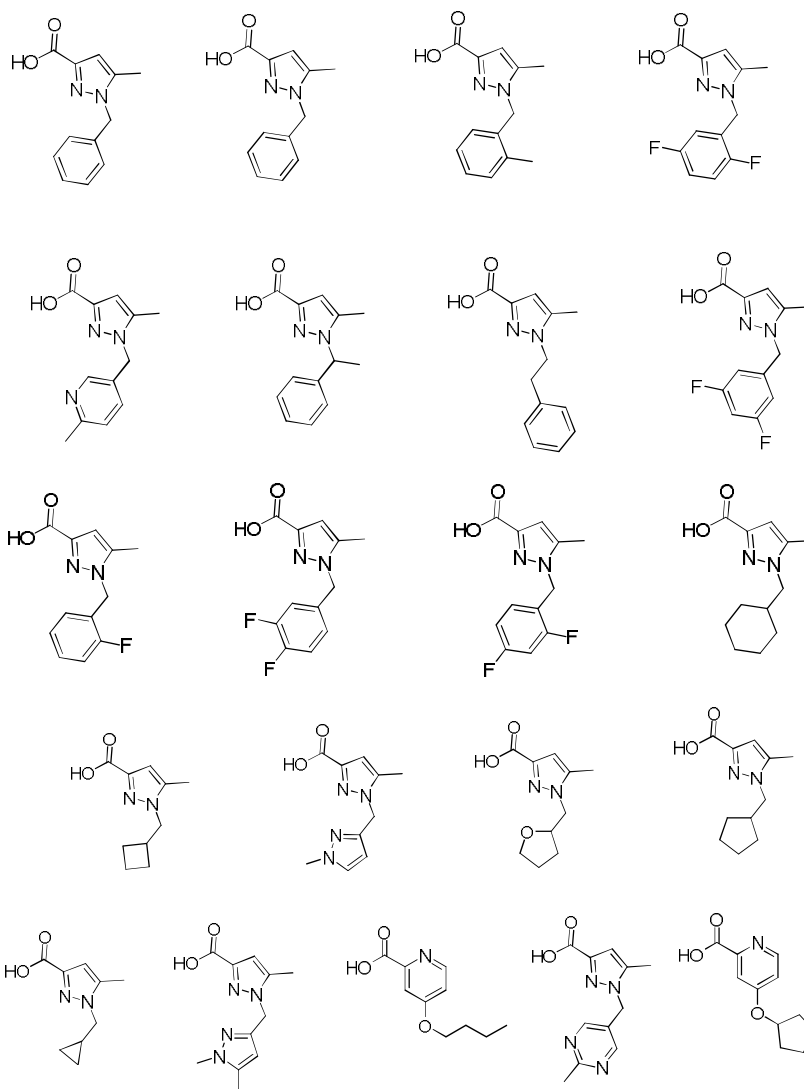


5

10

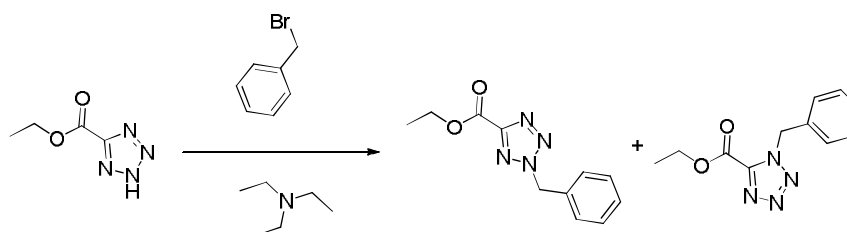
A una disolución de 5-metil-1-(4-metilbencil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (830 mg, 3,21 mmoles) en THF (3,0 ml) y agua (3,0 ml) se añadió hidróxido de litio, H₂O (539 mg, 12,85 mmoles) a ta. Después de agitar durante la noche a ta, la mezcla de reacción se concentró a vacío. La disolución acuosa se diluyó con agua (5 ml) y se acidificó con HCl 1 N (aproximadamente 5,1 ml) a pH 3-4. El sólido resultante blanco se recogió y se secó bajo una estufa de vacío dando ácido 5-metil-1-(4-metilbencil)-1H-pirazol-3-carboxílico (670 mg, 2,88 mmoles, rendimiento del 90 %) como sólidos blancos. EM (m/z) 231,1 (M+H⁺). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 12,58 (s a, 1H), 7,16 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,03 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 6,51 (s, 1H), 5,32 (s, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,22 (s, 3H).

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



Preparación 69

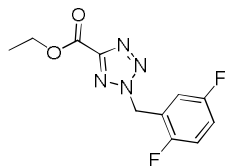
5 2-Bencil-2H-tetrazol-5-carboxilato de etilo



- A una disolución de sal de sodio de 2H-tetrazol-5-carboxilato de etilo (800 mg, 4,85 mmoles) en DMF (8 ml) se añadió (bromometil)benceno (1,151 ml, 9,69 mmoles) a ta. Después de agitar durante 48 h a ta se añadió Et₃N (1,013 ml, 7,27 mmoles) a la mezcla de reacción, luego se agitó durante la noche. Después de añadir agua, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. La disolución orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄. Después de la filtración y concentración, el residuo se sometió a Biotage (cartucho de gel de sílice de 50 g; eluyente: 5 % al 15 % de EtOAc, luego se mantuvo 15 % de EtOAc/Hex) dando 2-bencil-2H-tetrazol-5-carboxilato de etilo (342 mg, 1,473 mmoles, rendimiento del 30,4 %, sin optimizar) como producto principal: EM (m/z) 233,1 (M+H⁺); RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 7,36 - 7,46 (m, 5H), 6,05 (s, 2H), 4,40 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,33 (t, 3H). El regioisómero 1-bencil-1H-tetrazol-5-carboxilato de etilo (87 mg, 0,375 mmoles, rendimiento del 7,73 %) se obtuvo como un producto secundario: RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 7,29 - 7,43 (m, 5H), 5,92 (s, 2H), 4,44 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,33 (t, 3H) (Nota: también se obtuvo algo de la mezcla de ambos productos).

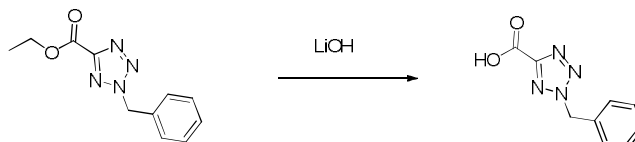
El siguiente producto intermedio usado para la preparación de los compuestos de ejemplo del título se sintetizó

usando procedimientos análogos a los descritos anteriormente.



Preparación 70

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



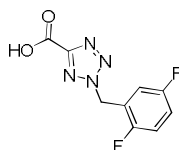
5

A una disolución de 2-bencil-2H-tetrazol-5-carboxilato de etilo (338 mg, 1,455 mmoles) en THF (3 ml) y agua (3,00 ml) se añadió LiOH (183 mg, 4,37 mmoles). Después de agitar durante 1 h a ta, la mezcla de reacción se concentró a vacío y la disolución acuosa residual se acidificó con HCl 1 N (aproximadamente pH ~2-3). Precipitó una pequeña cantidad de sólidos blancos. Después de recoger los sólidos, la disolución acuosa se dispuso en una campana y se permitió la lenta evaporación del agua. Se obtuvo otro sólido blanco (esta etapa se siguió dos más veces. Nota: todavía se detectó algo de producto en agua). El sólido combinado se secó en una estufa de vacío a 50 °C dando ácido 2-bencil-2H-tetrazol-5-carboxílico (167,4 mg, 0,820 mmoles, rendimiento del 56,3 %) como sólidos blancos. EM (m/z) 205,0 (M+H⁺). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 14,30 (s a, 1H), 7,33 - 7,49 (m, 5H), 6,03 (s, 2H).

10

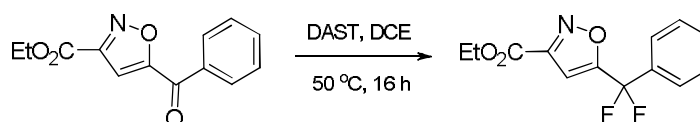
Los siguientes productos intermedios usados para la preparación de los compuestos de ejemplo del título se sintetizaron usando procedimientos análogos a los descritos anteriormente.

15



Preparación 71

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

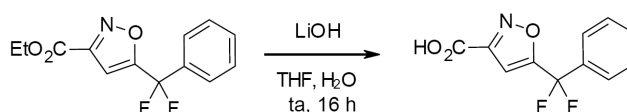


Se disolvió 5-benzoylisoxazol-3-carboxilato de etilo (630 mg, 2,57 mmoles) en 2 ml de dicloroetano (DCE), y luego se añadió gota a gota una disolución de DAST (0,944 ml, 7,71 mmoles) en 2 ml de DCE a 0 °C. La mezcla de reacción se mantuvo a 50 °C durante 16 h, y luego se concentró la mezcla. El residuo marrón resultante se purificó por Isco Combiflash (10 %-30 % de EtOAc/hexano; columna Isco RediSep de 80 g). Las fracciones recogidas que contenían el producto se combinaron y se concentraron dando el producto deseado como un aceite amarillo (207 mg, rendimiento del 31 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm 7,56 - 7,64 (m, 2H), 7,45 - 7,56 (m, 3H), 6,87 (s, 1H), 4,45 (q, J = 7,2 Hz, 4H), 1,41 (t, J = 7,1 Hz, 3H); EM (m/z): 268 (M+H⁺).

25

Preparación 72

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

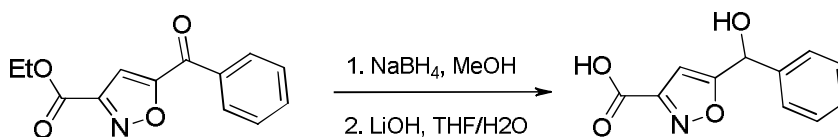


Se disolvió 5-(difluoro(fenil)metil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (207 mg, 0,775 mmoles) en 2 ml de THF, y luego se añadió hidróxido de litio monohidratado (48,8 mg, 1,162 mmoles). La mezcla de reacción se mantuvo a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se neutralizó añadiendo una disolución de HCl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

30

Preparación 73

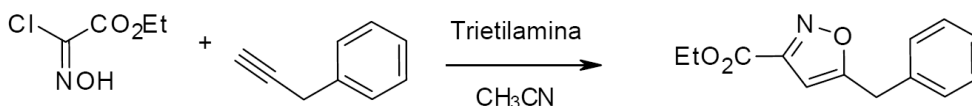
Ácido 5-(hidroxi(fenil)metil)isoxazol-3-carboxílico



5 Se disolvió 5-benzoylisoxazol-3-carboxilato de etilo (400 mg, 1,631 mmoles) en 5 ml de MeOH, y luego se añadió NaBH₄ (93 mg, 2,447 mmoles) a 0 °C. La mezcla de reacción se mantuvo a ta durante 16 h. La mezcla se concentró, y luego se repartió entre NaHCO₃ (ac) sat. y DCM. La fase orgánica se concentró y se disolvió en 1 ml de THF. Se añadió una disolución acuosa de LiOH (1,2 ml, 50 mg/ml de disolución) a esta disolución de THF. La mezcla se mantuvo a ta durante 16 h. Se añadió una disolución de HCl (0,8 ml, 4 N en dioxano) a la mezcla. La fase orgánica se separó y se concentró dando un aceite amarillo (190 mg, rendimiento del 53 %). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm 7,26 - 7,54 (m, 6H), 6,50 (s, 2H), 5,91 (s, 1H); EM (m/z): 220 (M+H⁺).

Preparación 74

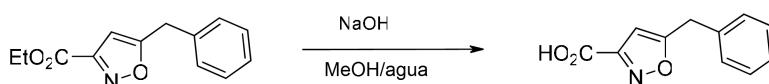
5-Bencilisoxazol-3-carboxilato de etilo



15 Se dispensó una disolución de 2-cloro-2-(hidroxiimino)acetato de etilo (39,1 g, 258 mmoles) a una disolución de prop-2-in-1-ilbenceno (10 g, 86 mmoles) y trietilamina (29,4 ml, 430 mmoles) en CH₃CN (300 ml). Después de reposar durante la noche a 80 °C, el disolvente se eliminó a vacío. El bruto se disolvió en EtOAc (200 ml) y se lavó con disolución saturada de bicarbonato sódico (50 ml), agua (50 ml) y salmuera saturada (50 ml). La fase orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a vacío dando 5-bencilisoxazol-3-carboxilato de etilo (6 g, 25,9 mmoles, rendimiento del 30 %) como un sólido amarillo. Se usó directamente en la siguiente etapa sin más purificación. EM (m/z): 232 (M+H⁺).

Preparación 75

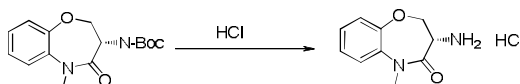
Ácido 5-bencilisoxazol-3-carboxílico



25 Se dispensó una disolución de 5-bencilisoxazol-3-carboxilato de etilo (6 g, 25,9 mmoles) en una disolución de hidróxido sódico (2,1 ml, 78 mmoles) en metanol (100 ml) y agua (10 ml). Después de reposar durante 2 h a 20 °C, el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se acidificó con HCl diluido (20 ml) y luego se extrajo con EtOAc (50 ml). La fase orgánica se lavó con agua (20 ml) y salmuera saturada (20 ml), y se secó sobre sulfato de sodio. La evaporación a vacío dio ácido 5-bencilisoxazol-3-carboxílico (3,2 g, 15,31 mmoles, rendimiento del 59,0 %) como un sólido amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm 14,0 (s a, 1H), 7,2 - 7,4 (m, 5H), 6,6 (s, 1H), 4,2 (s, 2H); EM (m/z): 204 (M+H⁺).

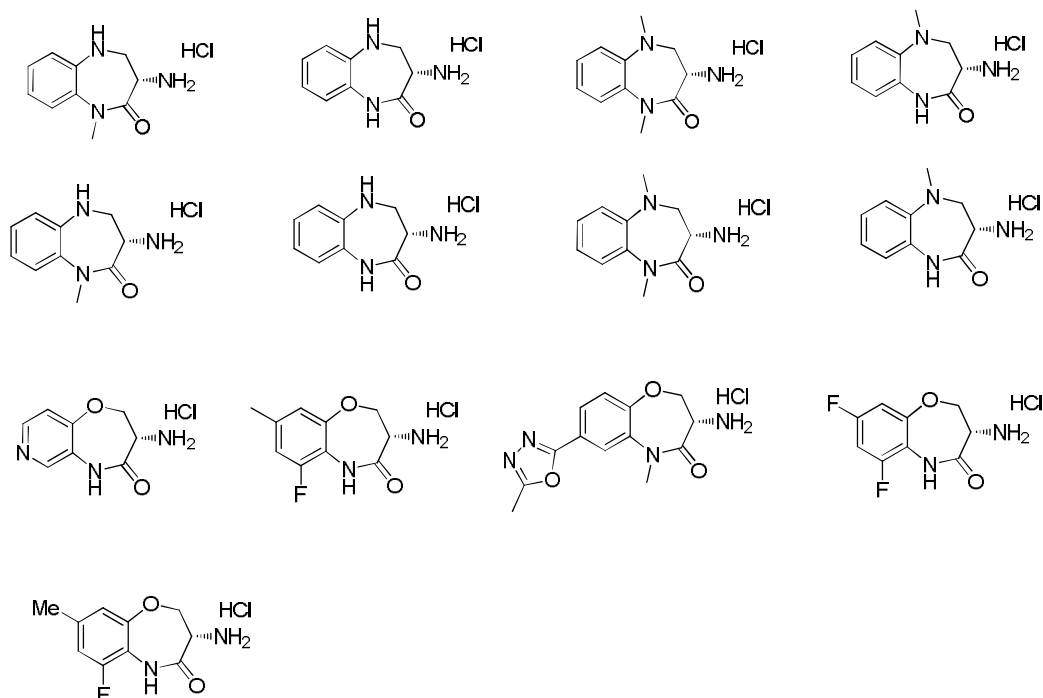
Preparación 76

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



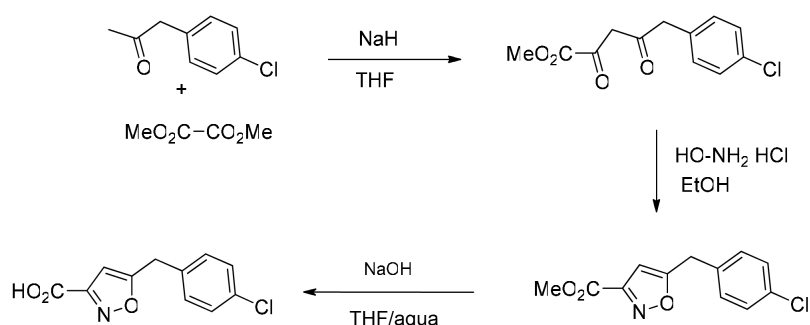
35 A una disolución de (5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo (28 g, 96 mmoles) en DCM (300 ml) se añadió HCl 4 M (71,8 ml, 287 mmoles) y la reacción se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante 3 h. Los disolventes se evaporaron a sequedad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

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



Preparación 77

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



5

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

10

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

15

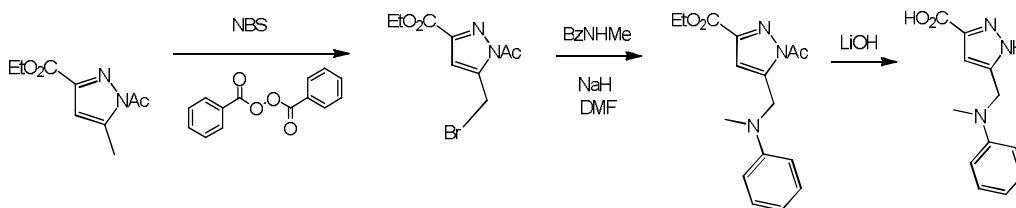
A una disolución de 5-(4-clorobencil)isoxazol-3-carboxilato de metilo (100 mg, 0,397 mmoles) en THF (5 ml) en un baño de hielo se añadió una disolución de NaOH (15,89 mg, 0,397 mmoles) en agua (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo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

20

25

Preparación 78

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



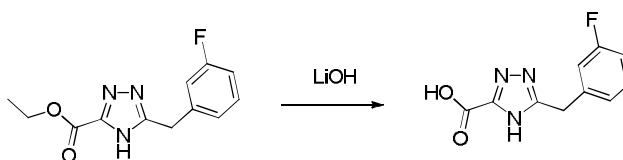
5 A una mezcla de 1-acetil-5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (2 g, 10,19 mmoles) y NBS (1,996 g, 11,21 mmoles) en CCl_4 (20 ml) se añadió peroxianhidrido benzoico (0,123 g, 0,51 mmoles) a temperatura ambiente, seguido de reflujo durante 5 horas. La CL-EM mostró producto, quedando algo de material de partida. Se eliminó todo el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida por carga de sólido (eluyendo 0-30 % de acetato de etilo en hexano) proporcionando el producto. Las fracciones se combinaron y se eliminaron todos los disolventes proporcionando el producto en bruto como 1-acetil-5-(bromometil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (1,6 g, 5,82 mmoles, rendimiento del 57,1 %) EM (m/z) 232 /234 (M + H⁺, - Acetilo)

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

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

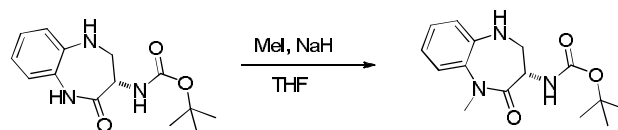
Preparación 79

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



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

Preparación 80

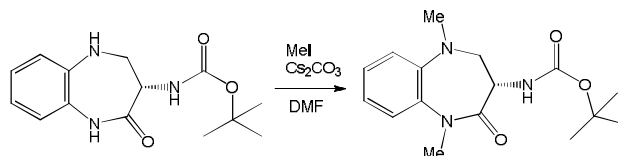
(1-Metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo

35 A una suspensión de NaH (72,1 mg, 1,803 mmoles) en THF (25 ml) con agitación bajo nitrógeno a temperatura ambiente se añadió gota a gota una disolución de (2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (500 mg, 1,803 mmoles) en THF (10 ml) durante 5 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se añadió gota a gota yodometano (0,114 ml, 1,821 mmoles) durante 2 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 36 horas. La reacción se inactivó con agua (40

ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 75 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anh. y se concentró, proporcionando el producto en bruto (700 mg). Éste se purificó en columna de gel de sílice usando 25-50 % de EtOAc en hexano proporcionando (1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo (340 mg, 1,162 mmoles, rendimiento del 64 %) como un sólido blanquecino. EM (m/z) 192,15 ([M-BOC] + H⁺).

5 Preparación 81

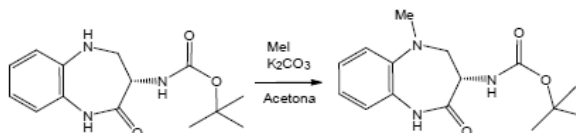
(1,5-Dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)carbamato de(S)-*tert*-butilo



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

Preparación 82

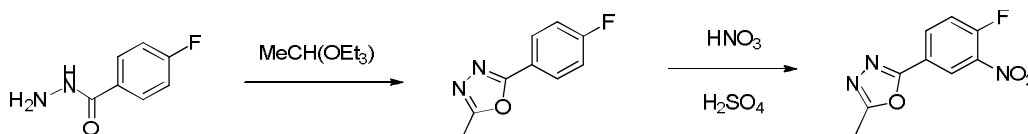
15 (1-Metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo



A una suspensión (2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo (500 mg, 1,803 mmoles) y carbonato de potasio (336 mg, 2,434 mmoles) en acetona (10 ml) se añadió yodometano (1,240 ml, 19,83 mmoles). La mezcla de reacción se cerró y se calentó a 80 °C usando operario de CEM Microwave durante 40 min. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida proporcionando el producto en bruto (600 mg). El bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (100-200 de malla) usando 20-40 % de acetato de etilo en hexano como eluyente proporcionando (1-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo (390 mg, 1,298 mmoles, rendimiento del 72,0 %). CCF: 30 % de EtOAc en hexano; Rf: 0,35. EM (m/z) 290,21 (M+H⁺).

25 Preparación 83

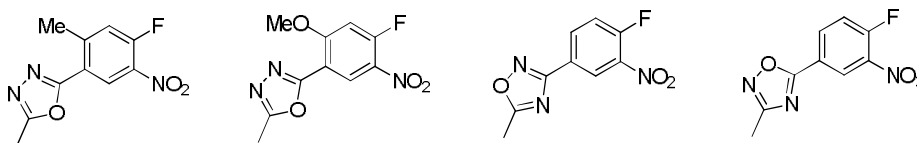
2-(4-Fluoro-3-nitrofenil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol



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

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

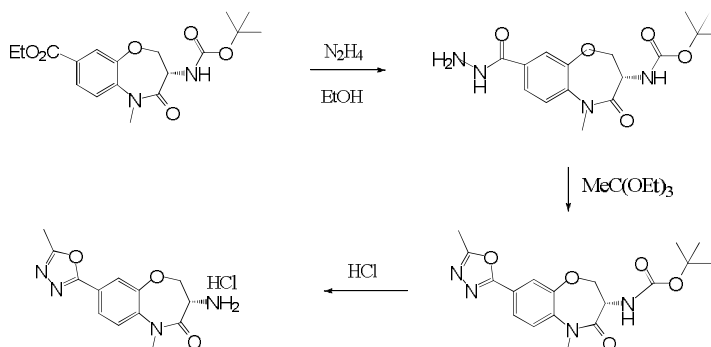
Los siguientes productos intermedios usados para la preparación de los compuestos de ejemplo del título se sintetizaron usando procedimientos análogos a los descritos anteriormente.



Preparación 84

(S)-3-Amino-5-metil-8-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]oxazepin-4(5H)-ona, clorhidrato·cloruro

bis



5

Una mezcla de 3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4] oxazepin-8-carboxilato de (S)-etilo (0,45 g, 1,235 mmoles) e hidracina anhidra (0,465 ml, 14,82 mmoles) en EtOH (5,0 ml) se calentó a reflujo durante la noche. El disolvente se eliminó a vacío, luego el residuo resultante se suspendió en éter etílico, se filtró y se lavó con éter etílico que tenía 5 % de etanol dando (8-(hidrazinocarbonyl)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4] oxazepin-3-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo (253,0 mg, 58,5 %) ; EM (m/z): 351,3 (M+H⁺).

10

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

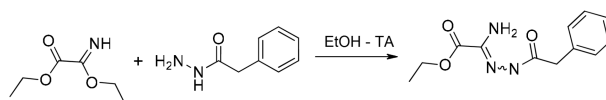
15

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

20

Preparación 85

25 2-Amino-2-(2-(2-fenilacetil)hidrazono)acetato de etilo

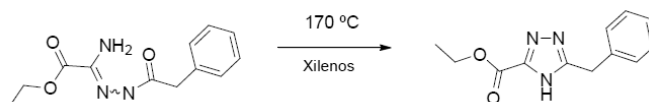


A una disolución de 2-fenilacetohidrazida (20 g, 133 mmoles) en etanol (75 ml) y éter dietílico (250 ml) se añadió 2-etoxi-2-iminoacetato de etilo (20 g, 138 mmoles). Se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Empezó a formarse un precipitado después de 10 minutos. El sólido resultante se separó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

30

Preparación 86

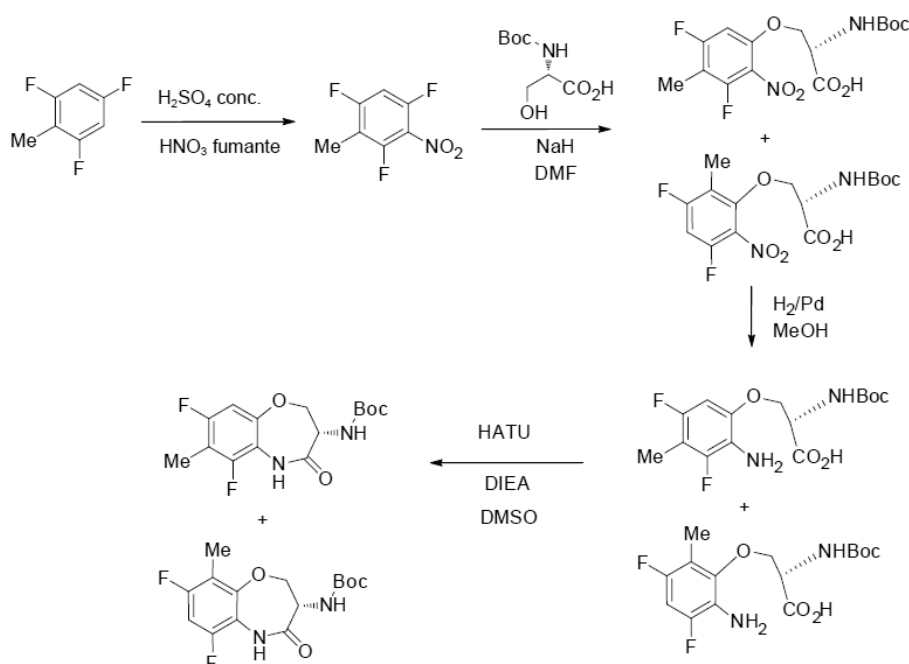
5-Bencil-4H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de etilo



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

Preparación 87

10 (6,8-Difluoro-7-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo



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

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

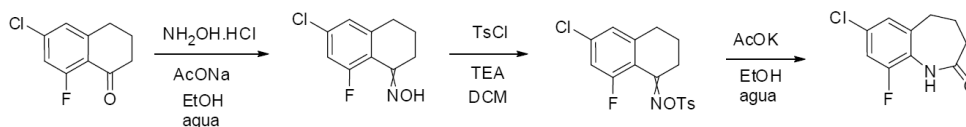
30 A una disolución de compuesto de ácido (S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(3,5-difluoro-2-metil-6-nitrofenoxi)propanoico y ácido (S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(3,5-difluoro-4-metil-2-nitrofenoxi)propanoico (1:1) (12 g, 32 mmoles) en metanol (250 ml) con agitación bajo nitrógeno a temperatura ambiente se añadió en porciones paladio sobre carbono (2,55 g, 2,392 mmoles) durante 5 min. El contenido se agitó bajo hidrógeno a una presión de 60 psi (0,41 MPa) a 25 °C durante 3 h, momento en el que la CCF indicó que el material de partida se había consumido. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite, se lavó con metanol en exceso

(300 ml) y se concentró proporcionando el compuesto de ácido (S)-3-(2-amino-3,5-difluoro-4-metilfenoxi)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propanoico y ácido (S)-3-(2-amino-3,5-difluoro-6-metilfenoxi)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propanoico (mezcla 1:1) en bruto (9 g, recuperación del 92 %). CCF: 10 % de MeOH en DCM; Rf: 0,4. Este compuesto se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

5 A una disolución de compuesto de ácido (S)-3-(2-amino-3,5-difluoro-4-metilfenoxi)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propanoico y ácido (S)-3-(2-amino-3,5-difluoro-6-metilfenoxi)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propanoico (1:1) (9 g, 26,0 mmoles) y DIEA (6,81 ml, 39,0 mmoles) en DMSO (90 ml) con agitación bajo nitrógeno a 20 °C se añadió HATU (9,88 g, 26,0 mmoles) en porciones durante 5 min. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 20 h, momento en el que la CCF indicó que el material de partida se había consumido. La reacción se inactivó con agua (500 ml), se extrajo con EtOAc (300 ml) y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anh., se filtró y se concentró dando el producto en bruto. Éste se purificó por HPLC prep. proporcionando una mezcla regioisomérica de (6,8-difluoro-7-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo y (6,8-difluoro-9-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo (1,98 g, 23 %) como un sólido marrón pálido. El regioisómero deseado se aisló por HPLC quiral (columna: Chiralpak-IC(250*30*5,0μ), fase móvil: n-hexano:IPA (80:20), velocidad de flujo: 30 ml/min) de la mezcla regioisomérica (2,57 g, 7,8 mmoles) proporcionando (6,8-difluoro-7-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo (710 mg, recuperación del 27 %) como un sólido blanquecino. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 9,8 (s, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 4,35 (m, 3H), 3,15 (s, 3H), 1,35 (s, 9H). EM (m/z) 329 (M+H⁺).

20 Preparación 88

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



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

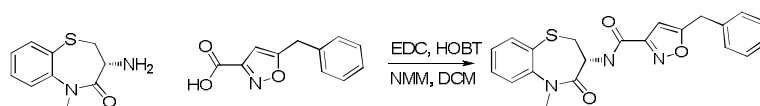
30 A una disolución de oxima de 6-cloro-8-fluoro-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona (3,2 g, 14,98 mmoles) y TEA (6,26 ml, 44,9 mmoles) en DCM (90 ml) con agitación bajo nitrógeno a 5 °C se añadió cloruro de tosilo (8,57 g, 44,9 mmoles) en porciones durante 5 min. La mezcla de reacción se dejó con agitación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

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

Ejemplo de Referencia 1

Procedimiento A

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



A una disolución de ácido 5-bencilisoxazol-3-carboxílico (208 mg, 0,919 mmoles) en DCM (30 ml) se añadió clorhidrato de N1-((etilimino)metilen)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina (129 mg, 0,674 mmoles) y 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol hidratado (103 mg, 0,674 mmoles), luego 4-metilmorfolina (0,202 ml, 1,839 mmoles). Se agitó a ta durante 5 min, luego se añadió clorhidrato de (R)-3-amino-5-metil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]tiazepin-4(5H)-ona (150 mg, 0,613 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 5 h. La CL-EM mostró producto y la reacción se completó. Se eliminó toda la DCM y se añadieron 200 ml de EtOAc y la mezcla se lavó con agua, HCl 0,1 N ac., NaHCO₃ ac. y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida proporcionando producto en bruto. La purificación por ISCO (eluyendo con 0-50 % de EtOAc en hexano) proporcionó el compuesto del título como (R)-5-bencil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida. El residuo se trituró con éter y hexano. El sólido resultante se filtró y se aclaró con hexano y se recogió (200 mg, 83 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8,96 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,67 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 7,59 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 7,44 - 7,19 (m, 6 H), 6,52 (s, 1 H), 4,62 - 4,43 (m, 1 H), 4,21 (s, 2 H), 3,52 (dd, J = 6,8, 11,4 Hz, 1 H), 3,71- 3,44 (m, 1 H), 3,30 (s, 3 H). EM (m/z) 394 (M+H⁺).

15 Ejemplo de Referencia 2

Procedimiento B

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

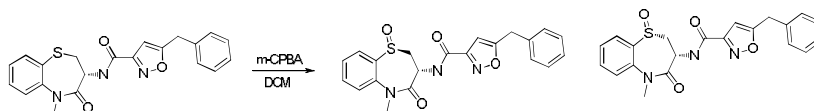


A una disolución de (R)-5-bencil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida (69 mg, 0,175 mmoles) en DCM (15 ml) se añadió ácido 3-clorobenzoperoxoico (101 mg, 0,438 mmoles) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 0 °C y se calentó a ta, luego se agitó durante 12 h a ta. La reacción se inactivó con disolución de NaOH ac. 1 N fría. Después de la extracción con DCM, la disolución orgánica combinada se lavó con disolución ac. al 2,5 % de Na₂S₂O₃ y salmuera. Después del secado sobre MgSO₄, filtración y concentración, el residuo se sometió a la cromatografía en columna (ISCO 40 g, eluyente: 5 % al 50 % de EtOAc/Hex) proporcionando (R)-5-bencil-N-(5-metil-1,1-dioxido-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida (60 mg, 0,141 mmoles, rendimiento del 80 %) como goma. La trituración con DCM y hexano proporcionó el sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9,14 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 8,06 - 7,90 (m, 2 H), 7,81 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,64 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,49 - 7,19 (m, 5 H), 6,52 (s, 1 H), 5,76 (s, 1 H), 4,72 (dt, J = 7,5, 11,2 Hz, 1 H), 4,22(s, 2 H), 4,14 - 3,95 (m, 2 H), 3,29 (s, 3 H). EM (m/z) 426 (M+H⁺).

30 Ejemplos de Referencia 3 y 4

Procedimiento C

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



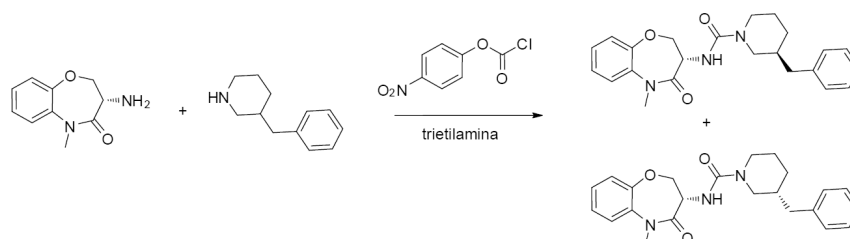
A una disolución de (R)-5-bencil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida (75 mg, 0,191 mmoles) en DCM (15 ml) se añadió ácido 3-clorobenzoperoxoico (54,8 mg, 0,238 mmoles) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 0 °C y se calentó a ta, luego se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

Bencil-N-((1R,3R)-5-metil-1-oxido-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida. EM (m/z) 410 (M+H⁺). RMN ¹H (DMSO-d₆) 8,89 - 9,19 (m, 1H), 7,56 - 7,86 (m, 4H), 7,22 - 7,48 (m, 5H), 6,51 (s, 1H), 4,45 - 4,65 (m, 2H), 4,13 - 4,35 (m, 3H), 3,30 (s, 3H).

Ejemplo de Referencia 5

5 Procedimiento D

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

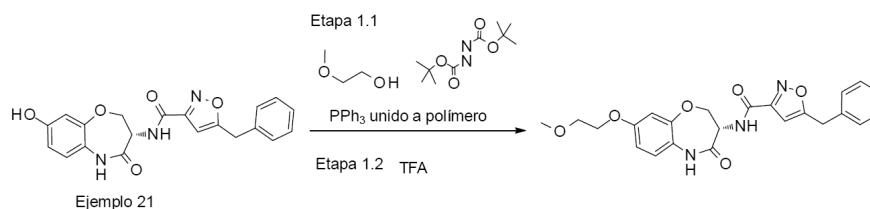


A una suspensión de (S)-3-amino-5-metil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]oxazepin-4(5H)-ona, clorhidrato (100 mg, 0,437 mmoles) y Et₃N (0,152 ml, 1,093 mmoles) en THF (4 ml) se añadió carbonocloridato de 4-nitrofenilo (97 mg, 0,481 mmoles) a 0 °C. Después de 45 min se añadieron 3-bencilpiperidina (0,085 ml, 0,481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

Ejemplo de Referencia 6

Procedimiento E

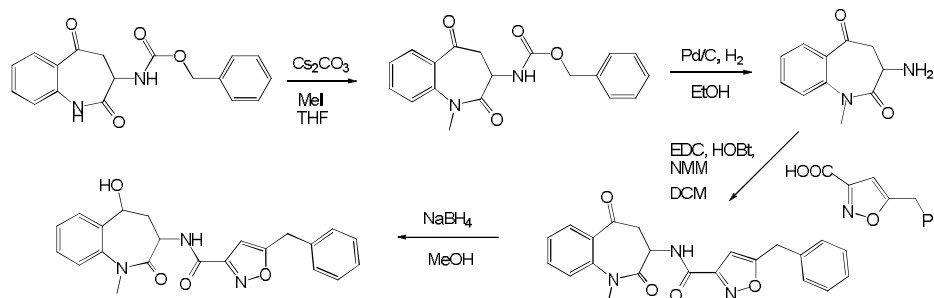
3-Bencil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)piperidina-1-carboxamida



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

Ejemplo de Referencia 7

5-Bencil-N-(1-hidroxi-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida



5 Se disolvió (2,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)carbamato de bencilo (400 mg, 1,233 mmoles) en 10 ml de THF, y luego se añadió Cs₂CO₃ (1,0 g, 3,08 mmoles), seguido de yoduro de metilo (0,116 ml, 1,850 mmoles). La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se filtró luego. El filtrado se concentró, y luego se purificó por Isco Combiflash (15 %-80 % de EtOAc/hexano; columna Isco RediSep de 40 g). Las fracciones que contienen el producto se combinaron y se concentraron dando (1-metil-2,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)carbamato de bencilo como un aceite amarillo (290 mg, rendimiento del 70 %).
 10 RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm 7,53 - 7,72 (m, 2H), 7,26 - 7,44 (m, 6H), 7,21 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,14 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 5,02 - 5,18 (m, 2H), 4,95 (ddd, J = 12,6, 6,6, 4,0 Hz, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,33 (dd, 1H), 2,94 (dd, J = 19,3, 12,8 Hz, 1H); EM (m/z): 339 (M+H⁺).

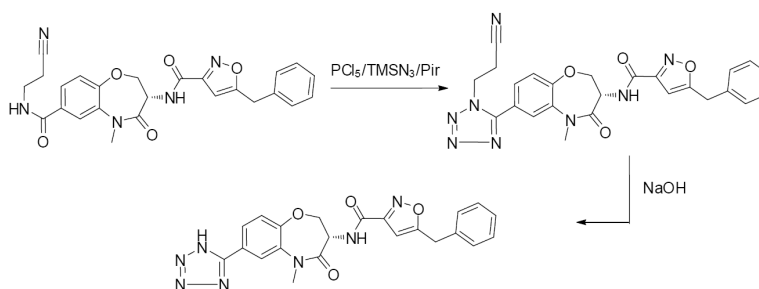
15 Se disolvió (1-metil-2,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)carbamato de bencilo (290 mg, 0,857 mmoles) en etanol (20 ml). Se añadió paladio sobre carbono (10 % en peso de carga, 91 mg, 0,857 mmoles). La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 3 h bajo un globo de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró dando un aceite amarillo, que luego se convirtió en sólido blanco tras reposar bajo alto vacío durante 16 h dando 3-amino-1-metil-3,4-dihidro-1H-benzo[b]azepin-2,5-diona (158 mg, rendimiento del 90 %). RMN ¹H (MeOH-d₄) δ ppm 7,60 - 7,88 (m, 2H), 7,23 - 7,59 (m, 2H), 4,50 - 4,72 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,11 - 3,38 (m, 1H), 2,08 - 2,31 (m, 1H); EM (m/z): 205 (M+H⁺).

20 Se disolvió ácido 5-bencilisoxazol-3-carboxílico (29,8 mg, 0,147 mmoles) en DCM (2 ml) y luego se añadieron N-hidroxibenzotriazol (24,75 mg, 0,162 mmoles) y EDC (31,0 mg, 0,162 mmoles). La mezcla se mantuvo a temperatura ambiente durante 10 min. Luego se añadieron N-metilmorfolina (0,057 ml, 0,514 mmoles) y 3-amino-5-metil-2,3-dihidro-1H-benzo[b]azepin-1,4(5H)-diona (30 mg, 0,147 mmoles). La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se concentró luego y el residuo se purificó por Isco Combiflash (10 %-50 % de EtOAc/hexano; columna Isco RediSep de 24 g). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron dando 5-bencil-N-(5-metil-1,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida como un aceite transparente, que se convirtió en un sólido blanco tras reposar bajo alto vacío durante 16 h (42 mg, rendimiento del 73 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,00 (dd, J=19,33, 12,76 Hz, 1 H) 3,39 - 3,48 (m, 4 H) 4,13 (s, 2 H) 5,26 (ddd, J=12,76, 6,44, 3,79 Hz, 1 H) 6,35 (s, 1 H) 7,19 - 7,43 (m, 7 H) 7,55 - 7,72 (m, 2 H) 7,99 (d, J=6,57 Hz, 1 H); EM (m/z): 390 (M+H⁺).

35 Se disolvió 5-bencil-N-(5-metil-1,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida (20 mg, 0,051 mmoles) en 2 ml de MeOH, y luego se añadió NaBH₄ (2,91 mg, 0,077 mmoles) a ta. La mezcla se mantuvo a ta durante 16 h. La mezcla se concentró luego y se repartió entre NaHCO₃ (ac) sat. y DCM. La fase orgánica se concentró y el residuo se purificó por Isco Combiflash (1 %-10 % de MeOH/CH₂Cl₂, 10 % de NEt₃ en MeOH; columna RediSep de 4 g). Las fracciones recogidas que contenían el producto se combinaron y se concentraron dando 5-bencil-N-(1-hidroxi-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida como un aceite transparente (14 mg, rendimiento del 70 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,34 (d, J=4,55 Hz, 1 H) 2,44 (ddd, J=12,13, 10,86, 7,58 Hz, 1 H) 2,67 (td, J=11,68, 8,21 Hz, 1 H) 3,43 (s, 3 H) 4,12 (s, 2 H) 4,51 (dt, J=10,48, 7,89 Hz, 1 H) 5,06 (t, J=3,66 Hz, 1 H) 6,32 (s, 1 H) 7,13 - 7,45 (m, 8 H) 7,67 (dd, J=6,69, 2,15 Hz, 1 H) 7,81 (d, J=7,07 Hz, 1 H); EM (m/z): 392 (M+H⁺).

Ejemplo de Referencia 8

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

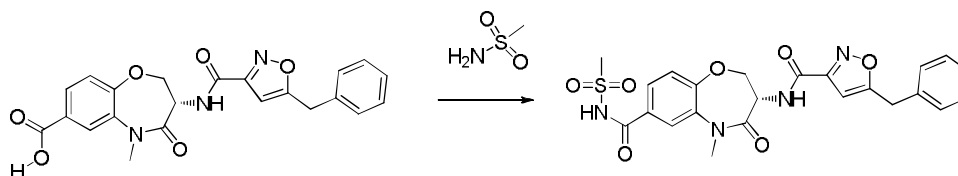


Etapa 1: (S)-5-Bencil-N-(7-(1-(2-cianoetil)-1H-tetrazol-5-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida. A una disolución de (S)-3-(5-bencilisoxazol-3-carboxamido)-N-(2-cianoetil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-carboxamida (69,0 mg, 0,146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

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

Ejemplo de Referencia 9

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

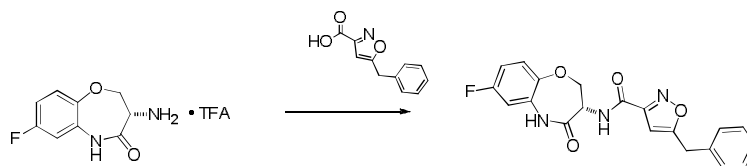


A una suspensión de ácido (S)-3-(5-bencilisoxazol-3-carboxamido)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-carboxílico (60,0 mg, 0,142 mmoles) en DCM (2,0 ml) se añadió gota a gota 1-cloro-N,N,2-trimetilprop-1-en-1-amina (22,83 mg, 0,171 mmoles) como una disolución en DCM (0,10 ml) durante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

Ejemplo de Referencia 10

Procedimiento F

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

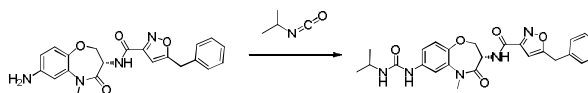


5 A una disolución de ácido 5-bencilisoxazol-3-carboxílico (79 mg, 0,390 mmoles) y DIEA (0,186 ml, 1,064 mmoles) en DMSO (1 ml) se añadió HATU (135 mg, 0,355 mmoles) en una porción. Después de agitar a ta durante 5 min se añadió gota a gota una disolución de sal de ácido trifluoroacético de (S)-3-amino-7-fluoro-2,3-dihidrobenzo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

Ejemplo de Referencia 11

Procedimiento G

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

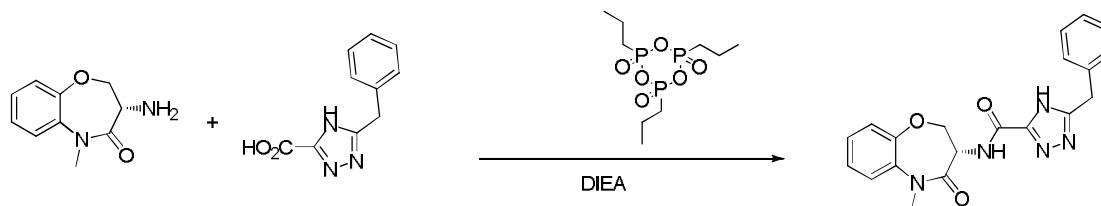


20 A una disolución de (S)-N-(7-amino-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-bencilisoxazol-3-carboxamida (50,0 mg, 0,112 mmoles) en DMF (0,50 ml) a 0 °C se añadió 2-isocianatopropano (0,023 ml, 0,235 mmoles). Después de 2 d se añadió 2-isocianatopropano adicional (0,023 ml, 0,235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

Ejemplo 12

Procedimiento H

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



30 Una mezcla de clorhidrato de (S)-3-amino-5-metil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]oxazepin-4(5H)-ona (4,00 g, 16,97 mmoles), clorhidrato de ácido 5-bencil-4H-1,2,4-triazol-3-carboxílico (4,97 g, 18,66 mmoles) y DIEA (10,37 ml, 59,4 mmoles) en isopropanol (150 ml) se agitó vigorosamente durante 10 minutos y luego se añadió 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosfinano (T3P) (50 % en peso en EtOAc) (15,15 ml, 25,5 mmoles). La mezcla se agitó a ta durante 10 minutos y luego se extinguió con agua y se concentró para eliminar el isopropanol. El material resultante en bruto se disolvió en EtOAc y se lavó con HCl 1 M, NaHCO₃ sat. y salmuera. Los extractos orgánicos se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna (columna de sílice de 220 g; 20-90 % de EtOAc/hexanos, 15 min.; 90 %, 15 min) dando el compuesto del título como una espuma naranja clara (5,37 g, 83 %). RMN ¹H (MeOH-d₄) δ: 7,40 - 7,45 (m, 1H), 7,21 - 7,35 (m, 8H), 5,01 (dd, J = 11,6, 7,6 Hz, 1H), 4,60 (dd, J = 9,9, 7,6 Hz, 1H), 4,41 (dd, J = 11,4, 9,9 Hz, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,41 (s, 3H); EM (m/z) 378,3 (M+H⁺).

Preparación alternativa:

A una disolución de clorhidrato de (S)-3-amino-5-metil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]oxazepin-4(5H)-ona (100 g, 437

mmoles), clorhidrato de ácido 5-bencil-4H-1,2,4-triazol-3-carboxílico (110 g, 459 mmoles) en DCM (2.5 l) se añadió DIPEA (0,267 l, 1531 mmoles) a 15 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y se añadió lentamente 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrilfosfinano $\geq 50\%$ en peso en acetato de etilo (0,390 l, 656 mmol) a 15 °C. Después de agitar 60 min a ta , la CL-EM mostró que la reacción se había completado, momento en el que se extinguió con agua, se repartió entre DCM y se lavó con HCl 0,5 N ac. (2 l), NaHCO₃ acuoso saturado (2 l), salmuera (2 l) y agua (2 l). La fase orgánica se separó y se añadieron carbón vegetal activado (100 g) y sulfato de sodio (200 g). La disolución oscura se agitó durante 1 h antes del filtrado. El filtrado se concentró luego a presión reducida proporcionando el producto como una espuma de color tostado (120 g). El producto se secó bajo un alto vacío a 50 °C durante 16 h. La RMN 1H mostró que estaba presente el 4-5 % en peso de acetato de etilo. La muestra se disolvió en EtOH (650 ml) y se agitó durante 30 min, después de lo cual el disolvente se eliminó usando un rotavapor (baño de agua T=45 °C). El producto se secó a alto vacío durante 16 h a ta (118 g, rendimiento del 72 %). El producto se secó adicionalmente bajo alto vacío a 50 °C durante 5 h. La RMN 1H mostró <1 % de EtOH y no acetato de etilo. RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4,12 (s, 2 H), 4,31 - 4,51 (m, 1 H), 4,60 (t, J=10,36 Hz, 1 H), 4,83 (dt, J=11,31, 7,86 Hz, 1 H), 7,12 - 7,42 (m, 8 H), 7,42 - 7,65 (m, 1 H), 8,45 (s a, 1 H), 14,41 (s a, 1 H). EM (m/z) 378 (M + H⁺).

Cristalización:

Se disolvió (S)-5-bencil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (100 mg) en 0,9 ml de tolueno y 0,1 ml de metilciclohexano a 60 °C, luego se agitó rápidamente a temperatura ambiente (20 °C) durante 4 días. Después de 4 días se recuperó un sólido blanquecino (76 mg, recuperación del 76 %). El patrón de difracción de rayos X de polvo (PXRD) de este material se muestra en la Figura 7 y los datos de difracción correspondientes se proporcionan en la Tabla 1.

El análisis de PXRD se realizó usando un difractómetro PANanalytical X'Pert Pro equipado con un tubo de rayos X de ánodo de cobre, ranuras programables y detector X'Celerator provisto de un filtro de níquel. La tensión y la corriente del generador se fijaron a 45 kV y 40 mA, respectivamente, para generar el patrón de difracción de polvo de radiación K α de cobre durante el intervalo de 2 - 40°2 θ . El espécimen de prueba se trituró ligeramente usando un mortero y pistilo de ágata y el polvo fino resultante se montó sobre una placa de ruido de fondo cero de silicio.

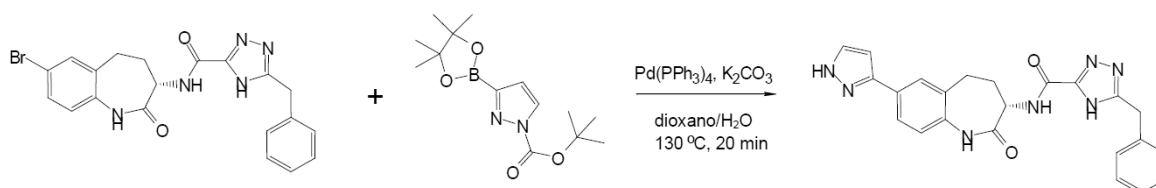
Tabla 1.

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

Ejemplo de Referencia 13

30 Procedimiento I

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

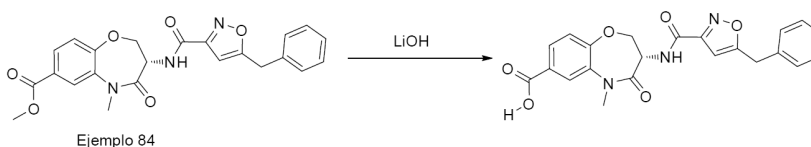


Se mezclaron (S)-5-bencil-N-(7-bromo-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-

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

Ejemplo de Referencia 14

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

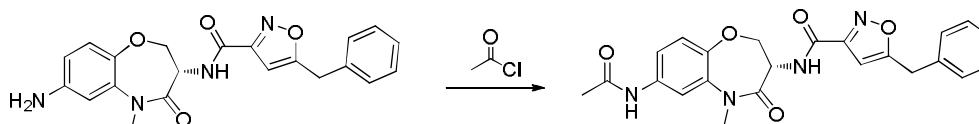


A una disolución de 3-(5-bencilisoxazol-3-carboxamido)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-carboxilato de (S)-metilo (332 mg, 0,762 mmoles) en THF (6 ml)/agua (2,0 ml) se añadió LiOH (1,144 ml, 1,144 mmoles) como una disolución en agua. La reacción se agitó a ta durante aproximadamente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

Ejemplo de Referencia 15

Procedimiento J

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

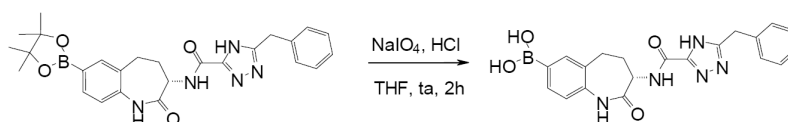


(S)-N-(7-Acetamido-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-bencilisoxazol-3-carboxamida. A una disolución de (S)-N-(7-amino-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-bencilisoxazol-3-carboxamida (60,0 mg, 0,153 mmoles) en THF (2,0 ml) a 0 °C se añadió DIEA (0,061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

Ejemplo de Referencia 16

Procedimiento K

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

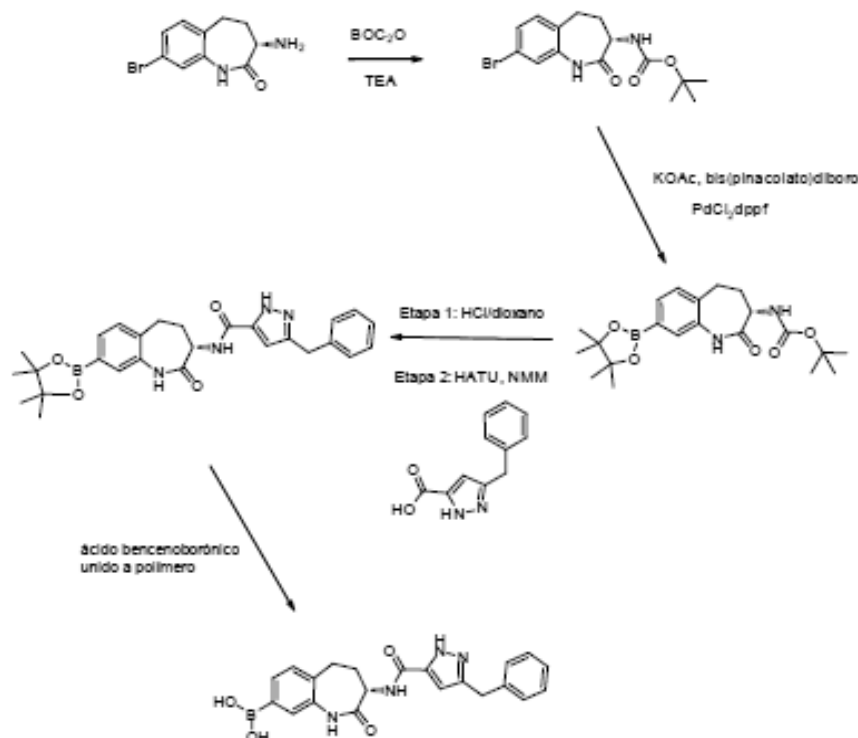


Se disolvió (S)-5-bencil-N-(2-oxo-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-

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

Ejemplo de Referencia 17

10 Ácido (S)-(3-(3-bencil-1H-pirazol-5-carboxamido)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-il)borónico



A una mezcla de (S)-3-amino-8-bromo-4,5-dihidro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-ona (1,0 g, 3,92 mmoles) en DCM (30 ml) se añadió TEA (0,820 ml, 5,88 mmoles) y BOC₂O (0,956 ml, 4,12 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas y precipitó un sólido. Se añadió agua y la mezcla se agitó durante 5 minutos y el sólido se filtró y se secó dando 869 mg de (8-bromo-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo como un sólido amarillo pálido. Las fases del filtrado se separaron y los extractos orgánicos se concentraron dando un sólido. El sólido se trituró en éter dietílico, se filtró y se secó dando 390 mg de sólido amarillo pálido. Rendimiento = 87 %. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 9,81 (s, 1H), 7,29 - 7,33 (m, 1H), 7,24 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,86 (dt, J = 12,0, 8,1 Hz, 1H), 2,56 - 2,72 (m, 2H), 2,19 (m, 1H), 2,06 (td, J = 12,3, 7,3 Hz, 1H), 1,34 (s, 9H); EM (m/z) 355/357 (patrón de fraccionamiento de bromo) (M+H⁺).

Se burbujeó nitrógeno a través de una mezcla de (8-bromo-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo (385 mg, 1,084 mmoles), acetato de potasio (532 mg, 5,42 mmoles) y bis(pinacolato)diboro (330 mg, 1,301 mmoles) en 1,4-dioxano (10 ml) durante 5 min. Entonces se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (89 mg, 0,108 mmoles) y la mezcla se calentó a 95 °C durante 2 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y acetato de etilo y se filtró a través de un tapón de Celite. Las fases de filtrado se separaron. Los extractos orgánicos se concentraron y se purificaron por Biotage (columna de sílice de 10 g, 10-50 % de E/H, 10 min; 70 %, 5 min) dando 344 mg de (2-oxo-8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo como un sólido de color tostado con un rendimiento del 77 %. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 9,70 (s, 1H), 7,41 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,28 - 7,33 (m, 2H), 7,00 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,83 (dt, J = 11,9, 8,3 Hz, 1H), 2,68 (m, 2H), 2,18 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 1,34 (s, 9H), 1,30 (s, 12H); EM (m/z) 403,4 (M+H⁺).

A una mezcla de (2-oxo-8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo (70 mg, 0,174 mmoles) en DCM (3 ml) se añadió HCl 4,0 M en dioxano (218 µl, 0,870 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días, se concentró para eliminar disolventes dando

(S)-3-bencil-N-(2-oxo-8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-1H-pirazol-5-carboxamida que se usó como tal en la siguiente etapa. EM (m/z) 303,3 (M+H⁺).

Una disolución de ácido 3-bencil-1H-pirazol-5-carboxílico (38,7 mg, 0,191 mmoles) y HATU (79 mg, 0,209 mmoles) en CH₃CN (1 ml) y DMSO (0,3 ml) se agitó durante 40 minutos. Entonces se añadió a una mezcla de *N*-metilmorfolina (0,067 ml, 0,609 mmoles) y (S)-3-amino-8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4,5-dihidro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-ona (de la etapa anterior) en CH₃CN (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. Se añadió agua (5 ml) lentamente mientras que se agitaba vigorosamente. Precipitó un sólido y se agitó durante 5 minutos, se filtró y se secó dando 60 mg de sólido marrón claro con un rendimiento del 70 %. RMN ¹H (MeOH-d₄) δ: 7,58 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,27 - 7,37 (m, 4H), 7,19 - 7,26 (m, 4H), 6,49 (s a, 1H), 4,54 (dd, J = 11,6, 8,1 Hz, 1H), 4,02 (s, 2H), 2,98 (td, J = 13,2, 8,0 Hz, 1H), 2,75 - 2,83 (m, 1H), 2,61 (m, 1H), 2,16 - 2,28 (m, 1H), 1,36 (s, 12H); EM (m/z) 487,5 (M+H⁺).

A una disolución de (S)-3-bencil-N-(2-oxo-8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-1H-pirazol-5-carboxamida (45 mg, 0,093 mmoles) en THF (2 ml) se añadió ácido bencenoborónico, unido a polímero [5 eq, 0,46 mmoles, 170 mg (suponiendo 2,6 mmol/g de carga), 2,6-3,2 mmol/g de carga] y HCl conc. (0,039 ml, 0,463 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La reacción no estuvo bastante completa, de manera que se añadió más ácido bencenoborónico, unido a polímero (50 mg), y la mezcla se agitó durante otras 4 horas, luego se filtró para eliminar la resina y se concentró. Se añadió agua (3 ml) y se formó un sólido. El sólido se filtró y se purificó por cromatografía en columna (columna de sílice de 4 g; 50-100 % de acetato de etilo/hexanos, luego 10 % de metanol/acetato de etilo) dando 9 mg de ácido (S)-(3-(3-bencil-1H-pirazol-5-carboxamido)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-il)borónico como un sólido blanquecino con un rendimiento del 33 %. RMN ¹H (MeOH-d₄) δ: 7,46 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,28 - 7,36 (m, 4H), 7,21 - 7,26 (m, 3H), 6,48 (s a, 1H), 4,56 (dd, J = 11,2, 8,0 Hz, 1H), 4,03 (s, 2H), 2,92 - 3,03 (m, 1H), 2,73 - 2,81 (m, 1H), 2,63 (s a, 1H), 2,20 (m, 1H); EM (m/z) 405,4 (M+H⁺).

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

Ej	Nombre	Estructura	RMN ¹ H	EM (M+H) ⁺	Procedimiento
18	(S)-5-bencil-N-(7-bromo-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 8,88 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 7,24 - 7,40 (m, 5H), 7,19 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,85 (dt, J = 11,7, 7,9 Hz, 1H), 4,54 - 4,64 (m, 1H), 4,41 (dd, J = 9,9, 7,8 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,30 (s, 3H)	456/ 458	F
19	(S)-N-(7-bromo-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-3-(4-metilbencil)-1H-pirazol-5-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 13,18 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,11 (s, 4H), 6,32 - 6,36 (m, 1H), 4,79 - 4,89 (m, 1H), 4,50 - 4,59 (m, 1H), 4,39 (dd, J = 9,7, 7,7 Hz, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,30 (s, 3H)	469/ 471	F
20	(S)-3-bencil-N-(7-bromo-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-pirazol-5-carboxamida		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,25 (s a, 1H), 7,24 - 7,42 (m, 6H), 7,17 - 7,23 (m, 2H), 7,08 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,14 (dt, J = 11,6, 7,6 Hz, 1H), 4,61 (dd, J = 9,7, 7,5 Hz, 1H), 4,31 (dd, J = 11,6, 9,9 Hz, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,39 (s, 3H)	455/ 457	F

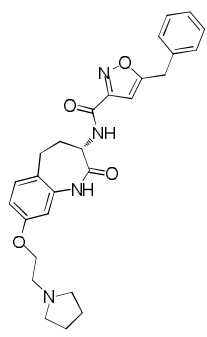
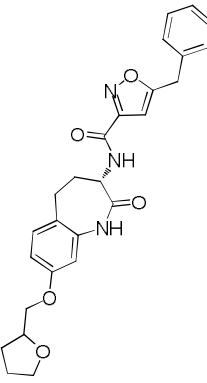
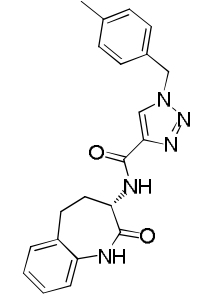
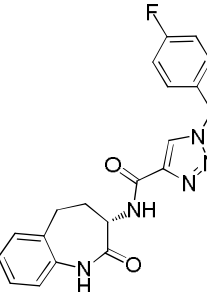
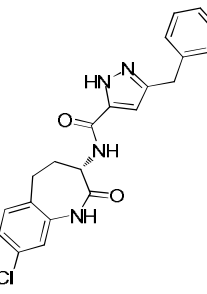
(continuación)

Ej	Nombre	Estructura	RMN ¹ H	EM (M+H) ⁺	Procedimiento
21	(S)-5-bencil-N-(8-hidroxi-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 9,79 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 8,73 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,23 - 7,41 (m, 5H), 6,91 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,50 - 6,61 (m, 3H), 4,79 (dt, J = 11,1, 7,3 Hz, 1H), 4,47 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 4,38 (dd, J = 10,4, 7,1 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H)	380	F
22	(S)-5-bencil-N-(5-metil-4-oxo-7-(1H-pirazol-3-il)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 12,94 (s, 1H), 8,87 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 7,20 - 7,39 (m, 7H), 6,81 (m a, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,84 - 4,96 (m, 1H), 4,54 - 4,66 (m, 1H), 4,36 - 4,47 (m, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,36 (s, 3H)	444	F
23	(S)-5-bencil-N-(5-metil-4-oxo-7-(1H-pirazol-1-il)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 8,90 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,73 - 7,80 (m, 2H), 7,24 - 7,39 (m, 6H), 6,56 - 6,60 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,91 (dt, J = 11,6, 8,0 Hz, 1H), 4,61 (dd, J = 11,6, 10,1 Hz, 1H), 4,44 (dd, J = 9,9, 7,8 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,38 (s, 3H)	444	F
24	(S)-5-bencil-N-(8-bromo-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 10,03 (s, 1H), 8,72 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,25 - 7,40 (m, 7H), 7,21 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,54 (s, 1H), 4,28 - 4,40 (m, 1H), 4,21 (s, 2H), 2,61 - 2,78 (m, 2H), 2,25 - 2,38 (m, 2H)	440/ 442	F
25	(S)-N-(8-bromo-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-3-(4-metilbencil)-1H-pirazol-5-carboxamida		RMN ¹ H (MeOH-d ₄) δ: 7,36 (dd, J = 8,0, 1,9 Hz, 1H), 7,23 - 7,31 (m, 2H), 7,06 - 7,16 (m, 4H), 6,45 (s, 1H), 4,55 (dd, J = 11,6, 8,1 Hz, 1H), 3,98 (s, 2H), 2,84 - 2,96 (m, 1H), 2,74 - 2,83 (m, 1H), 2,57 - 2,70 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,20 (m, 1H)	453/ 455	F

(continuación)

Ej	Nombre	Estructura	RMN ¹ H	EM (M+H) ⁺	Procedimiento
26	(S)-3-bencil-N-(8-bromo-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-1H-pirazol-5-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 13,15 (s, 1H), 10,06 (s, 1H), 7,93 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,16 - 7,39 (m, 8H), 6,36 (s, 1H), 4,28 - 4,39 (m, 1H), 3,98 (s, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,33 - 2,46 (m, 1H), 2,09 - 2,31 (m, 1H)	439/ 441	F
27	(S)-3-(2-fluorobencil)-N-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-1H-pirazol-5-carboxamida		RMN ¹ H (MeOH-d ₄) δ: 7,18 - 7,36 (m, 6H), 7,04 - 7,16 (m, 3H), 6,45 (s, 1H), 4,56 (dd, J = 11,6, 8,1 Hz, 1H), 4,07 (s, 2H), 2,91 - 3,03 (m, 1H), 2,73 - 2,81 (m, 1H), 2,58 - 2,67 (m, 1H), 2,13 - 2,25 (m, 1H)	379	F
28	(S)-3-(3-fluorobencil)-N-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-1H-pirazol-5-carboxamida		RMN ¹ H (MeOH-d ₄) δ: 7,28 - 7,38 (m, 3H), 7,17 - 7,25 (m, 1H), 7,03 - 7,14 (m, 2H), 6,98 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 6,50 (s, 1H), 4,57 (dd, J = 11,5, 8,0 Hz, 1H), 4,06 (s, 2H), 2,90 - 3,03 (m, 1H), 2,73 - 2,81 (m, 1H), 2,60 - 2,71 (m, 1H), 2,15 - 2,25 (m, 1H)	379	F
29	(S)-1-bencil-N-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 9,97 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,35 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,23 - 7,45 (m, 7H), 7,11 - 7,21 (m, 1H), 7,04 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,37 (dt, J = 11,6, 8,0 Hz, 1H), 2,65 - 2,85 (m, 2H), 2,34 - 2,46 (m, 1H), 2,18 - 2,32 (m, 1H)	362	F
30	(S)-5-bencil-N-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-il)tiofeno-2-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 9,83 (s, 1H), 8,47 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,19 - 7,36 (m, 7H), 7,10 - 7,18 (m, 1H), 7,03 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 4,34 (m, 1H), 4,14 (s, 2H), 2,72 (m, 2H), 2,28 (m, 2H)	377	F

(continuación)

Ej	Nombre	Estructura	RMN ¹ H	EM (M+H) ⁺	Procedimiento
31	(S)-5-bencil-N-(2-oxo-8-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 9,87 (s, 1H), 8,64 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,26 - 7,40 (m, 5H), 7,19 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,73 (dd, J = 8,3, 2,8 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,54 (s, 1H), 4,29 - 4,41 (m, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,96 - 4,12 (m, 2H), 2,78 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,60 - 2,71 (m, 2H), 2,52 (m, 4H), 2,21 - 2,35 (m, 2H), 1,69 (dt, J = 6,7, 3,2 Hz, 4H)	475	F
32	5-bencil-N-((3S)-2-oxo-8-((tetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 9,87 (s, 1H), 8,64 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,25 - 7,40 (m, 5H), 7,19 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,73 (dd, J = 8,3, 2,5 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,54 (s, 1H), 4,35 (dt, J = 11,2, 8,3 Hz, 1H), 4,21 (s, 2H), 4,10 - 4,18 (m, 1H), 3,83 - 4,00 (m, 2H), 3,74 - 3,83 (m, 1H), 3,63 - 3,72 (m, 1H), 2,65 (dd, J = 9,5, 5,7 Hz, 2H), 2,19 - 2,36 (m, 2H), 1,94 - 2,05 (m, 1H), 1,77 - 1,93 (m, 2H), 1,57 - 1,73 (m, 1H)	462	F
33	(S)-1-(4-metibencil)-N-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida		RMN ¹ H (MeOH-d ₄) δ: 8,41 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,15 - 7,39 (m, 8H), 7,09 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,55 - 5,64 (m, 2H), 4,53 - 4,64 (m, 1H), 2,96 (dd, J = 13,4, 8,1 Hz, 1H), 2,73 - 2,84 (m, 1H), 2,57 - 2,71 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,19 - 2,29 (m, 1H)	376	F
34	(S)-1-(4-fluorobencil)-N-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida		RMN ¹ H (MeOH-d ₄) δ: 8,40 - 8,46 (m, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,38 - 7,45 (m, 2H), 7,28 - 7,36 (m, 2H), 7,19 - 7,24 (m, 1H), 7,07 - 7,17 (m, 3H), 5,64 (s, 2H), 4,53 - 4,62 (m, 1H), 2,91 - 3,04 (m, 1H), 2,75 - 2,82 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,24 (m, 1H)	380	F
35	(S)-3-bencil-N-(8-cloro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-1H-pirazol-5-carboxamida		RMN ¹ H (MeOH-d ₄) δ: 7,27 - 7,36 (m, 4H), 7,17 - 7,27 (m, 4H), 7,13 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,55 (dd, J = 11,5, 8,0 Hz, 1H), 4,03 (s, 2H), 2,91 (dd, J = 13,8, 8,0 Hz, 1H), 2,73 - 2,85 (m, 1H), 2,59 - 2,70 (m, 1H), 2,21 (m, 1H)	395/ 397	F

(continuación)

Ej	Nombre	Estructura	RMN ¹ H	EM (M+H) ⁺	Procedimiento
36	(S)-1-bencil-N-(8-cloro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 7,95 (s, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,36 - 7,46 (m, 3H), 7,26 - 7,33 (m, 2H), 7,14 - 7,26 (m, 2H), 7,06 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 5,56 (s, 2H), 4,71 (dt, J = 11,2, 7,7 Hz, 1H), 2,91 - 3,03 (m, 1H), 2,66 - 2,85 (m, 2H), 2,14 (td, J = 11,8, 7,5 Hz, 1H)	396/ 398	F
37	(S)-1-bencil-N-(8-cloro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-1H-imidazol-4-carboxamida		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 7,92 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,50 - 7,60 (m, 2H), 7,32 - 7,46 (m, 3H), 7,19 (m, 4H), 7,05 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,70 (dt, J = 11,1, 7,7 Hz, 1H), 2,89 - 3,04 (m, 1H), 2,59 - 2,86 (m, 2H), 2,01 - 2,20 (m, 1H)	395/ 397	F
38	(S)-3-bencil-N-(8-fluoro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-1H-pirazol-5-carboxamida		RMN ¹ H (MeOH-d ₄) δ: 7,29 - 7,40 (m, 3H), 7,18 - 7,27 (m, 3H), 6,95 (td, J = 8,5, 2,7 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 9,5, 2,7 Hz, 1H), 6,49 (s a, 1H), 4,56 (dd, J = 11,6, 8,1 Hz, 1H), 4,03 (s, 2H), 2,90 (td, J = 13,5, 8,0 Hz, 1H), 2,78 (dd, J = 13,6, 7,1 Hz, 1H), 2,62 (s a, 1H), 2,12 - 2,27 (m, 1H)	379	F
39	(S)-1-bencil-N-(8-fluoro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-1H-imidazol-4-carboxamida		RMN ¹ H (MeOH-d ₄) δ: 7,78 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,26 - 7,42 (m, 6H), 6,95 (td, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 9,6, 2,5 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,55 (dd, J = 11,6, 8,1 Hz, 1H), 2,86 - 2,97 (m, 1H), 2,75 - 2,83 (m, 1H), 2,57 - 2,69 (m, 1H), 2,18 (td, J = 12,0, 7,3 Hz, 1H)	379	F
40	(S)-5-bencil-N-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (MeOH-d ₄) δ: 7,18 - 7,48 (m, 8H), 7,10 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,58 (m, 1H), 4,17 (s, 2H), 2,97 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,23 (m, 1H)	362	F

(continuación)

Ej	Nombre	Estructura	RMN ¹ H	EM (M+H) ⁺	Procedimiento
41	(S)-5-bencil-N-(8-fluoro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (MeOH-d4) δ: 7,22 - 7,40 (m, 6H), 6,96 (td, J = 8,5, 2,7 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 9,6, 2,5 Hz, 1H), 4,58 (dd, J = 11,5, 8,0 Hz, 1H), 4,18 (s, 2H), 2,86 - 2,98 (m, 1H), 2,75 - 2,85 (m, 1H), 2,57 - 2,72 (m, 1H), 2,14 - 2,27 (m, 1H)	380	F
42	(S)-2-bencil-N-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-2H-tetrazol-5-carboxamida		RMN ¹ H (MeOH-d4) δ: 7,36 - 7,54 (m, 5H), 7,28 - 7,36 (m, 2H), 7,17 - 7,27 (m, 1H), 7,10 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,95 (s, 2H), 4,60 (dd, J = 11,6, 8,1 Hz, 1H), 2,98 (td, J = 13,4, 8,1 Hz, 1H), 2,79 (dd, J = 13,3, 6,9 Hz, 1H), 2,57 - 2,72 (m, 1H), 2,24 - 2,37 (m, 1H)	363	F
43	(S)-2-bencil-N-(8-fluoro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-2H-tetrazol-5-carboxamida		RMN ¹ H (MeOH-d4) δ: 7,38 - 7,47 (m, 5H), 7,34 (dd, J = 8,3, 6,3 Hz, 1H), 6,96 (td, J = 8,5, 2,8 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 9,5, 2,7 Hz, 1H), 5,95 (s, 2H), 4,61 (dd, J = 11,6, 8,1 Hz, 1H), 2,88 - 2,99 (m, 1H), 2,76 - 2,85 (m, 1H), 2,56 - 2,68 (m, 1H), 2,23 - 2,36 (m, 1H)	381	F
44	(S)-1-bencil-N-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-1H-imidazol-4-carboxamida		RMN ¹ H (MeOH-d4) δ: 7,77 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,23 - 7,44 (m, 9H), 5,25 (s, 2H), 4,51 (dd, J = 11,4, 7,8 Hz, 1H), 3,41 (s, 3H), 2,89 (td, J = 13,4, 7,8 Hz, 1H), 2,73 (dd, J = 13,5, 6,7 Hz, 1H), 2,54 (tt, J = 13,1, 7,3 Hz, 1H), 2,09 - 2,20 (m, 1H)	375	F
45	(S)-1-bencil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (MeOH-d4) δ: 8,58 (s, 1H), 7,42 - 7,48 (m, 1H), 7,28 - 7,42 (m, 7H), 7,20 - 7,27 (m, 1H), 5,49 (s, 2H), 5,02 (dd, J = 11,4, 7,6 Hz, 1H), 4,61 (dd, J = 9,9, 7,6 Hz, 1H), 4,43 (dd, J = 11,4, 9,9 Hz, 1H), 3,42 (s, 3H)	378	H

(continuación)

Ej	Nombre	Estructura	RMN ¹ H	EM (M+H) ⁺	Procedimiento
46	(S)-5-bencil-N-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida		RMN ¹ H (MeOH-d ₄) δ: 7,27 - 7,41 (m, 7H), 7,16 - 7,24 (m, 1H), 7,10 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,53 (dd, J = 11,7, 8,2 Hz, 1H), 4,34 (s, 2H), 2,91 - 3,05 (m, 1H), 2,80 (dt, J = 14,0, 7,1 Hz, 1H), 2,52 - 2,66 (m, 1H), 2,25 - 2,38 (m, 1H)	363	H
47	(S)-5-bencil-N-(8-fluoro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida		RMN ¹ H (MeOH-d ₄) δ: 7,27 - 7,40 (m, 6H), 6,96 (td, J = 8,5, 2,7 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 9,6, 2,5 Hz, 1H), 4,54 (dd, J = 11,9, 8,1 Hz, 1H), 4,34 (s, 2H), 2,90 (dd, J = 13,4, 7,8 Hz, 1H), 2,76 - 2,83 (m, 1H), 2,52-2,64 (m, 1H), 2,26 - 2,37 (m, 1H)	381	H
48	(S)-1-bencil-N-(8-fluoro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 10,07 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,39 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,29 - 7,42 (m, 6H), 7,00 (td, J = 8,5, 2,7 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 9,9, 2,5 Hz, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,38 (dt, J = 11,6, 8,0 Hz, 1H), 2,63 - 2,80 (m, 2H), 2,21 - 2,47 (m, 2H)	380	H
49	(S)-5-bencil-N-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (MeOH-d ₄) δ: 7,22 - 7,45 (m, 10H), 4,54 (dd, J = 11,6, 7,8 Hz, 1H), 4,14 - 4,20 (m, 2H), 3,42 (s, 3H), 2,84 - 2,96 (m, 1H), 2,70 - 2,78 (m, 1H), 2,50 - 2,63 (m, 1H), 2,12 - 2,24 (m, 1H)	376	H
50	(S)-1-bencil-N-(8-fluoro-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-1H-imidazol-4-carboxamida		RMN ¹ H (MeOH-d ₄) δ: 7,78 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,25 - 7,44 (m, 6H), 7,19 (dd, J = 9,9, 2,5 Hz, 1H), 6,96 - 7,08 (m, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,51 (dd, J = 11,4, 7,8 Hz, 1H), 3,40 (s, 3H), 2,72 - 2,91 (m, 2H), 2,45 - 2,59 (m, 1H), 2,07 - 2,21 (m, 1H)	393	A

(continuación)

Ej	Nombre	Estructura	RMN ¹ H	EM (M+H) ⁺	Procedimiento
51	(S)-1-bencil-N-(8-fluoro-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (MeOH-d4) δ: 8,57 (s, 1H), 7,31 - 7,42 (m, 6H), 7,20 (dd, J = 9,9, 2,8 Hz, 1H), 7,03 (td, J = 8,4, 2,7 Hz, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,54 (dd, J = 11,5, 8,0 Hz, 1H), 3,41 (s, 3H), 2,71 - 2,89 (m, 2H), 2,49 - 2,62 (m, 1H), 2,13 - 2,24 (m, 1H)	394	A
52	(S)-5-bencil-N-(8-fluoro-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (MeOH-d4) δ: 7,25 - 7,39 (m, 6H), 7,20 (dd, J = 9,9, 2,5 Hz, 1H), 7,03 (td, J = 8,4, 2,7 Hz, 1H), 4,54 (dd, J = 11,4, 7,8 Hz, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,41 (s, 3H), 2,71 - 2,91 (m, 2H), 2,48 - 2,62 (m, 1H), 2,12 - 2,24 (m, 1H)	394	A
53	(S)-1-bencil-N-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (MeOH-d4) δ: 8,57 (s, 1H), 7,32 - 7,44 (m, 8H), 7,24 - 7,31 (m, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,54 (dd, J = 11,4, 7,8 Hz, 1H), 3,42 (s, 3H), 2,83 - 2,93 (m, 1H), 2,68 - 2,79 (m, 1H), 2,49 - 2,63 (m, 1H), 2,12 - 2,25 (m, 1H)	376	A
54	(S)-5-bencil-N-(8-cloro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (MeOH-d4) δ: 7,24 - 7,37 (m, 7H), 7,22 (dd, J = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,57 (dd, J = 11,6, 8,1 Hz, 1H), 4,17 (s, 2H), 2,87 - 3,00 (m, 1H), 2,75 - 2,84 (m, 1H), 2,59 - 2,70 (m, 1H), 2,16 - 2,29 (m, 1H)	396/398	H
55	(S)-N-(8-cloro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-5-(4-fluorobencil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (MeOH-d4) δ: 7,26 - 7,40 (m, 4H), 7,19 - 7,26 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,01 - 7,11 (m, 2H), 4,57 (dd, J = 11,4, 8,1 Hz, 1H), 4,16 (s, 2H), 2,86 - 3,01 (m, 1H), 2,75 - 2,85 (m, 1H), 2,58 - 2,73 (m, 1H), 2,14 - 2,30 (m, 1H)	414/ 416	H

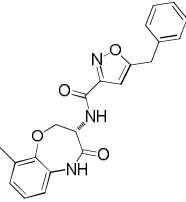
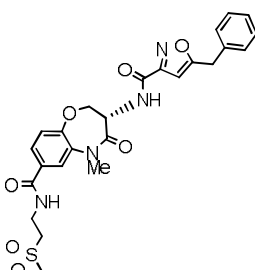
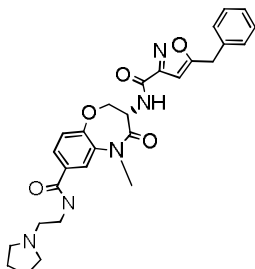
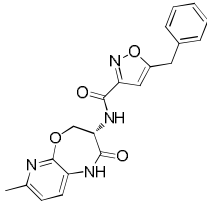
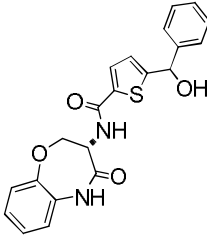
(continuación)

Ej	Nombre	Estructura	RMN ¹ H	EM (M+H) ⁺	Procedimiento
56	(S)-N-(8-cloro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-5-(3-fluorobencil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (MeOH-d4) δ: 7,31 - 7,39 (m, 2H), 7,22 (dd, J = 8,1, 2,3 Hz, 1H), 6,96 - 7,16 (m, 4H), 4,57 (dd, J = 11,6, 8,1 Hz, 1H), 4,19 (s, 2H), 2,93 (td, J = 13,3, 8,0 Hz, 1H), 2,80 (dd, J = 13,9, 6,8 Hz, 1H), 2,58-2,71 (m, 1H), 2,19 - 2,29 (m, 1H)	414/ 416	H
57	(S)-N-(8-cloro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-5-(4-metilbencil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (MeOH-d4) δ: 7,33 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 7,12 - 7,19 (m, 5H), 4,57 (dd, J = 11,6, 8,1 Hz, 1H), 4,12 (s, 2H), 2,87 - 2,99 (m, 1H), 2,76 - 2,84 (m, 1H), 2,57 - 2,71 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,17-2,28 (m, 1H)	410/ 412	H
58	(S)-N-(8-fluoro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-5-(4-fluorobencil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (MeOH-d4) δ: 7,27 - 7,44 (m, 3H), 7,02 - 7,15 (m, 2H), 6,96 (td, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 6,82 - 6,90 (m, 1H), 4,58 (dd, J = 11,6, 8,1 Hz, 1H), 4,16 (s, 2H), 2,86 - 2,99 (m, 1H), 2,79 (dd, J = 13,6, 7,1 Hz, 1H), 2,59 - 2,73 (m, 1H), 2,13 - 2,27 (m, 1H)	398	H
59	(S)-N-(8-fluoro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-5-(4-metilbencil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (MeOH-d4) δ: 7,34 (dd, J = 8,3, 6,3 Hz, 1H), 7,10 - 7,23 (m, 6H), 6,96 (td, J = 8,5, 2,7 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 9,5, 2,7 Hz, 1H), 4,58 (dd, J = 11,6, 8,1 Hz, 1H), 4,12 (s, 2H), 2,92 (td, J = 13,5, 7,8 Hz, 1H), 2,79 (dd, J = 13,9, 6,8 Hz, 1H), 2,58 - 2,70 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,14-2,26 (m, 1H)	394	H
60	(S)-N-(8-fluoro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-5-(3-fluorobencil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (MeOH-d4) δ: 7,28 - 7,41 (m, 2H), 6,93 - 7,18 (m, 4H), 6,81 - 6,92 (m, 1H), 4,58 (dd, J = 11,4, 8,1 Hz, 1H), 4,19 (s, 2H), 2,90 (dd, J = 13,3, 7,7 Hz, 1H), 2,73 - 2,85 (m, 1H), 2,58 - 2,72 (m, 1H), 2,15 - 2,29 (m, 1H)	398	H

(continuación)

Ej	Nombre	Estructura	RMN ¹ H	EM (M+H) ⁺	Procedimiento
61	(S)-5-bencil-N-(4-oxo-7-(trifluorometil)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida		N22077-36-A1: RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 10,36 (s, 1H), 8,92 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 7,25 - 7,38 (m, 6H), 6,59 (s, 1H), 4,86 (ddd, J = 9,5, 8,0, 5,6 Hz, 1H), 4,44 - 4,57 (m, 2H), 4,23 (s, 2H).	431,9	F
62	(S)-5-bencil-N-(7,9-difluoro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ ppm 13,75 - 15,37 (m, 1H), 9,97 (s, 1H), 8,06 - 8,97 (m, 1H), 6,93 - 7,69 (m, 6H), 4,24 - 4,59 (m, 1H), 4,14 (s a, 2H), 2,68 - 2,95 (m, 2H), 2,32 - 2,46 (m, 1H), 2,25 (s a, 1H)	398	H
63	(S)-5-bencil-N-(8-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 10,01 (s, 1H), 8,79 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,26 - 7,39 (m, 5H), 6,94 - 7,02 (m, 3H), 6,57 (s, 1H), 4,75 - 4,83 (m, 1H), 4,45 - 4,52 (m, 1H), 4,36 - 4,42 (m, 1H), 4,23 (s, 2H), 2,27 (s, 3H).	377,9	F
64	(S)-N-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)-5-(4-metilbencil)-1H-pirazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ = 13,16 (s, 1 H), 7,91 (d, J=7,6 Hz, 1 H), 7,29 (d, J=7,6 Hz, 1 H), 6,88 - 7,20 (m, 8 H), 6,34 (s, 1 H), 5,39 (d, J=5,3 Hz, 1 H), 4,46 - 4,87 (m, 1 H), 3,93 (s, 2 H), 3,37 - 3,49 (m, 1 H), 2,66 - 2,76 (m, 3 H), 2,26 ppm (s, 3 H)	390	F
65	(S)-5-bencil-N-(6-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 9,70 (s, 1H), 8,73 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,24 - 7,39 (m, 5H), 7,01 - 7,15 (m, 3H), 6,56 (s, 1H), 4,78 (dt, J = 11,4, 8,1 Hz, 1H), 4,54 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 4,40 (dd, J = 10,1, 8,1 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 2,27 (s, 3H).	377,9	F

(continuación)

Ej	Nombre	Estructura	RMN ¹ H	EM (M+H) ⁺	Procedimiento
66	(S)-5-bencil-N-(9-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 10,02 (s, 1H), 8,84 (d, 1H), 7,25 - 7,39 (m, 5H), 7,02 - 7,08 (m, 2H), 6,91 - 6,96 (m, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,78 (dt, J = 11,1, 7,9 Hz, 1H), 4,44 - 4,58 (m, 2H), 4,23 (s, 2H), 2,25 (s, 3H).	378,2	F
67	(S)-3-(5-bencilisoxazol-3-carboxamido)-5-metil-N-(2-(metilsulfonil)etil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 8,89 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,84 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,26 - 7,38 (m, 6H), 6,54 (s, 1H), 4,85 (dt, J = 11,9, 7,8 Hz, 1H), 4,60 - 4,68 (m, 1H), 4,44 (dd, J = 9,7, 7,7 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,65 - 3,73 (m, 2H), 3,39 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,05 (s, 3H).	526,9	F
68	(S)-3-(5-bencilisoxazol-3-carboxamido)-5-metil-4-oxo-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 8,88 (d, 1H), 8,52 - 8,59 (m, 1H), 7,91 - 7,95 (m, 1H), 7,75 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,25 - 7,40 (m, 6H), 6,55 (s, 1H), 4,85 (dt, J = 11,6, 7,8 Hz, 1H), 4,58 - 4,67 (m, 1H), 4,43 (dd, J = 9,9, 7,6 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,37 - 3,46 (m, 2H), 2,56 - 2,64 (m, 2H), 1,69 (t, J = 3,3 Hz, 4H)	518,0	F
69	(S)-5-bencil-N-(7-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido [2,3-b][1,4]oxazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 10,18 (s, 1H), 8,89 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,26 - 7,39 (m, 5H), 7,01 - 7,07 (m, 1H), 6,59 (s, 1H), 4,77 - 4,86 (m, 1H), 4,43 - 4,52 (m, 2H), 4,24 (s, 2H), 2,35 (s, 3H).	379,2	F
70	5-(hidroxi(fenil) metil)-N-((S)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)tiofeno-2-carboxamida		RMN ¹ H (600 MHz, DMSO-d ₆) δ: 10,06 (s, 1 H), 8,62 (d, J=8,69 Hz, 1 H), 7,31 - 7,37 (m, 2 H), 7,23 - 7,29 (m, 1 H), 7,08 - 7,18 (m, 4 H), 6,87 - 6,95 (m, 1 H), 6,40 (s a, 1 H), 5,92 (s a, 1 H), 4,81 (dt, J=10,39, 8,03 Hz, 1 H), 4,45 (td, J=10,67, 4,72 Hz, 1 H), 4,35 - 4,42 (m, 1 H).	395,1	F

(continuación)

Ej	Nombre	Estructura	RMN ¹ H	EM (M+H) ⁺	Procedimiento
71	(S)-5-bencil-N-(7-metoxi-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida		H NMR (DMSO-d ₆) δ: 10,06 (s, 1H), 8,85 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,26 - 7,39 (m, 5H), 7,08 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,71 (dd, J = 8,8, 3,0 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,81 (dt, J = 11,2, 7,7 Hz, 1H), 4,35 - 4,50 (m, 2H), 4,23 (s, 2H), 3,73 (s, 3H).	394,2	F
72	(S)-5-bencil-N-(5-metil-7-(metilsulfonil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 8,94 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,26 - 7,38 (m, 5H), 6,55 (s, 1H), 4,89 (dt, J = 11,6, 7,8 Hz, 1H), 4,66 - 4,72 (m, 1H), 4,50 (dd, J = 9,9, 7,6 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,31 (s, 3H). [456,1].	456,1	F
73	(S)-5-bencil-N-(5-metil-7-(morfolina-4-carbonil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 7,75 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,31 - 7,39 (m, 6H), 7,22 - 7,25 (m, 2H), 6,32 (s, 1H), 5,06 (dt, J = 11,2, 7,2 Hz, 1H), 4,75 (dd, J = 9,7, 7,2 Hz, 1H), 4,31 (dd, J = 11,1, 10,1 Hz, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,75 (s a, 8H), 3,46 (s, 3H).	491,2	F
74	(S)-5-bencil-N-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[4,3-b][1,4]oxazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 10,42 (s, 1H), 8,88 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,12 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,24 - 7,40 (m, 5H), 7,02 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 4,82 (td, J = 8,0, 3,3 Hz, 1H), 4,40 - 4,52 (m, 2H), 4,24 (s, 2H).	365,2	F
75	(S)-5-bencil-N-(5,6-dimetil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 8,77 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,19 - 7,38 (m, 7H), 7,08 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,74 - 4,82 (m, 1H), 4,47 (dd, J = 11,1, 10,1 Hz, 1H), 4,27 (dd, J = 10,0, 8,0 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,32 (s, 3H).	392,1	F

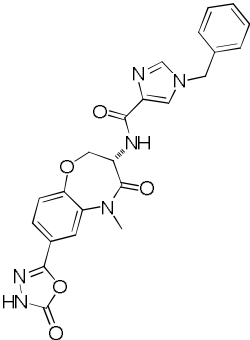
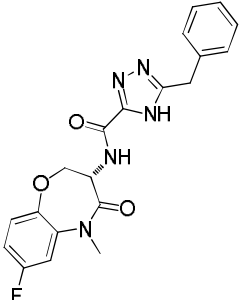
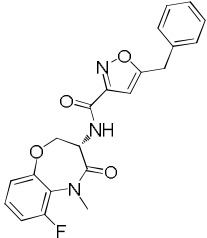
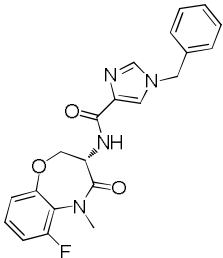
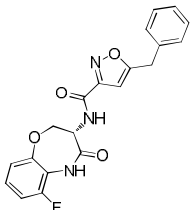
(continuación)

Ej	Nombre	Estructura	RMN ¹ H	EM (M+H) ⁺	Procedimiento
76	(S)-3-(5-bencilisoxazol-3-carboxamido)-N,N,5-trimetil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 8,86 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,24 - 7,39 (m, 7H), 6,55 (s, 1H), 4,88 (dt, J = 11,4, 7,9 Hz, 1H), 4,57 - 4,65 (m, 1H), 4,44 (dd, J = 10,0, 7,7 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,98 (d, J = 13,6 Hz, 6H).	449,2	F
77	(S)-5-bencil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 8,85 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,25 - 7,38 (m, 7H), 7,20 - 7,25 (m, 1H), 6,54 (s, 1H), 4,83 (dt, J = 11,6, 8,0 Hz, 1H), 4,58 (dd, J = 11,6, 9,9 Hz, 1H), 4,39 (dd, J = 9,9, 7,8 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,30 (s, 3H)	378,3	F
78	(S)-metil 3-(5-bencilisoxazol-3-carboxamido)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-carboxilato		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 8,90 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,27 - 7,39 (m, 6H), 6,55 (s, 1H), 4,87 (dt, J = 11,7, 7,8 Hz, 1H), 4,66 (dd, J = 11,6, 9,9 Hz, 1H), 4,47 (dd, J = 9,9, 7,6 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,88 (s, 3H).	436,4	F
79	(S)-5-(ciclopentilmetil)-N-(5-metil-7-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ = 8,66 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 7,22 - 7,44 (m, 6 H), 7,07 - 7,17 (m, 1 H), 6,96 - 7,06 (m, 2 H), 6,55 (s, 1 H), 5,32 (d, J=4,5 Hz, 1 H), 4,65 (dt, J=11,7, 7,0 Hz, 1 H), 4,22 (s, 2 H), 3,47 - 3,69 (m, 2 H), 3,33 ppm (s, 3 H)	452	H
80	(S)-5-bencil-N-(5-metil-4-oxo-7-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ 8,33 - 8,57 (m, 1H), 8,04 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,91 (dt, J = 11,6, 7,6 Hz, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,51 (dd, J = 9,7, 7,5 Hz, 1H), 3,39 (s, 3H), 2,72 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,18 - 2,31 (m, 1H), 1,40 - 1,80 (m, 5H), 1,07 - 1,31 (m, 3H)	462,2	F

(continuación)

Ej	Nombre	Estructura	RMN ¹ H	EM (M+H) ⁺	Procedimiento
81	(S)-5-bencil-N-(7-fluoro-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 13,22 (s a, 1H), 8,11 (s a, 1H), 7,47 (dd, J = 9,9, 2,8 Hz, 1H), 7,19 - 7,34 (m, 6H), 7,09 - 7,16 (m, 1H), 6,37 (s a, 1H), 4,84 (dt, J = 11,5, 8,0 Hz, 1H), 4,47 - 4,56 (m, 1H), 4,35 - 4,42 (m, 1H), 3,98 (s a, 2H), 3,30 (s, 3H).	395,2	F
82	(S)-N-(7-fluoro-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-(4-metilbencil)-1H-pirazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 13,18 (s a, 1H), 8,09 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 9,9, 3,0 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 9,0, 5,7 Hz, 1H), 7,09 - 7,15 (m, 5H), 6,34 (s a, 1H), 4,84 (dt, J = 11,4, 8,1 Hz, 1H), 4,46 - 4,56 (m, 1H), 4,35 - 4,42 (m, 1H), 3,93 (s a, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,26 (s, 3H).	409,3	F
83	(S)-1-bencil-N-(7-fluoro-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 8,69 (s, 1H), 8,61 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 9,9, 3,0 Hz, 1H), 7,32 - 7,41 (m, 5H), 7,27 (dd, J = 9,0, 5,7 Hz, 1H), 7,13 (td, J = 8,5, 3,0 Hz, 1H), 5,66 (s, 2H), 4,88 (dt, J = 11,6, 7,9 Hz, 1H), 4,60 (dd, J = 11,5, 10,0 Hz, 1H), 4,40 (dd, J = 9,9, 7,8 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H).	396,2	F
84	(S)-1-bencil-N-(7-fluoro-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-imidazol-4-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 8,01 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 9,7, 2,9 Hz, 1H), 7,25 - 7,39 (m, 6H), 7,13 (td, J = 8,5, 2,9 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,83 (dt, J = 11,3, 7,9 Hz, 1H), 4,37 - 4,50 (m, 2H), 3,31 (s, 3H).	395,3	F
85	(S)-5-bencil-N-(7-(1-(2-cianoetil)-1H-tetrazol-5-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 13,23 (s a, 1H), 8,11 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,28 - 7,34 (m, 2H), 7,19 - 7,26 (m, 3H), 6,38 (s, 1H), 4,95 (dt, J = 11,6, 7,6 Hz, 1H), 4,74 - 4,88 (m, 2H), 4,59 - 4,67 (m, 1H), 4,48 - 4,54 (m, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,24 (t, J = 6,3 Hz, 2H).	498,4	F

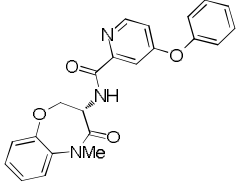
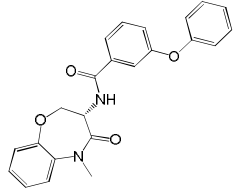
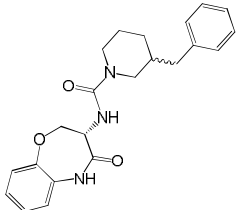
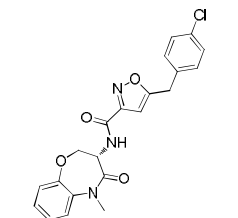
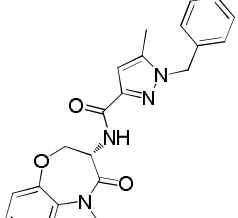
(continuación)

Ej	Nombre	Estructura	RMN ¹ H	EM (M+H) ⁺	Procedimiento
86	(S)-1-bencil-N-(5-metil-4-oxo-7-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-imidazol-4-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 12,66 (s a, 1H), 8,02 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,28 - 7,41 (m, 6H), 5,23 (s, 2H), 4,86 (dt, J = 11,6, 7,7 Hz, 1H), 4,53 - 4,60 (m, 1H), 4,43 - 4,49 (m, 1H), 3,36 (s, 3H).	377,3	A
87	(S)-5-bencil-N-(7-fluoro-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 14,38 (s a, 1H), 8,45 (s a, 1H), 7,48 (dd, J = 9,9, 3,0 Hz, 1H), 7,22 - 7,36 (m, 6H), 7,14 (td, J = 8,5, 2,9 Hz, 1H), 5,76 (s, 1H), 4,81 - 4,90 (m, 1H), 4,60 (t, J = 10,5 Hz, 1H), 4,40 (dd, J = 9,7, 7,7 Hz, 1H), 4,13 (s a, 2H), 3,31 (s, 3H).	396,2	A
88	(S)-5-bencil-N-(6-fluoro-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 8,91 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,26 - 7,43 (m, 7H), 7,13 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,88 (dt, J = 11,6, 7,9 Hz, 1H), 4,61 (dd, J = 11,4, 10,1 Hz, 1H), 4,41 (dd, J = 10,0, 7,7 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,22 (d, 2H).	396,3	F
89	(S)-1-bencil-N-(6-fluoro-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-imidazol-4-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 8,02 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,24 - 7,43 (m, 7H), 7,14 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,87 (dt, J = 11,4, 7,8 Hz, 1H), 4,49 - 4,57 (m, 1H), 4,40 (dd, J = 10,0, 7,7 Hz, 1H), 3,23 (d, 3H).	395,3	F
90	(S)-5-bencil-N-(6-fluoro-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 10,08 (s, 1H), 8,84 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,12 - 7,39 (m, 7H), 7,06 (d, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,87 (dt, J = 11,3, 7,7 Hz, 1H), 4,62 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 4,48 (dd, J = 10,2, 7,5 Hz, 1H), 4,21 - 4,26 (m, 2H).	382,3	F

(continuación)

Ej	Nombre	Estructura	RMN ¹ H	EM (M+H) ⁺	Procedimiento
91	(S)-5-bencil-N-(6-fluoro-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 14,48 (s a, 1H), 8,52 (s a, 1H), 7,21 - 7,45 (m, 7H), 7,14 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,89 (dt, J = 11,5, 7,8 Hz, 1H), 4,58 - 4,70 (m, 1H), 4,41 (dd, J = 9,9, 7,8 Hz, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,23 (d, J = 2,3 Hz, 3H).	396,3	H
92	(S)-N-(7-fluoro-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-(4-metilbencil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 14,31 (s, 1H), 8,41 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 9,9, 3,0 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 9,0, 5,7 Hz, 1H), 7,07 - 7,20 (m, 5H), 4,85 (dt, J = 11,3, 7,9 Hz, 1H), 4,54 - 4,70 (m, 1H), 4,40 (dd, J = 9,9, 7,8 Hz, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,31 (s, 3H).	410,2	H
93	(S)-N-(6-fluoro-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-(3-fluorobencil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 8,50 (s a, 1H), 7,25 - 7,44 (m, 3H), 7,06 - 7,17 (m, 4H), 4,89 (dt, J = 11,6, 7,8 Hz, 1H), 4,64 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 4,42 (dd, J = 9,9, 7,8 Hz, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,23 (d, 3H).	414,2	H
94	(S)-5-bencil-N-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)furano-2-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 10,10 (s, 1H), 8,39 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,30 - 7,38 (m, 2H), 7,22 - 7,30 (m, 3H), 7,09 - 7,18 (m, 5H), 6,30 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 4,76 - 4,86 (m, 1H), 4,44 - 4,53 (m, 1H), 4,35 - 4,42 (m, 1H), 4,06 (s, 2H)	363	F
95	(S)-3-(metil(fenil) amino)-N-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)benzamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 10,07 (s, 1H), 8,64 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,27 - 7,49 (m, 5H), 7,09 - 7,21 (m, 5H), 6,97 - 7,08 (m, 3H), 4,88 (dt, J = 10,7, 7,7 Hz, 1H), 4,47 - 4,56 (m, 1H), 4,37 - 4,45 (m, 1H), 3,30 (s, 3H)	388	F
96	(S)-1-(4-fluorobencil)-N-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 10,15 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,60 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 8,4, 5,6 Hz, 2H), 7,23 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 7,14 (s, 4H), 5,66 (s, 2H), 4,84 (dt, J = 10,5, 7,3 Hz, 1H), 4,49 - 4,58 (m, 1H), 4,39 - 4,47 (m, 1H)	382	F

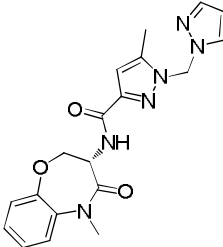
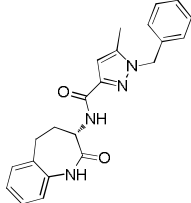
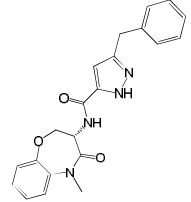
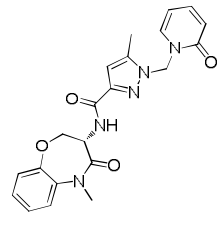
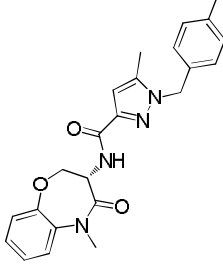
(continuación)

Ej	Nombre	Estructura	RMN ¹ H	EM (M+H) ⁺	Procedimiento
97	(S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4-fenoxipicolinamida		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,89 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,34 - 7,44 (m, 2H), 7,12 - 7,26 (m, 5H), 7,01 - 7,10 (m, 2H), 6,93 (dd, J = 5,7, 2,7 Hz, 1H), 5,05 (dt, J = 11,3, 7,4 Hz, 1H), 4,72 (dd, J = 9,7, 7,5 Hz, 1H), 4,29 (dd, J = 11,1, 9,9 Hz, 1H), 3,42 (s, 3H)	390	A
98	(S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-3-fenoxi benzamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 8,75 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,46 - 7,56 (m, 3H), 7,38 - 7,46 (m, 2H), 7,13 - 7,37 (m, 5H), 7,04 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,91 (dt, J = 11,7, 8,2 Hz, 1H), 4,51 - 4,60 (m, 1H), 4,40 (dd, J = 9,8, 7,8 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H)	389	F
99	3-bencil-N-((S)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)piperidina-1-carboxamida	 (Mezcla de diaestereómeros)	RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 9,93 (s a, 1H), 7,02 - 7,34 (m, 9H), 6,56 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,54 (dt, J = 10,8, 7,9 Hz, 1H), 4,23 - 4,44 (m, 2H), 3,69 - 3,93 (m, 2H), 2,64 - 2,85 (m, 1H), 2,53 - 2,60 (m, 1H), 2,34 - 2,48 (m, 2H), 1,51 - 1,72 (m, 3H), 1,17 - 1,40 (m, 1H), 0,99 - 1,17 (m, 1H)	380	D
100	(S)-5-(4-clorobencil)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 8,88 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,38 - 7,45 (m, 2H), 7,19 - 7,38 (m, 5H), 6,56 (s, 1H), 4,84 (dt, J = 11,5, 8,0 Hz, 1H), 4,53 - 4,63 (m, 1H), 4,40 (dd, J = 9,8, 7,8 Hz, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,31 (s, 3H)	412	F
101	(S)-1-bencil-5-metil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 8,07 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 7,7, 1,9 Hz, 1H), 7,26 - 7,40 (m, 5H), 7,21 - 7,26 (m, 1H), 7,13 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 6,49 (s, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,84 (dt, J = 11,5, 7,8 Hz, 1H), 4,50 - 4,60 (m, 1H), 4,41 (dd, J = 9,7, 7,7 Hz, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,22 (s, 3H)	391	F

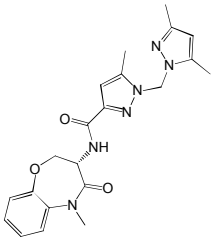
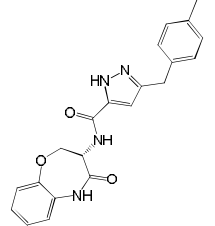
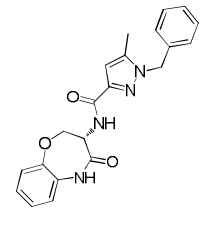
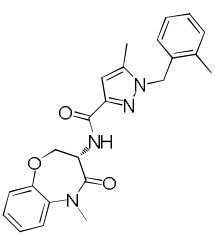
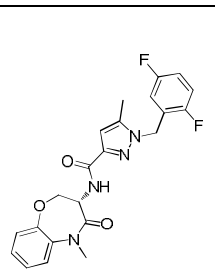
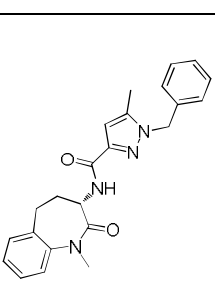
(continuación)

Ej	Nombre	Estructura	RMN ¹ H	EM (M+H) ⁺	Procedimiento
102	(S)-5-(ciclopentilmetil)-N-(6-fluoro-8-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 14,17 (s a, 1H), 10,03 (s, 1H), 8,34 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,86 (dt, J = 11,0, 7,6 Hz, 1H), 4,60 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 4,47 (dd, J = 9,9, 7,4 Hz, 1H), 2,74 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,20 - 2,30 (m, 1H), 1,46 - 1,76 (m, 6H), 1,14 - 1,28 (m, 2H)	388,3	F
103	3-bencil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)pirrolidin-1-carboxamida		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 7,27 - 7,34 (m, 4H), 7,15 - 7,26 (m, 5H), 5,24 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,88 (dt, J = 11,2, 7,0 Hz, 1H), 4,63 (dd, J = 9,7, 7,5 Hz, 1H), 4,16 (dd, J = 11,2, 9,7 Hz, 1H), 3,44 - 3,55 (m, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,27 - 3,36 (m, 1H), 3,01 - 3,09 (m, 1H), 2,71 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 2,44 - 2,54 (m, 1H), 1,96 - 2,06 (m, 1H), 1,61 - 1,71 (m, 1H)	380	D
104	3-bencil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)pirrolidin-1-carboxamida		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 7,27 - 7,34 (m, 4H), 7,15 - 7,26 (m, 5H), 5,27 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,87 (dt, J = 11,2, 7,0 Hz, 1H), 4,64 (dd, J = 9,7, 7,5 Hz, 1H), 4,17 (dd, J = 11,2, 9,7 Hz, 1H), 3,46 - 3,57 (m, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,30 (td, J = 9,1, 7,3 Hz, 1H), 3,04 (dd, J = 9,6, 7,8 Hz, 1H), 2,67 - 2,74 (m, 2H), 2,43 - 2,56 (m, 1H), 1,94 - 2,06 (m, 1H), 1,60 - 1,72 (m, 1H)	380	D
105	N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-3-fenoxi pirrolidin-1-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 7,44 - 7,50 (m, 1H), 7,18 - 7,33 (m, 5H), 6,90 - 6,99 (m, 3H), 6,38 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 5,03 (s a, 1H), 4,54 - 4,66 (m, 1H), 4,36 - 4,45 (m, 1H), 4,30 - 4,22 (m, 1H), 3,37 - 3,62 (m, 4H), 3,30 & 3. 28 (dos s, 3H), 2,03 - 2,19 (m, 2H)	382	D

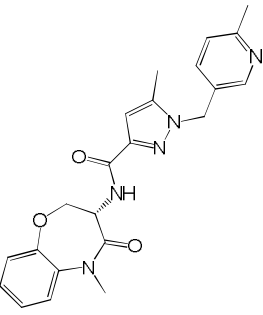
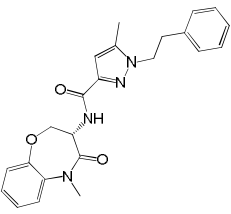
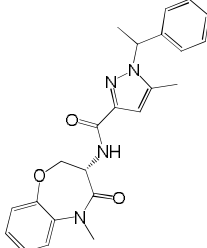
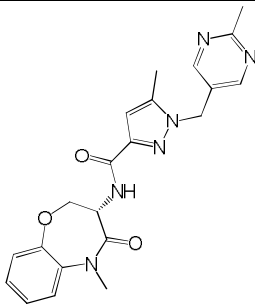
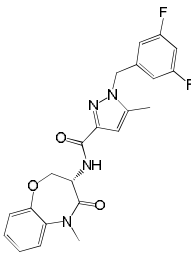
(continuación)

Ej	Nombre	Estructura	RMN ¹ H	EM (M+H) ⁺	Procedimiento
106	(S)-1-((1H-pirazol-1-il)metil)-5-metil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 8,08 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 7,5, 1,8 Hz, 1H), 7,26 - 7,36 (m, J = 14,7, 7,4, 7,4, 1,9 Hz, 2H), 7,22 - 7,26 (m, 1H), 6,41 - 6,47 (m, 3H), 6,30 - 6,35 (m, 1H), 4,83 (dt, J = 11,4, 8,0 Hz, 1H), 4,48 - 4,57 (m, 1H), 4,41 (dd, J = 9,9, 7,7 Hz, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,46 (s, 3H)	381	F
107	(S)-1-bencil-5-metil-N-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 10,00 (s, 1H), 7,88 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,25 - 7,41 (m, 5H), 7,09 - 7,22 (m, 3H), 7,04 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,34 (dt, J = 11,5, 7,8 Hz, 1H), 2,64 - 2,85 (m, 2H), 2,37 - 2,49 (m, 1H), 2,13 - 2,30 (m, 4H)	375	F
108	(S)-3-bencil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-pirazol-5-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 13,22 (s a, 1H), 8,11 (s a, 1H), 7,50 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,18 - 7,36 (m, 8H), 6,41 (s a, 1H), 4,83 (dt, J = 11,4, 7,8 Hz, 1H), 4,51 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 4,35 - 4,42 (m, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,31 (s, 3H)	377	F
109	(S)-5-metil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1-((2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-1H-pirazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 8,07 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 6,9, 1,6 Hz, 1H), 7,44 - 7,53 (m, 2H), 7,21 - 7,36 (m, 3H), 6,40 - 6,47 (m, 2H), 6,33 (td, J = 6,8, 1,3 Hz, 1H), 6,14 (s, 2H), 4,83 (dt, J = 11,4, 8,0 Hz, 1H), 4,46 - 4,56 (m, 1H), 4,41 (dd, J = 9,8, 7,8 Hz, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,47 (s, 3H)	408	F
110	(S)-5-metil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1-(4-metilbencil)-1H-pirazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 8,06 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,21 - 7,37 (m, 3H), 7,17 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,03 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,47 (s, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,84 (dt, J = 11,5, 7,9 Hz, 1H), 4,55 (dd, J = 11,4, 9,9 Hz, 1H), 4,41 (dd, J = 9,8, 7,8 Hz, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,21 (s, 3H)	405	F

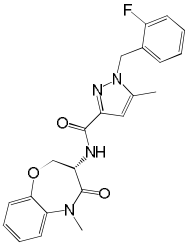
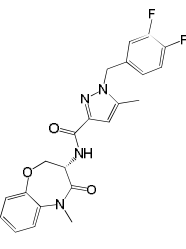
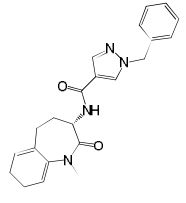
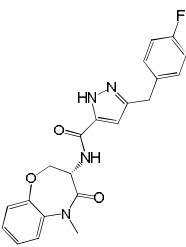
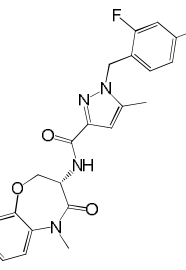
(continuación)

Ej	Nombre	Estructura	RMN ¹ H	EM (M+H) ⁺	Procedimiento
111	(S)-1-((3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)metil)-5-metil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 8,01 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 7,7, 1,9 Hz, 1H), 7,22 - 7,36 (m, 3H), 6,43 (s, 1H), 6,24 (s, 2H), 5,86 (s, 1H), 4,81 (dt, J = 11,3, 7,8 Hz, 1H), 4,37 - 4,55 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,48 (s, 6H), 2,07 (s, 3H)	409	F
112	(S)-3-(4-metilbencil)-N-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-pirazol-5-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 13,18 (s a, 1H), 10,13 (s, 1H), 8,10 (s a, 1H), 7,02 - 7,27 (m, 8H), 6,37 (s a, 1H), 4,72 - 4,87 (m, 1H), 4,34 - 4,53 (m, 2H), 3,93 (s a, 2H), 2,27 (s, 3H)	377	F
113	(S)-1-bencil-5-metil-N-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 10,15 (s, 1H), 8,09 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,27 - 7,42 (m, 3H), 7,09 - 7,19 (m, 6H), 6,52 (s, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,81 (dt, J = 10,4, 7,2 Hz, 1H), 4,40 - 4,53 (m, 2H), 2,23 (s, 3H)	377	F
114	(S)-5-metil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1-(2-metilbencil)-1H-pirazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 8,02 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,07 - 7,38 (m, 6H), 6,53 (s, 1H), 6,40 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,83 (dt, J = 11,5, 7,8 Hz, 1H), 4,46 - 4,57 (m, 1H), 4,41 (dd, J = 9,9, 7,7 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,19 (s, 3H)	405	F
115	(S)-1-(2,5-difluorobencil)-5-metil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 8,05 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 7,7, 1,9 Hz, 1H), 7,21 - 7,38 (m, 5H), 6,76 (ddd, J = 8,8, 5,6, 3,1 Hz, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,43 (s, 2H), 4,83 (dt, J = 11,4, 8,0 Hz, 1H), 4,48 - 4,57 (m, 1H), 4,40 (dd, J = 9,8, 7,8 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,28 (s, 3H)	427	F
116	(S)-1-bencil-5-metil-N-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 7,89 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,23 - 7,42 (m, 7H), 7,12 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 6,46 (s, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,34 (dt, J = 11,5, 7,8 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,63 - 2,80 (m, 2H), 2,35 (tt, J = 12,8, 7,4 Hz, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,06 - 2,20 (m, 1H)	389	F

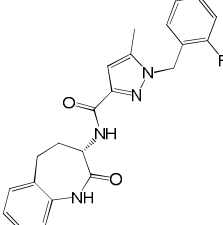
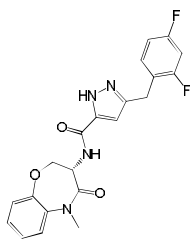
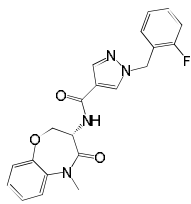
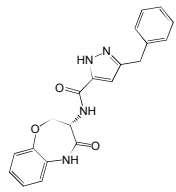
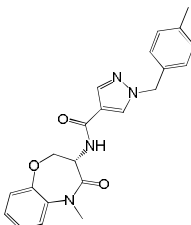
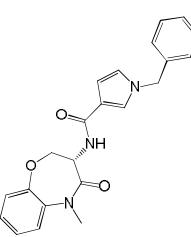
(continuación)

Ej	Nombre	Estructura	RMN ¹ H	EM (M+H) ⁺	Procedimiento
117	(S)-5-metil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1-((6-metilpiridin-3-il)metil)-1H-pirazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 8,47 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,44 - 7,53 (m, 2H), 7,21 - 7,36 (m, 3H), 6,49 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,84 (dt, J = 11,4, 7,8 Hz, 1H), 4,53 (dd, J = 11,5, 10,0 Hz, 1H), 4,40 (dd, J = 9,8, 7,8 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,28 (s, 3H)	406	F
118	(S)-5-metil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 8,04 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,20 - 7,37 (m, 6H), 7,13 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 6,34 (s, 1H), 4,85 (dt, J = 11,4, 8,0 Hz, 1H), 4,51 - 4,60 (m, 1H), 4,43 (dd, J = 9,7, 7,7 Hz, 1H), 4,29 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,08 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,97 (s, 3H)	405	F
119	5-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1-(1-feniletil)-1H-pirazol-3-carboxamida	 (Mezcla de diaestereómeros)	RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 8,07 (dd, J = 7,9, 2,4 Hz, 1H), 7,48 - 7,54 (m, 1H), 7,23 - 7,39 (m, 6H), 7,17 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,46 (s, 1H), 5,68 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 4,81 - 4,91 (m, 1H), 4,57 (ddd, J = 11,4, 9,9, 4,3 Hz, 1H), 4,45 (dd, J = 9,8, 7,8 Hz, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,85 (dd, J = 6,8, 3,8 Hz, 3H), en realidad dos dobletes de diaestereómeros)	405	F
120	(S)-5-metil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1-((2-metilpirimidin-5-il)metil)-1H-pirazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 8,60 (s, 2H), 8,08 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 7,7, 1,9 Hz, 1H), 7,20 - 7,36 (m, 3H), 6,47 (s, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,83 (dt, J = 11,5, 7,9 Hz, 1H), 4,54 (dd, J = 11,4, 9,9 Hz, 1H), 4,40 (dd, J = 9,8, 7,8 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,32 (s, 3H)	407	F
121	(S)-1-(3,5-difluorobencil)-5-metil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 8,11 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,17 - 7,37 (m, 4H), 6,78 - 6,88 (m, 2H), 6,51 (s, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,84 (dt, J = 11,5, 7,9 Hz, 1H), 4,55 (dd, J = 11,4, 9,9 Hz, 1H), 4,41 (dd, J = 9,8, 7,8 Hz, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,24 (s, 3H)	427	v

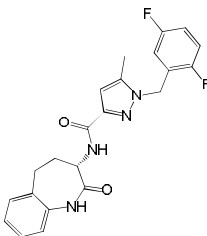
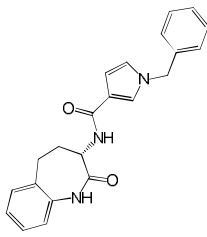
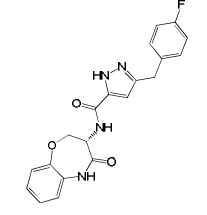
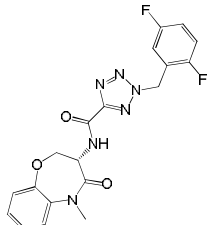
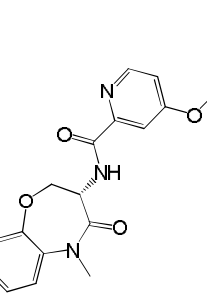
(continuación)

Ej	Nombre	Estructura	RMN ¹ H	EM (M+H) ⁺	Procedimiento
122	(S)-1-(2-fluorobencil)-5-metil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 8,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 7,7, 1,9 Hz, 1H), 7,15 - 7,44 (m, 6H), 6,93 (td, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,83 (dt, J = 11,5, 7,8 Hz, 1H), 4,48 - 4,58 (m, 1H), 4,40 (dd, J = 9,8, 7,8 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,26 (s, 3H)	409	F
123	(S)-1-(3,4-difluorobencil)-5-metil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 8,09 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,39 - 7,52 (m, 2H), 7,20 - 7,37 (m, 4H), 6,96 (ddd, J = 6,1, 4,0, 2,0 Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,84 (dt, J = 11,5, 7,9 Hz, 1H), 4,50 - 4,59 (m, 1H), 4,41 (dd, J = 9,8, 7,8 Hz, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,24 (s, 3H)	427	F
124	(S)-1-bencil-N-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 8,28 (s, 1H), 8,25 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,20 - 7,43 (m, 9H), 5,35 (s, 2H), 4,37 (dt, J = 11,2, 8,4 Hz, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,66 - 2,74 (m, 2H), 2,12 - 2,23 (m, 2H)	375	F
125	(S)-3-(4-fluorobencil)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-pirazol-5-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 13,23 (s a, 1H), 8,09 (s a, 1H), 7,50 (dd, J = 7,5, 1,8 Hz, 1H), 7,20 - 7,37 (m, 5H), 7,10 - 7,18 (m, 2H), 6,37 (s a, 1H), 4,83 (dt, J = 11,3, 8,0 Hz, 1H), 4,50 (t, J = 11,0 Hz, 1H), 4,39 (dd, J = 9,7, 7,9 Hz, 1H), 3,98 (s a, 2H), 3,31 (s, 3H)	395	F
126	(S)-1-(2,4-difluorobencil)-5-metil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 8,02 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,20 - 7,37 (m, 4H), 7,00 - 7,15 (m, 2H), 6,49 (s, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,83 (dt, J = 11,5, 7,8 Hz, 1H), 4,48 - 4,56 (m, 1H), 4,40 (dd, J = 9,8, 7,8 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,27 (s, 3H)	427	F

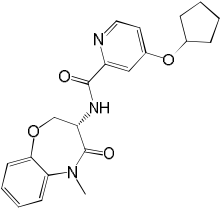
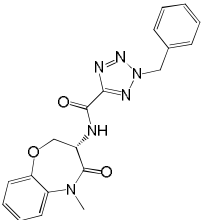
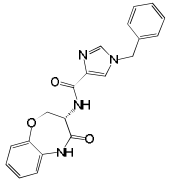
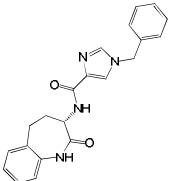
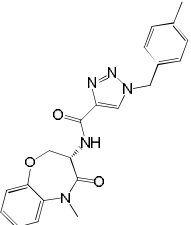
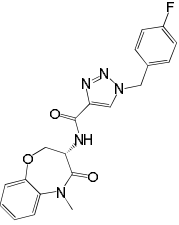
(continuación)

Ej	Nombre	Estructura	RMN ¹ H	EM (M+H) ⁺	Procedimiento
127	(S)-1-(2-fluorobencil)-5-metil-N-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 9,99 (s a, 1H), 7,78 - 7,94 (m, 1H), 7,11 - 7,48 (m, 6H), 6,88 - 7,10 (m, 2H), 6,50 (s a, 1H), 5,43 (s a, 2H), 4,25 - 4,42 (m, 1H), 2,64 - 2,85 (m, 2H), 2,38 - 2,61 (m, 4H), 2,05 - 2,22 (m, 1H)	393	F
128	(S)-3-(2,4-difluorobencil)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-pirazol-5-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 8,22 (s a, 1H), 7,50 (dd, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,19 - 7,40 (m, 5H), 7,06 (td, J = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 6,41 (s a, 1H), 4,83 (dt, J = 11,5, 8,0 Hz, 1H), 4,51 (t, J = 10,8 Hz, 1H), 4,38 (dd, J = 9,8, 7,8 Hz, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,31 (s, 3H)	413	F
129	(S)-1-(2-fluorobencil)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 8,37 (d, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,52 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,37 - 7,45 (m, 1H), 7,18 - 7,36 (m, 6H), 5,42 (s, 2H), 4,89 (dt, J = 11,7, 8,2 Hz, 1H), 4,30 - 4,48 (m, 2H), 3,30 (s, 3H)	395	F
130	(S)-3-bencil-N-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-pirazol-5-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 10,13 (s, 1H), 8,19 (s a, 1H), 7,10 - 7,36 (m, 10H), 6,44 (s a, 1H), 4,80 (dt, J = 10,2, 7,4 Hz, 1H), 4,37 - 4,51 (m, 2H), 3,99 (s, 2H)	363	F
131	(S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1-(4-metilbencil)-1H-pirazol-4-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 8,33 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,51 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,10 - 7,37 (m, 7H), 5,30 (s, 2H), 4,83 - 4,94 (m, 1H), 4,30 - 4,49 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,29 (s, 3H)	391	F
132	(S)-1-bencil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-pirrol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 7,91 - 7,98 (m, 1H), 7,48 - 7,53 (m, 1H), 7,42 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,19 - 7,39 (m, 8H), 6,86 (t, J = 2,5 Hz, 1H), 6,51 (dd, J = 2,8, 1,8 Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,88 (dt, J = 11,9, 8,2 Hz, 1H), 4,46 (dd, J = 11,8, 9,8 Hz, 1H), 4,31 (dd, J = 9,8, 7,8 Hz, 1H), 3,30 (s, 3H)	773 (2M+Na)	F

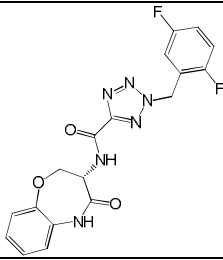
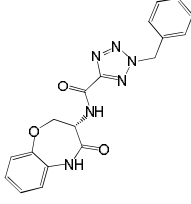
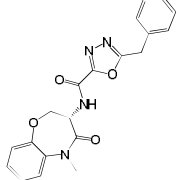
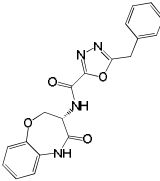
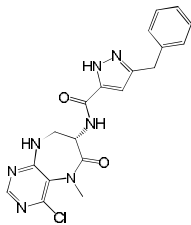
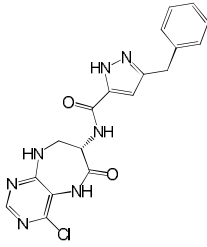
(continuación)

Ej	Nombre	Estructura	RMN ¹ H	EM (M+H) ⁺	Procedimiento
133	(S)-1-(2,5-difluorobencil)-5-metil-N-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 9,99 (s, 1H), 7,87 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,21 - 7,40 (m, 4H), 7,13 - 7,20 (m, 1H), 7,03 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,77 (ddd, J = 8,7, 5,6, 3,3 Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,33 (dt, J = 11,5, 7,9 Hz, 1H), 2,64 - 2,82 (m, 2H), 2,37 - 2,48 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,17 (td, J = 12,0, 7,7 Hz, 1H)	411	F
134	(S)-1-bencil-N-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-1H-pirrol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 9,80 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,20 - 7,44 (m, 8H), 7,11 - 7,17 (m, 1H), 7,03 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,84 (t, J = 2,5 Hz, 1H), 6,48 - 6,54 (m, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,32 - 4,46 (m, 1H), 2,64 - 2,80 (m, 2H), 2,24 (td, J = 9,6, 5,6 Hz, 2H)	360	F
135	(S)-3-(4-fluorobencil)-N-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-pirazol-5-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 13,21 (s a, 1H), 10,13 (s a, 1H), 8,11 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,06 - 7,36 (m, 8H), 6,40 (s a, 1H), 4,80 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,35 - 4,53 (m, 2H), 3,99 (s a, 2H)	381	F
136	(S)-2-(2,5-difluorobencil)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-2H-tetrazol-5-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 9,15 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,43 - 7,56 (m, 2H), 7,22 - 7,41 (m, 5H), 6,09 (s, 2H), 4,88 (dt, J = 11,5, 7,9 Hz, 1H), 4,66 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 4,43 (dd, J = 9,5, 8,0 Hz, 1H), 3,32 (s, 3H)	415	F
137	(S)-4-butoxi-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)picolinamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 8,88 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 7,5, 1,8 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,24 - 7,38 (m, 3H), 7,20 (dd, J = 5,8, 2,8 Hz, 1H), 4,86 (dt, J = 11,2, 7,8 Hz, 1H), 4,44 - 4,60 (m, 2H), 4,12 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,34 (s, 3H), 1,66 - 1,78 (m, 2H), 1,43 (sxt, J = 7,4 Hz, 2H), 0,93 (t, J = 7,4 Hz, 3H)	370	F

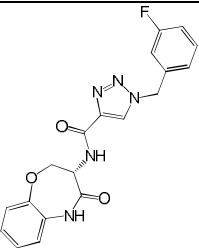
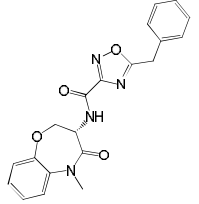
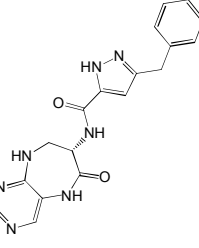
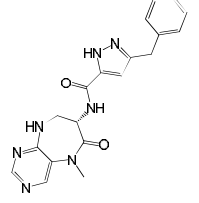
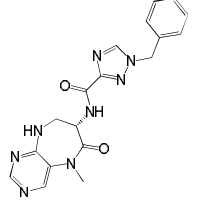
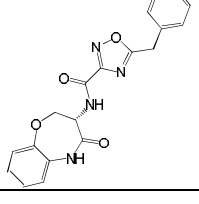
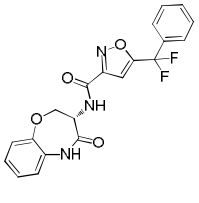
(continuación)

Ej	Nombre	Estructura	RMN ¹ H	EM (M+H) ⁺	Procedimiento
138	(S)-4-(ciclopentiloxi)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)picolinamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 8,88 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,47 - 7,56 (m, 1H), 7,42 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,22 - 7,39 (m, 3H), 7,16 (dd, J = 5,5, 2,5 Hz, 1H), 5,00 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,86 (dt, J = 11,1, 8,0 Hz, 1H), 4,39 - 4,61 (m, 2H), 3,34 (s a, 3H), 1,86 - 2,03 (m, 2H), 1,51 - 1,77 (m, 6H)	382	F
139	(S)-2-bencil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-2H-tetrazol-5-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 9,14 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,19 - 7,45 (m, 8H), 6,03 (s, 2H), 4,87 (dt, J = 11,5, 7,9 Hz, 1H), 4,65 (t, J = 10,8 Hz, 1H), 4,42 (dd, J = 9,8, 8,0 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H)	379	F
140	(S)-1-bencil-N-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-imidazol-4-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 10,17 (s, 1H), 8,06 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,25 - 7,45 (m, 5H), 7,03 - 7,24 (m, 4H), 5,25 (s, 2H), 4,71 - 4,84 (m, 1H), 4,38 - 4,48 (m, 2H)	363	F
141	(S)-1-bencil-N-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-1H-imidazol-4-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 10,01 (s, 1H), 7,83 - 7,92 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,24 - 7,43 (m, 7H), 7,12 - 7,20 (m, 1H), 7,03 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,32 (dt, J = 11,4, 7,9 Hz, 1H), 2,65 - 2,84 (m, 2H), 2,40 - 2,50 (m, 1H), 2,10 (td, 1H)	361	F
142	(S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1-(4-metilbencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 8,66 (s, 1H), 8,57 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,48 - 7,54 (m, 2H), 7,17 - 7,36 (m, 6H), 5,60 (s, 2H), 4,86 (dt, J = 11,5, 7,9 Hz, 1H), 4,60 (t, J = 10,8 Hz, 1H), 4,40 (dd, J = 9,7, 7,9 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,28 (s, 3H)	392	F
143	(S)-1-(4-fluorobencil)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 8,70 (s, 1H), 8,59 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 8,4, 5,6 Hz, 2H), 7,18 - 7,37 (m, 5H), 5,65 (s, 2H), 4,86 (dt, J = 11,5, 8,0 Hz, 1H), 4,61 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 4,40 (dd, J = 9,7, 7,9 Hz, 1H), 3,32 (s, 3H)	396	F

(continuación)

Ej	Nombre	Estructura	RMN ¹ H	EM (M+H) ⁺	Procedimiento
144	(S)-2-(2,5-difluorobencil)-N-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-2H-tetrazol-5-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 10,17 (s, 1H), 9,15 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,43 - 7,51 (m, 1H), 7,33 - 7,41 (m, 2H), 7,09 - 7,19 (m, 4H), 6,10 (s, 2H), 4,80 - 4,90 (m, 1H), 4,57 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 4,45 (dd, 1H)	401	F
145	(S)-2-bencil-N-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-2H-tetrazol-5-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 10,17 (s, 1H), 9,14 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,36 - 7,46 (m, 5H), 7,10 - 7,18 (m, 4H), 6,05 (s, 2H), 4,86 (dt, J = 10,5, 7,3 Hz, 1H), 4,57 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 4,45 (dd, 1H)	365	F
146	(S)-5-bencil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 9,43 (s a, 1H), 7,52 (dd, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,21 - 7,41 (m, 8H), 4,80 (s a, 1H), 4,65 (dd, J = 11,6, 9,9 Hz, 1H), 4,35 - 4,45 (m, 3H), 3,31 (s, 3H)	379	F
147	(S)-5-bencil-N-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 10,17 (s, 1H), 9,43 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,28 - 7,42 (m, 5H), 7,11 - 7,17 (m, 4H), 4,79 (dt, J = 10,5, 7,3 Hz, 1H), 4,56 (t, J = 10,5 Hz, 1H), 4,44 (dd, J = 10,5, 6,5 Hz, 1H), 4,39 (s, 2H)	365	F
148	(S)-3-bencil-N-(4-cloro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirimido[4,5-b][1,4]diazepin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 13,23 (s a, 1H), 8,22 - 8,31 (m, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,02 (s a, 1H), 7,29 - 7,34 (m, 2H), 7,21 - 7,27 (m, 3H), 6,41 (s a, 1H), 4,80 - 4,92 (m, 1H), 3,99 (s a, 2H), 3,64 (s a, 1H), 3,39 - 3,50 (m, 1H), 3,17 (s, 3H)	412	F
149	(S)-3-bencil-N-(4-cloro-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirimido[4,5-b][1,4]diazepin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 13,24 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 8,35 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,05 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,19 - 7,37 (m, 5H), 6,43 (s, 1H), 4,73 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,01 (s, 2H), 3,59 - 3,69 (m, 1H), 3,42 - 3,53 (m, 1H)	398	F

(continuación)

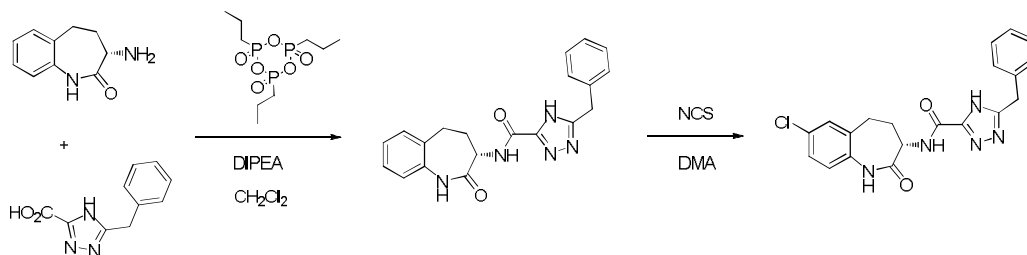
Ej	Nombre	Estructura	RMN ¹ H	EM (M+H) ⁺	Procedimiento
150	(S)-1-(3-fluorobencil)-N-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 10,14 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,60 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,44 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 7,06 - 7,28 (m, 7H), 5,70 (s, 2H), 4,77 - 4,92 (m, 1H), 4,48 - 4,61 (m, 1H), 4,39 - 4,48 (m, 1H)	382	F
151	(S)-5-bencil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 9,10 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,21 - 7,41 (m, 8H), 4,84 (dt, J = 11,4, 7,9 Hz, 1H), 4,62 (dd, J = 11,5, 10,0 Hz, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,42 (dd, J = 9,9, 7,6 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H)	379	F
152	(S)-3-bencil-N-(6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pirrido[4,5-b][1,4]diazepin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 13,22 (s a, 1H), 10,25 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,09 (s a, 1H), 7,95 - 8,04 (m, 2H), 7,29 - 7,35 (m, 2H), 7,20 - 7,28 (m, 3H), 6,43 (s, 1H), 4,55 - 4,65 (m, 1H), 4,01 (s, 2H), 3,54 - 3,63 (m, 1H), 3,38 - 3,48 (m, 1H)	364	F
153	(S)-3-bencil-N-(5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pirrido[4,5-b][1,4]diazepin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 9,08 (s a, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,17 (s a, 1H), 7,19 - 7,36 (m, 6H), 6,44 (s, 1H), 4,78 - 4,89 (m, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,55 - 3,70 (m, 2H), 3,33 (s, 3H)	378	F
154	(S)-1-bencil-N-(5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pirrido[4,5-b][1,4]diazepin-7-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 9,10 (s a, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,42 - 8,49 (m, 2H), 7,30 - 7,43 (m, 5H), 5,51 (s, 2H), 4,82 - 4,89 (m, 1H), 3,58 - 3,71 (m, 2H), 3,34 (s, 3H)	379	F
155	(S)-5-bencil-N-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 10,17 (s, 1H), 9,07 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,08 - 7,46 (m, 9H), 4,76 - 4,89 (m, 1H), 4,37 - 4,61 (m, 4H)	365	F
156	(S)-5-(difluoro(fenil)metil)-N-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 4,34 (t, 1 H) 4,79 (dd, J=10,36, 6,57 Hz, 1 H) 5,09 (dt, J=10,55, 6,60 Hz, 1 H) 6,87 (s, 1 H) 7,05 - 7,10 (m, 1 H) 7,13 - 7,23 (m, 3 H) 7,45 - 7,68 (m, 5 H) 7,83 (d, J=6,82 Hz, 1 H) 8,26 (s, 1 H)	400	A

(continuación)

Ej	Nombre	Estructura	RMN ¹ H	EM (M+H) ⁺	Procedimiento
157	(S)-5-(difluoro(fenil)metil)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 3,46 (s, 3 H) 4,28 (dd, J=11,12, 9,85 Hz, 1 H) 4,76 (dd, J=9,85, 7,33 Hz, 1 H) 5,04 (dt, J=11,12, 7,07 Hz, 1 H) 6,83 (s, 1 H) 7,18 - 7,32 (m, 5 H) 7,45 - 7,56 (m, 3 H) 7,56 - 7,64 (m, 2 H) 7,83 (d, J=6,82 Hz, 1 H)	414	A
158	(S)-5-(3-bromobencil)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 3,34 (s, 3 H) 3,91 (s, 2 H) 4,21 (dd, J=11,37, 9,85 Hz, 1 H) 4,59 (dd, J=9,85, 7,58 Hz, 1 H) 5,06 (dt, J=11,49, 7,64 Hz, 1 H) 6,43 (s, 1 H) 7,00 - 7,21 (m, 6 H) 7,21 - 7,32 (m, 2 H) 8,07 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 12,45 (s a, 1 H)	455	A
159	(S)-5-(4-bromobencil)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 3,31 (s, 3 H) 3,97 (s, 2 H) 4,39 (dd, J=9,60, 7,83 Hz, 1 H) 4,52 (t, J=10,74 Hz, 1 H) 4,83 (d, J=11,62 Hz, 1 H) 6,38 (s, 1 H) 7,09 - 7,40 (m, 5 H) 7,43 - 7,62 (m, 3 H) 8,08 (d, J=8,08 Hz, 1 H) 13,22 (s, 1 H)	455	A
160	5-bencil-N-(7-bromo-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 2,02 - 2,75 (m, 2 H) 2,77 - 3,09 (m, 2 H) 4,12 (s, 2 H) 4,66 (dt, J=11,18, 7,67 Hz, 1 H) 6,34 (s, 1 H) 6,91 (d, J=8,34 Hz, 1 H) 7,23 - 7,39 (m, 5 H) 7,39 - 7,49 (m, 3 H) 7,68 (d, J=6,82 Hz, 1 H)	442	F

Ejemplo de Referencia 161

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



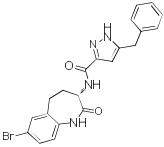
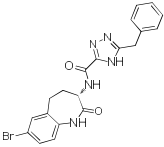
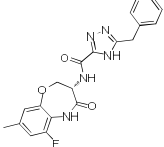
- 5 Preparación 1: El compuesto del título se preparó mediante acoplamiento de la amina y el ácido apropiados usando el Procedimiento H.

Preparación 2: A una disolución de (S)-3-amino-4,5-dihidro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-ona (50 g, 284 mmoles), ácido

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

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

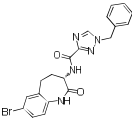
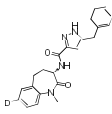
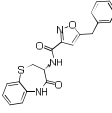
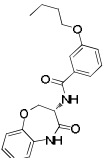
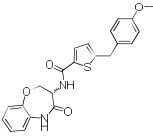
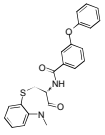
Los siguientes compuestos se prepararon mediante acoplamiento de la amina y el ácido apropiados usando el procedimiento indicado.

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

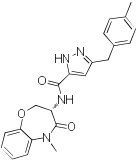
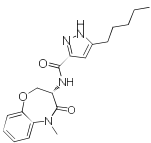
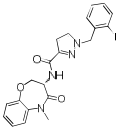
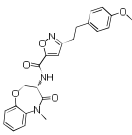
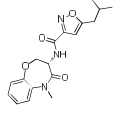
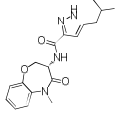
(continuación)

165	(S)-5-bencil-N-(7-ciano-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,34 (m, 2 H) 2,62 - 2,87 (m, 2 H) 4,12 (s a, 2 H) 4,23 - 4,48 (m, 1 H) 7,19 (d, J=8,34 Hz, 1 H) 7,21 - 7,39 (m, 5 H) 7,75 (dd, J=8,21, 1,89 Hz, 1 H) 7,83 (d, J=1,77 Hz, 1 H) 8,30 (s a, 1 H) 10,38 (s, 1 H)	387	F
166	(S)-5-bencil-N-(2-oxo-7-(1H-tetrazol-5-il)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,20 - 2,39 (m, 1 H) 2,44 (m, 1 H) 2,75 - 2,85 (m, 2 H) 4,11 (s, 2 H) 4,39 (dt, J=11,37, 7,83 Hz, 1 H) 7,12 (d, J=8,34 Hz, 1 H) 7,20 - 7,38 (m, 5 H) 7,91 (dd, J=8,21, 1,89 Hz, 1 H) 7,97 (d, J=1,52 Hz, 1 H) 8,32 (s a, 1 H) 10,12 (s, 1 H)	430	F 1
167	(S)-5-bencil-N-(2-oxo-7-(1H-pirazol-4-il)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,42 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 1,80 - 1,96 (m, 1 H) 1,97 - 2,11 (m, 1 H) 2,11 - 2,27 (m, 1 H) 3,35 (s, 2 H) 3,82 (dd, J=11,49, 7,96 Hz, 1 H) 6,29 (d, J=8,08 Hz, 1 H) 6,38 - 6,59 (m, 5 H) 6,65 - 6,82 (m, 2 H) 7,19 (s a, 2 H)	428	F
168	5-bencil-N-(1-metil-2-oxo-7-(2,2,2-trifluoro-1,1-dihidroxietil)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 2,11 (m, 2 H) 2,51 - 2,70 (m, 2 H) 3,44 (s, 3 H) 4,00 (s, 2 H) 4,68 (dt, J=11,56, 7,86 Hz, 1 H) 6,50 (s, 1 H) 7,14 - 7,32 (m, 6 H) 7,37 (d, J=8,34 Hz, 1 H) 7,96 (s, 1 H) 8,05 (d, J=8,34 Hz, 1 H) 8,22 (d, J=7,83 Hz, 1 H)	489	F
169	(S)-5-bencil-N-(5-metil-7-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 14,38 (s a, 1H), 8,45 (s a, 1H), 8,04 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,23 - 7,37 (m, 5H), 4,91 (dt, J = 11,5, 7,8 Hz, 1H), 4,62 - 4,81 (m, 1H), 4,49 (dd, J = 9,4, 7,9 Hz, 1H), 4,14 (s a, 2H), 3,39 (s, 3H), 2,61 (s, 3H)	460,2	F

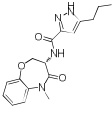
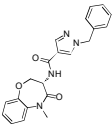
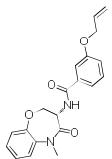
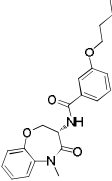
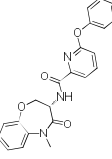
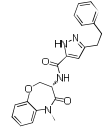
(continuación)

170	(S)-1-bencil-N-(7-bromo-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,22 (t, J=11,62 Hz, 1 H) 2,37 - 2,48 (m, 1 H) 2,63 - 2,79 (m, 2 H) 4,32 (dt, J=11,43, 7,80 Hz, 1 H) 5,48 (s, 2 H) 6,99 (d, J=8,34 Hz, 1 H) 7,27 - 7,42 (m, 5 H) 7,47 (dd, J=8,46, 2,40 Hz, 1 H) 7,57 (d, J=2,27 Hz, 1 H) 8,29 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 8,82 (s, 1 H) 10,07 (s, 1 H)	442	F
171	N-[(3S)-7-deuterio-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-3-il]-5-(fenilmetil)-1H-pirazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (400 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 2,10 - 2,21 (m, 1 H) 2,54 (s a, 1 H) 2,68 - 2,81 (m, 1 H) 2,86 (dd, J=13,26, 7,96 Hz, 1 H) 3,41 (s, 3 H) 4,02 (s, 2 H) 4,52 (dd, J=11,62, 7,83 Hz, 1 H) 6,45 (s a, 1 H) 7,23 (d, J=7,33 Hz, 3 H) 7,26 - 7,35 (m, 4 H) 7,35 - 7,44 (m, 2 H)	376	A
172	(R)-5-bencil-N-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]tiazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 7,80 (s a, 1H), 7,70 (dd, J = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,49 - 7,60 (m, 1H), 7,18 - 7,48 (m, 5H), 7,14 (dd, J = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,86 (dt, J = 11,7, 7,0 Hz, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,98 (dd, J = 11,1, 6,6 Hz, 1H), 3,04 (t, J = 11,4 Hz, 1H)	380	A
173	(S)-3-butoxi-N-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)benzamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 10,08 (s a, 1H), 8,67 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 4,5 Hz, 4H), 7,16 (s a, 6H), 4,90 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,33 - 4,67 (m, 2H), 4,02 (s a, 2H), 1,72 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 1,30 - 1,56 (m, 2H), 0,77 - 1,06 (m, 3H)	355	F
174	(S)-5-(4-metoxibencil)-N-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)tiofeno-2-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 10,07 (s, 1H), 8,52 - 8,69 (m, 1H), 7,69 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,05 - 7,28 (m, 6H), 6,78 - 7,01 (m, 3H), 4,67 - 4,94 (m, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,72 (s, 3H)	409	F
175	(R)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]tiazepin-3-il)-3-fenoxibenzamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 8,91 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,56 - 7,75 (m, 4H), 6,92 - 7,55 (m, 8H), 4,58 (dt, J = 12,1, 7,4 Hz, 1H), 3,52 (dd, J = 11,4, 7,1 Hz, 2H), 3,29 (s, 3H)	405	A

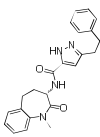
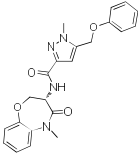
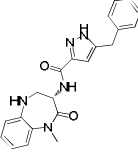
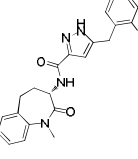
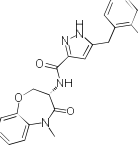
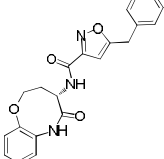
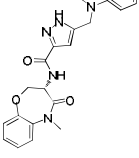
(continuación)

176	(S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-(4-metilbencil)-1H-pirazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 13,18 (s a, 1H), 8,40 - 8,72 (m, 1H), 8,05 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 7,01 - 7,40 (m, 6H), 6,34 (s a, 1H), 5,76 (s, 1H), 4,72 - 5,01 (m, 1H), 4,25 - 4,68 (m, 2H), 3,93 (s a, 3H), 2,26 (s, 3H)	391	A
177	(S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-pentil-1H-pirazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) 13,04 (s, 1H), 8,06 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,08 - 7,41 (m, 3H), 6,38 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 4,71 - 4,97 (m, 1H), 4,28 - 4,64 (m, 2H), 2,49 - 2,56 (m, 3H), 1,46 - 1,80 (m, 2H), 1,12 - 1,43 (m, 6H), 0,86 (t, J = 6,9 Hz, 3H)	357	F
178	(S)-1-(2-yodobencil)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) 8,15 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,82 - 8,01 (m, 2H), 7,51 (dd, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,19 - 7,45 (m, 4H), 7,11 (td, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 6,65 - 6,83 (m, 2H), 5,45 (s, 2H), 4,85 (dt, J = 11,5, 7,9 Hz, 1H), 4,55 (dd, J = 11,5, 10,0 Hz, 1H), 4,40 (dd, J = 9,8, 7,8 Hz, 1H), 3,16 - 3,40 (m, 3H)	503	F
179	(S)-3-(4-metoxifenetil)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)isoxazol-5-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 9,14 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 6,96 - 7,41 (m, 5H), 6,75 - 6,97 (m, 3H), 4,83 (dt, J = 11,5, 8,0 Hz, 1H), 4,31 - 4,68 (m, 2H), 3,64 - 3,78 (m, 3H), 3,31 (s, 3H), 2,83 - 3,07 (m, 4H)	422	F
180	(S)-5-isobutil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 8,86 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,10 - 7,44 (m, 3H), 6,58 (s, 1H), 4,85 (dt, J = 11,6, 8,0 Hz, 1H), 4,61 (dd, J = 11,6, 9,9 Hz, 1H), 4,41 (dd, J = 9,7, 7,7 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,71 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 2,00 (dt, J = 13,5, 6,8 Hz, 1H), 0,91 (d, 6H)	344	F
181	(S)-5-isobutil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) 13,04 (s a, 1H), 8,09 (s a, 1H), 7,51 (dd, J = 7,7, 1,9 Hz, 1H), 7,09 - 7,43 (m, 3H), 6,39 (s a, 1H), 4,84 (dt, J = 11,5, 7,9 Hz, 1H), 4,27 - 4,65 (m, 2H), 2,48 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,88 (dt, J = 13,6, 6,8 Hz, 2H), 1,09 - 1,41 (m, 1H), 0,67 - 1,06 (m, 6H)	343	F

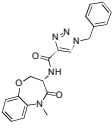
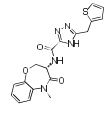
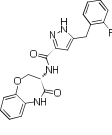
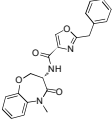
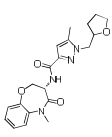
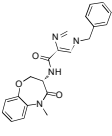
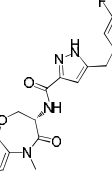
(continuación)

182	(S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-propil-1H-pirazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) 8,11 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 7,7, 1,9 Hz, 1H), 7,16 - 7,44 (m, 3H), 6,42 (s, 1H), 4,84 (dt, J = 11,5, 7,9 Hz, 1H), 4,25 - 4,67 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,58 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,51 - 1,69 (m, 2H), 1,20 - 1,30 (m, 0H), 0,88 (t, J = 7,3 Hz, 3H)	329	F
183	(S)-1-bencil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) 8,17 - 8,45 (m, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,52 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,14 - 7,43 (m, 9H), 5,28 - 5,47 (m, 2H), 4,89 (dt, J = 11,7, 8,3 Hz, 1H), 4,24 - 4,57 (m, 2H), 3,40 (s a, 3H)	377	F
184	(S)-3-(aliloxi)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)benzamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) 8,66 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,94 - 7,65 (m, 8H), 5,93 - 6,21 (m, J = 17,3, 10,5, 5,2, 5,2 Hz, 1H), 5,42 (dd, J = 17,2, 1,6 Hz, 1H), 5,28 (dd, J = 10,5, 1,5 Hz, 1H), 4,93 (dt, J = 11,7, 8,1 Hz, 1H), 4,51 - 4,73 (m, 3H), 4,41 (dd, J = 9,8, 7,8 Hz, 1H), 3,32 (s, 3H)	353	F
185	(S)-3-butoxi-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)benzamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) 8,65 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,19 - 7,47 (m, 5H), 7,05 - 7,17 (m, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,93 (dt, J = 11,8, 8,2 Hz, 1H), 4,58 (dd, J = 11,8, 10,0 Hz, 1H), 4,41 (dd, J = 9,9, 7,9 Hz, 1H), 4,02 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,32 (s, 3H), 1,61 - 1,82 (m, 2H), 1,34 - 1,60 (m, 2H), 0,95 (t, J = 7,4 Hz, 3H)	367	F
186	(S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-6-fenoxi picolinamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) 8,42 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,94 - 8,11 (m, 1H), 7,73 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,42 - 7,61 (m, 3H), 7,20 - 7,39 (m, 5H), 7,13 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,81 (dt, J = 11,4, 7,6 Hz, 1H), 4,49 (dd, J = 9,9, 7,6 Hz, 1H), 4,37 (dd, J = 11,4, 10,1 Hz, 1H), 3,33 - 3,39 (m, 3H)	390	F
187	(S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-3-fenil-1H-pirazol-5-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) 13,09 (s a, 1H), 8,06 (s a, 1H), 7,50 (dd, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,07 - 7,39 (m, 8H), 6,38 (s a, 1H), 4,83 (dt, J = 11,2, 7,9 Hz, 1H), 4,25 - 4,62 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,92 (s, 4H)	391	A

(continuación)

188	(S)-N-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-3-fenetil-1H-pirazol-5-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) 13,09 (s a, 1H), 8,06 (s a, 1H), 7,50 (dd, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,07 - 7,39 (m, 8H), 6,38 (s a, 1H), 4,83 (dt, J = 11,2, 7,9 Hz, 1H), 4,25 - 4,62 (m, 2H), 2,92 (s, 4H), 2,81-2,91 (m, 2H)	375	A
189	(S)-1-metil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-(fenoximetil)-1H-pirazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) 8,11 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,89 - 7,61 (m, 9H), 6,76 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,84 (dt, J = 11,6, 7,9 Hz, 1H), 4,32 - 4,66 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,32 (d, J = 4,0 Hz, 2H)	407	F
190	(S)-5-bencil-N-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) 13,19 (s, 1H), 7,91 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,91 - 7,46 (m, 9H), 6,37 (s, 1H), 5,38 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,64 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 3,85 - 4,20 (m, 3H), 3,65 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 3,36 - 3,56 (m, 1H), 3,33 (s, 3H)	376	F
191	(S)-5-(2-fluorobencil)-N-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) 13,19 (s a, 1H), 7,91 (s a, 1H), 6,83 - 7,68 (m, 7H), 6,29 (s a, 1H), 4,22 - 4,47 (m, 1H), 3,86 - 4,20 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,57 - 2,87 (m, 2H), 2,14 (s a, 2H)	393	A
192	(S)-5-(2-fluorobencil)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) 13,27 (s a, 1H), 8,43 - 8,79 (m, 1H), 8,09 (s a, 1H), 7,49 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,01 - 7,41 (m, 6H), 6,32 (s a, 1H), 4,75 - 4,97 (m, 1H), 4,25 - 4,66 (m, 2H), 4,01 (s a, 2H), 3,34 (s, 3H)	395	A
193	(S)-5-bencil-N-(5-oxo-3,4,5,6-tetrahidro-2H-benzo[b][1,4]oxazocin-4-il)isoxazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (CDCl ₃) 7,90 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,07 - 7,47 (m, 7H), 6,32 (s, 1H), 5,32 (s, 1H), 4,56 - 4,88 (m, 2H), 3,93 - 4,25 (m, 3H), 2,26 - 2,48 (m, 1H), 1,98 - 2,20 (m, 1H)	378	A
194	(S)-5-((metil(fenil) amino)metil)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) 13,27 (s a, 1H), 7,85 - 8,22 (m, 1H), 6,42 - 7,68 (m, 9H), 6,36 (s a, 1H), 4,83 (s a, 1H), 4,28 - 4,74 (m, 4H), 3,17 - 3,42 (m, 3H), 2,69 (s, 3H)	406	A

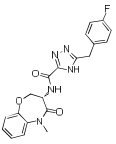
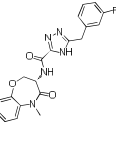
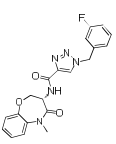
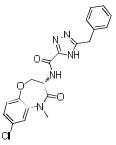
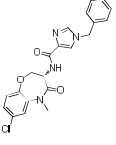
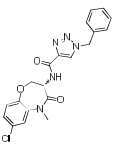
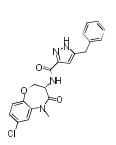
(continuación)

195	(S)-1-bencil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 8,69 (s, 1H), 8,57 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,17 - 7,43 (m, 8H), 5,66 (s, 2H), 4,86 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 4,60 (dd, J = 11,6, 10,1 Hz, 1H), 4,40 (dd, J = 9,9, 7,6 Hz, 1H), 3,22 - 3,40 (m, 3H)	378	A
196	(S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-(tiofen-2-ilmetil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 14,42 (s a, 1H), 8,42 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,22 - 7,45 (m, 4H), 6,93 - 7,02 (m, 2H), 4,78 - 4,88 (m, 1H), 4,59 (t, J = 10,5 Hz, 1H), 4,24 - 4,47 (m, 3H), 3,32 (s, 3H)	384,1	F
197	(S)-5-(2-fluorobencil)-N-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) 13,26 (s a, 1H), 10,12 (s a, 1H), 8,11 (s a, 1H), 6,96 - 7,48 (m, 9H), 6,34 (s a, 1H), 4,78 (s a, 1H), 4,29 - 4,63 (m, 2H), 4,02 (s a, 2H)	381	A
198	(S)-2-bencil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)oxazol-4-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) 8,56 (s, 1H), 8,24 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 7,7, 1,9 Hz, 1H), 7,12 - 7,43 (m, 8H), 4,83 (dt, J = 11,6, 7,9 Hz, 1H), 4,57 (dd, J = 11,5, 10,0 Hz, 1H), 4,40 (dd, J = 9,9, 7,8 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,20 - 3,38 (m, 3H)	378	A
199	5-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1-((tetrahydrofuran-2-il)metil)-1H-pirazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (CDCl ₃) 8,58 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,98 - 7,39 (m, 3H), 6,47 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,97 - 5,40 (m, 1H), 4,51 - 4,85 (m, 1H), 3,94 - 4,47 (m, 3H), 3,64 - 3,94 (m, 1H), 3,44 (d, J = 1,3 Hz, 3H), 2,21 - 2,42 (m, 3H), 2,05 (s, 2H), 1,63 - 1,95 (m, 2H), 1,18 - 1,41 (m, 2H)	385	A
200	(S)-1-bencil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-imidazol-4-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 7,98 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 7,16 - 7,42 (m, 7H), 5,23 (s, 2H), 4,81 (dt, J = 11,2, 7,9 Hz, 1H), 4,27 - 4,60 (m, 2H), 3,22 - 3,43 (m, 3H)	377	A
201	(S)-5-(3-fluorobencil)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) 13,23 (s a, 1H), 8,08 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,16 - 7,43 (m, 4H), 6,91 - 7,16 (m, 3H), 6,41 (s, 1H), 4,72 - 4,97 (m, 1H), 4,27 - 4,63 (m, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,15 - 3,43 (m, 3H)	395	A

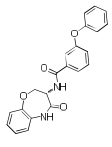
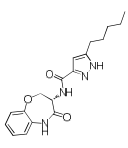
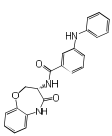
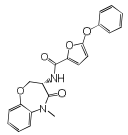
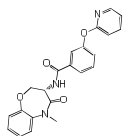
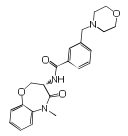
(continuación)

202	(S)-5-(3-fluorobencil)-N-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) 13,22 (s, 1H), 10,13 (s, 1H), 8,10 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,24 - 7,58 (m, 2H), 6,94 - 7,22 (m, 6H), 6,43 (s, 1H), 4,71 - 4,94 (m, 1H), 4,37 - 4,54 (m, 2H), 4,02 (s, 2H)	381	A
203	(S)-5-bencil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)tiofeno-2-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ □ 8,60 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,15 - 7,38 (m, 8H), 6,95 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 4,84 (dt, J = 11,7, 8,1 Hz, 1H), 4,50 (dd, J = 11,7, 10,0 Hz, 1H), 4,37 (dd, J = 9,9, 7,8 Hz, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,30 (s, 3H)	393	A
204	(S)-1-(3-fluorobencil)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-imidazol-4-carboxamida		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,37 (ninguno, 1H), 7,99 (d, J = 7,83 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 1,26 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 1,01 Hz, 1H), 7,00 - 7,59 (m, 8H), 5,25 (s, 2H), 4,81 (dt, J = 8,02, 11,24 Hz, 1H), 4,32 - 4,57 (m, 2H), 3,32 (d, J = 4,29 Hz, 3H)	395	A
205	(S)-1-(3-fluorobencil)-N-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-1H-imidazol-4-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) 9,83 (s, 1H), 8,44 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,89 - 8,13 (m, 1H), 7,77 (s, 1H), 6,69 - 7,57 (m, 7H), 5,76 (s, 1H), 5,50 (s, 2H), 4,23 - 4,50 (m, 1H), 2,61 - 2,84 (m, 2H), 2,13 - 2,37 (m, 2H)	379	A
206	(S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1-(4-metilbencil)-1H-imidazol-4-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) 7,97 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 6,97 - 7,41 (m, 6H), 5,76 (s, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,81 (dt, J = 11,2, 7,9 Hz, 1H), 4,21 - 4,59 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,27 (s, 3H)	391	A
207	(S)-5-(4-metilbencil)-N-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) 13,95 - 14,91 (m, 1H), 10,16 (s, 1H), 8,51 (s a, 1H), 7,08 - 7,52 (m, 7H), 4,80 (dt, J = 10,5, 7,1 Hz, 1H), 4,35 - 4,64 (m, 2H), 4,12 (s, 2H), 2,51 (s, 3H)	364	A
208	(S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-(4-metilbencil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) 14,13 - 14,72 (m, 1H), 8,31 - 8,77 (m, 1H), 6,82 - 7,66 (m, 8H), 4,83 (dt, J = 11,6, 7,9 Hz, 1H), 4,29 - 4,72 (m, 2H), 4,06 (s, 2H), 3,10 - 3,45 (m, 3H), 2,27 (s, 3H)	392	A

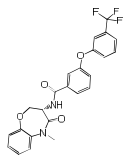
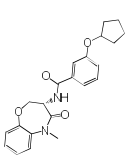
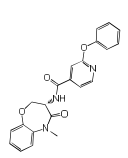
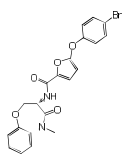
(continuación)

209	(S)-5-(4-fluorobencil)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) 14,08 - 14,88 (m, 1H), 8,48 (s a, 1H), 6,84 - 7,75 (m, 8H), 4,83 (dt, J = 11,6, 7,9 Hz, 1H), 4,60 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 4,41 (dd, J = 9,9, 7,8 Hz, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,00 - 3,47 (m, 3H)	396	A
210	(S)-5-(3-fluorobencil)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) 14,09 - 14,89 (m, 1H), 8,50 (s a, 1H), 6,75 - 7,62 (m, 8H), 4,83 (dt, J = 11,4, 7,8 Hz, 1H), 4,60 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 4,41 (dd, J = 9,7, 7,7 Hz, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,32 (s, 3H)	396	A
211	(S)-1-(3-fluorobencil)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) 8,72 (s, 1H), 8,58 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,07 - 7,65 (m, 8H), 5,68 (s, 2H), 4,87 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 4,60 (dd, J = 11,6, 9,9 Hz, 1H), 4,40 (dd, J = 9,9, 7,8 Hz, 1H), 3,21 - 3,41 (m, 3H)	396	A
212	(S)-5-bencil-N-(7-cloro-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,93 - 15,01 (m, 1H), 8,22 - 8,73 (m, 1H), 7,66 (d, J = 2,53 Hz, 1H), 7,06 - 7,45 (m, 6H), 4,74 - 5,11 (m, 1H), 4,54 - 4,70 (m, 1H), 4,42 (dd, J = 7,58, 9,85 Hz, 1H), 3,14 - 3,46 (m, 3H)	412	A
213	(S)-1-bencil-N-(7-cloro-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-imidazol-4-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) 8,00 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,14 - 7,51 (m, 7H), 5,23 (s, 2H), 4,83 (dt, J = 11,4, 7,8 Hz, 1H), 4,28 - 4,64 (m, 2H), 3,26 - 3,39 (m, 3H)	411	A
214	(S)-1-bencil-N-(7-cloro-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) 8,70 (s, 1H), 8,60 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,10 - 7,52 (m, 6H), 5,66 (s, 2H), 4,88 (dt, J = 11,6, 8,0 Hz, 1H), 4,62 (dd, J = 11,5, 10,0 Hz, 1H), 4,41 (dd, J = 9,7, 7,7 Hz, 1H), 3,22 - 3,40 (m, 3H)	412	A
215	(S)-5-bencil-N-(7-cloro-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) 13,21 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,06 - 7,51 (m, 5H), 6,37 (d, J = 1,8 Hz, 2H), 4,84 (dt, J = 11,6, 7,9 Hz, 1H), 4,31 - 4,67 (m, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,18 - 3,41 (m, 3H)	411	A

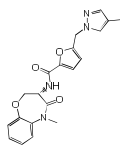
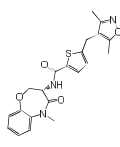
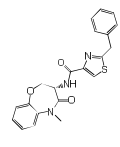
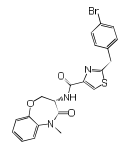
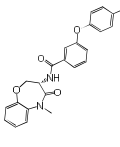
(continuación)

216	(S)-N-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-3-fenoxibenzamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 10,06 (s, 1H), 8,75 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,65 - 7,70 (m, 1H), 7,48 - 7,55 (m, 2H), 7,38 - 7,45 (m, 2H), 7,09 - 7,24 (m, 6H), 7,01 - 7,06 (m, 2H), 4,81 - 4,93 (m, 1H), 4,50 (dd, J = 11,5, 10,6 Hz, 1H), 4,41 (dd, J = 10,6, 7,0 Hz, 1H)	375	A
217	(S)-N-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-pentil-1H-pirazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 13,01 (s a, 1H), 10,13 (s, 1H), 8,06 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,10 - 7,18 (m, 4H), 6,39 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,76-4,83 (m, 1H), 4,39 - 4,49 (m, 2H), 2,60 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,59 (quin, J = 7,5 Hz, 2H), 1,19 - 1,36 (m, 4H), 0,86 (t, J = 6,9 Hz, 3H)	343	A
218	(S)-N-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-3-(fenilamino) benzamida		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,06 (s, 1H), 8,57 (d, J = 8,34 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,33 (d, J = 5,05 Hz, 2H), 7,20 - 7,29 (m, 3H), 7,11 - 7,19 (m, 4H), 7,09 (d, J = 7,58 Hz, 2H), 6,86 (t, J = 7,20 Hz, 1H), 4,84 - 4,93 (m, 1H), 4,47 - 4,57 (m, 1H), 4,38 - 4,46 (m, 1H)	374	A
219	(S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-fenoxifurano-2-carboxamida		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,44 (d, 1H), 7,51 (dd, J = 1,77, 7,83 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 8,08 Hz, 2H), 7,23 - 7,36 (m, 3H), 7,22 (d, J = 3,54 Hz, 1H), 7,15 - 7,20 (m, 1H), 5,88 (d, J = 3,54 Hz, 1H), 4,84 (dt, J = 8,08, 11,62 Hz, 1H), 4,54 (dd, J = 9,85, 11,62 Hz, 1H), 4,36 (dd, J = 7,71, 9,98 Hz, 1H), 3,33 (s, 3H)	379	A
220	(S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-3-(piridin-2-iloxi)benzamida		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,73 (d, J = 8,34 Hz, 1H), 8,16 (dd, J = 1,26, 4,80 Hz, 1H), 7,85 - 7,93 (m, 1H), 7,73 (d, J = 8,08 Hz, 1H), 7,63 (t, J = 1,89 Hz, 1H), 7,50 - 7,57 (m, 2H), 7,34 (dd, 2H), 7,26 - 7,32 (m, 1H), 7,21 - 7,26 (m, 1H), 7,13 - 7,18 (m, 1H), 7,10 (d, J = 8,34 Hz, 1H), 4,92 (dt, J = 8,12, 11,81 Hz, 1H), 4,56 (dd, J = 9,98, 11,75 Hz, 1H), 4,40 (dd, J = 7,71, 9,98 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H)	390	A
221	(S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-3-(morfolino metil)benzamida		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,77 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 7,96 (s a, 2H), 7,56 - 7,72 (m, 2H), 7,54 (dd, J = 1,76, 7,78 Hz, 1H), 7,22 - 7,39 (m, 3H), 4,94 (dt, J = 8,22, 11,67 Hz, 1H), 4,58 (dd, J = 9,91, 11,67 Hz, 1H), 4,43 (dd, J = 7,91, 9,91 Hz, 1H),	396	A

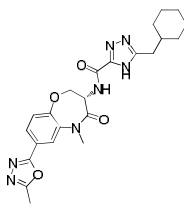
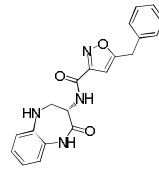
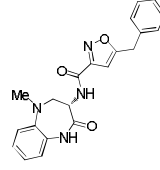
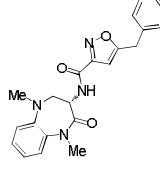
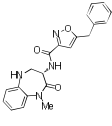
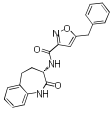
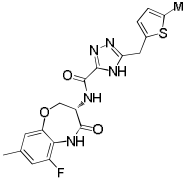
(continuación)

			4,36 (s a, 1H), 3,79 - 4,04 (m, 2H), 3,59 - 3,77 (m, 3H), 3,32 (s a, 5H)		
222	(S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-3-(3-(trifluorometil)fenoxi)benzamida		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,78 (d, J = 8,28 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,03 Hz, 1H), 7,61 - 7,69 (m, 1H), 7,56 - 7,60 (m, 1H), 7,55 (d, J = 5,52 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,51 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 1,76 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,26 - 7,36 (m, 2H), 7,21 - 7,26 (m, 1H), 4,91 (dt, J = 8,16, 11,80 Hz, 1H), 4,56 (dd, J = 10,04, 11,80 Hz, 1H), 4,40 (dd, J = 7,78, 9,79 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H)	457	A
223	(S)-3-(ciclopentiloxi)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)benzamida		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,64 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 1,76, 7,78 Hz, 1H), 7,33 - 7,43 (m, 3H), 7,32 (t, J = 2,51 Hz, 1H), 7,26 - 7,31 (m, 1H), 7,21 - 7,26 (m, 1H), 7,10 (dt, J = 1,98, 7,59 Hz, 1H), 4,90 - 4,98 (m, 1H), 4,84 - 4,90 (m, 1H), 4,58 (dd, J = 9,91, 11,67 Hz, 1H), 4,40 (dd, J = 7,78, 9,79 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 1,84 - 1,99 (m, 1H), 1,65 - 1,77 (m, 3H), 1,53 - 1,65 (m, 2H)	381	A
224	(S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-2-fenoxi-isonicotinamida		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,03 (d, J = 8,34 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 5,05 Hz, 1H), 7,47 - 7,55 (m, 2H), 7,41 - 7,47 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,27 - 7,37 (m, 2H), 7,21 - 7,27 (m, 2H), 7,13 - 7,19 (m, 2H), 4,91 (dt, J = 7,99, 11,81 Hz, 1H), 4,56 (dd, J = 10,11, 11,62 Hz, 1H), 4,44 (dd, J = 7,83, 9,85 Hz, 1H), 3,32 (s, 3H)	390	A
225	(S)-5-(4-bromofenoxi)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)furano-2-carboxamida		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,47 (d, J = 8,28 Hz, 1H), 7,60 - 7,66 (m, 1H), 7,52 (dd, J = 1,76, 7,78 Hz, 1H), 7,26 - 7,35 (m, 2H), 7,23 (q, J = 2,76 Hz, 1H), 7,13 - 7,19 (m, 1H), 5,96 (d, J = 3,76 Hz, 1H), 4,84 (dt, J = 8,16, 11,80 Hz, 1H), 4,54 (dd, J = 10,04, 11,54 Hz, 1H), 4,36 (dd, J = 7,78, 9,79 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,08 (s, 1H)	459	A

(continuación)

226	(S)-5-((4-metil-1H-pirazol-1-il)metil)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)furano-2-carboxamida		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,48 (d, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,52 (dd, <i>J</i> = 1,89, 7,71 Hz, 1H), 7,28 - 7,36 (m, 2H), 7,21 - 7,28 (m, 2H), 7,15 (d, <i>J</i> = 3,54 Hz, 1H), 6,51 (d, <i>J</i> = 3,54 Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,84 (dt, <i>J</i> = 8,27, 11,75 Hz, 1H), 4,54 (dd, <i>J</i> = 9,85, 11,62 Hz, 1H), 4,37 (dd, <i>J</i> = 7,71, 9,73 Hz, 1H), 3,31 (s, 2H), 2,00 (s, 2H)	381	A
227	(S)-5-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)tiofeno-2-carboxamida		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,59 (d, <i>J</i> = 8,28 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,52 (dd, <i>J</i> = 1,76, 7,78 Hz, 1H), 7,20 - 7,42 (m, 7H), 5,74 (s, 2H), 4,87 (dt, <i>J</i> = 8,03, 11,54 Hz, 1H), 4,59 (dd, <i>J</i> = 10,04, 11,54 Hz, 1H), 4,40 (dd, <i>J</i> = 7,91, 9,91 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 1,21 (d, <i>J</i> = 6,27 Hz, 1H)	412	A
228	(S)-2-bencil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)tiazol-4-carboxamida		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,41 (d, <i>J</i> = 7,78 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,51 (dd, <i>J</i> = 1,88, 7,65 Hz, 1H), 7,38 (d, <i>J</i> = 4,52 Hz, 3H), 7,29 - 7,37 (m, 4H), 7,27 (td, <i>J</i> = 1,88, 7,84 Hz, 1H), 4,86 (dt, <i>J</i> = 7,87, 11,36 Hz, 1H), 4,54 - 4,64 (m, 1H), 4,45 (dd, <i>J</i> = 7,78, 9,79 Hz, 1H), 4,42 (s, 2H), 2,08 (s, 1H)	394	A
229	(S)-2-(4-bromobencil)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)tiazol-4-carboxamida		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,10 (d, 1H), 7,51 (dd, <i>J</i> = 1,76, 7,78 Hz, 1H), 7,20 - 7,36 (m, 3H), 6,41 (s, 1H), 4,84 (dt, <i>J</i> = 7,91, 11,54 Hz, 1H), 4,47 - 4,56 (m, 1H), 4,41 (dd, <i>J</i> = 7,91, 9,91 Hz, 1H), 2,60 (t, <i>J</i> = 7,65 Hz, 2H), 1,57 (dt, <i>J</i> = 7,59, 14,93 Hz, 2H), 1,29 (dq, <i>J</i> = 7,34, 14,87 Hz, 2H), 0,89 (t, <i>J</i> = 7,40 Hz, 3H)	472 474	A
230	(S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-3-(p-toliloxi) benzamida		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,72 (d, <i>J</i> =8,53 Hz, 1H), 7,62 (d, <i>J</i> =8,03 Hz, 1H), 7,44-7,53 (m, 2H), 7,41-7,45 (m, 1H), 7,26-7,36 (m, 2H), 7,20 - 7,25 (m, 3H), 7,17 (dd, <i>J</i> =1,63, 8,16 Hz, 1H), 6,95 (d, <i>J</i> =8,53 Hz, 2H), 4,90 (dt, <i>J</i> =8,06, 11,73 Hz, 1H), 4,56 (dd, <i>J</i> =10,04, 11,80 Hz, 1H), 4,39 (dd, <i>J</i> =7,91, 9,91 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,30 (s, 3H)	403	A

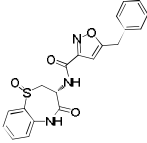
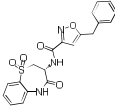
(continuación)

231	((S)-5-(ciclohexilmetil)-N-(5-metil-7-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 14,17 (s, 1H), 8,42 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,91 (dt, J = 11,6, 7,7 Hz, 1H), 4,65 - 4,73 (m, 1H), 4,50 (dd, J = 9,9, 7,3 Hz, 1H), 3,39 (s, 3H), 2,61 - 2,68 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 0,90 - 1,76 (m, 11H)	466,3	F
232	(S)-5-bencil-N-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ = 8,72 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 7,21 - 7,48 (m, 6 H), 7,07 - 7,17 (m, 1 H), 6,96 - 7,06 (m, 2 H), 6,55 (s, 1 H), 5,30 (d, J=4,5 Hz, 1 H), 4,59 (dt, J=11,7, 7,2 Hz, 1 H), 4,22 (s, 2 H), 3,47 - 3,69 (m, 2 H), 3,14(t, J=7,2 Hz, 1 H).	363	F
233	(S)-5-bencil-N-(1-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ = 9,90 (s, 1 H), 8,71 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 6,92 - 7,45 (m, 9 H), 6,56 (s, 1 H), 4,51 (dt, J=12,1, 7,3 Hz, 1 H), 4,22 (s, 2 H), 3,65 (dd, J=11,9, 10,1 Hz, 1 H), 3,17 - 3,31 (m, 1 H), 2,74 ppm (s, 3 H)	377	F
234	(S)-N-(1,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)-5-(4-metilbencil)-1H-pirazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ = 13,17 (s a, 1 H), 7,93 (d, J=7,6 Hz, 1 H), 6,89 - 7,56 (m, 8 H), 6,33 (s, 1 H), 4,35 - 4,67 (m, 1 H), 3,92 (s, 2 H), 3,49 (t, 1 H), 3,34 (s, 3 H), 2,71 (s, 3 H), 2,69 (s, 1 H), 2,26 ppm (s, 3 H)	404	F
235	(S)-5-bencil-N-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ = 8,66 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 7,22 - 7,44 (m, 6 H), 7,07 - 7,17 (m, 1 H), 6,96 - 7,06 (m, 2 H), 6,55 (s, 1 H), 5,32 (d, J=4,5 Hz, 1 H), 4,65 (dt, J=11,7, 7,0 Hz, 1 H), 4,22 (s, 2 H), 3,47 - 3,69 (m, 2 H), 3,33 ppm (s, 3 H)	377	F
236	(S)-5-bencil-N-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 9,93 (s, 1H), 8,65 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,23 - 7,40 (m, 7H), 7,11 - 7,19 (m, 1H), 7,04 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,54 (s, 1H), 4,27 - 4,48 (m, 1H), 4,21 (s, 2H), 2,63 - 2,83 (m, 2H), 2,17 - 2,39 (m, 2H)	362,0	F
237	(S)-N-(6-fluoro-8-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-((5-metil tiofen-2-il)metil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 14,53 (s a, 1H), 10,02 (s, 1H), 8,49 (s a, 1H), 6,97 - 7,03 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,73 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,61 - 6,65 (m, 1H), 4,85 (dt, J = 11,4, 7,6 Hz, 1H), 4,63 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 4,46 (dd, J = 10,1, 7,3 Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,30 (s, 3H)	416,2	F

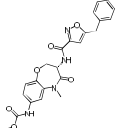
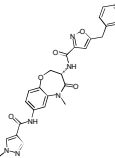
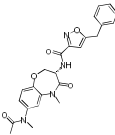
(continuación)

238	(S)-5-bencil-N-(8-metoxi-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 14,35 (s a, 1 H), 8,19 (s a, 1 H) 7,23 – 7,33 (m, 6 H) 6,99 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 6,85 (dd, J=8,28, 2,26 Hz, 1 H) 4,31 - 4,44 (m, 1 H) 4,12 (s a, 2 H) 3,79 (s, 3 H) 3,31 (s, 3 H) 2,56 - 2,68 (m, 2 H) 2,25 – 2,40 (m, 1 H) 2,14 (s, 1 H)	406,2	H
239	(S)-5-(3-fluorobencil)-N-(8-metoxi-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 14,31 (s a, 1 H), 8,21 (s a, 1 H) 7,37 (q, J=7,4 Hz, 1 H) 7,25 (d, J=8,5 Hz, 1 H) 7,03 - 7,19 (m, 3 H) 6,93 - 7,03 (m, 1 H) 6,84 (dd, J=8,28, 2,26 Hz, 1 H) 4,27 - 4,43 (m, 1 H) 4,15 (s a, 2 H) 3,79 (s, 3 H) 3,31 (s, 3 H) 2,59 - 2,71 (m, 2 H) 2,32 (d, J=8,03 Hz, 1 H) 2,08 (s, 1 H)	424,2	H
240	(S)-5-bencil-N-(6,8-difluoro-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 14,45 (s a, 1H), 10,09 (s, 1H), 8,46 (s a, 1H), 7,20 - 7,37 (m, 6H), 7,04 (dt, J = 9,3, 2,3 Hz, 1H), 4,90 (dt, J = 11,2, 7,5 Hz, 1H), 4,67 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 4,51 (dd, J = 10,1, 7,1 Hz, 1H), 4,13 (s, 2H).	400,2	H
241	(S)-5-isopentil-N-(5-metil-7-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 14,16 (s a, 1H), 8,33 - 8,45 (m, 1H), 8,04 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 8,5, 1,9 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,91 (dt, J = 11,5, 7,8 Hz, 1H), 4,69 (t, J = 11,7 Hz, 1H), 4,51 (dd, J = 9,6, 7,6 Hz, 1H), 3,39 (s, 3H), 2,73 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 2,61 (s, 3H), 1,50 - 1,63 (m, 3H), 0,91 (d, J = 6,3 Hz, 6H); EM (m/z):	440,2	H
242	(S)-5-bencil-N-(5-metil-8-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 14,41 (s a, 1H), 8,53 (s a, 1H), 7,91 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,22 - 7,36 (m, 5H), 4,89 (dt, J = 11,6, 7,9 Hz, 1H), 4,71 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 4,52 (dd, J = 9,7, 7,7 Hz, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,36 (s, 3H), 2,60 (s, 3H);	460,2	F

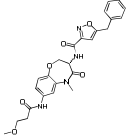
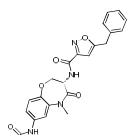
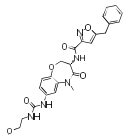
Los siguientes compuestos de referencia se prepararon mediante el procedimiento de oxidación indicado.

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

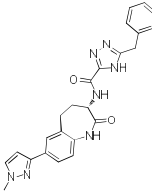
Los siguientes compuestos de referencia se prepararon mediante acilación o adición de isocianato de la amina apropiada usando el procedimiento indicado.

245	(3-(5-bencilisoxazol-3-carboxamido)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-il)carbamato de (S)-metilo		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 9,80 (s, 1H), 8,85 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,25 - 7,38 (m, 6H), 7,15 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,83 (dt, J = 11,5, 8,0 Hz, 1H), 4,49 - 4,56 (m, 1H), 4,35 (dd, J = 9,9, 7,8 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,26 (s, 3H).	451,2	J
246	(S)-5-bencil-N-(5-metil-7-(1-metil-1H-pirazol-4-carboxamido)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 9,96 (s, 1H), 8,86 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,83 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,26 - 7,38 (m, 5H), 7,19 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,87 (dt, J = 11,6, 8,0 Hz, 1H), 4,51 - 4,58 (m, 1H), 4,38 (dd, J = 9,9, 7,8 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,30 (s, 3H).	501,4	J
247	(S)-5-bencil-N-(5-metil-7-(N-metilacetamido)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 8,87 (d, 1H), 7,56 - 7,61 (m, 1H), 7,24 - 7,38 (m, 7H), 6,54 (s, 1H), 4,88 (dt, J = 11,5, 8,0 Hz, 1H), 4,60 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 4,41 - 4,47 (m, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,18 (s a, 3H), 1,83 (s a, 3H)	449,2	J

(continuación)

248	(S)-5-bencil-N-(7-(3-metoxi propanamido)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 10,12 (s, 1H), 8,85 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,26 - 7,43 (m, 6H), 7,16 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,84 (dt, J = 11,6, 8,1 Hz, 1H), 4,49 - 4,57 (m, 1H), 4,33 - 4,39 (m, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,62 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 2,55 (t, 2H).	479,2	J
249	(S)-5-bencil-N-(7-(3-etilureido)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 8,85 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,57 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,26 - 7,38 (m, 5H), 7,15 - 7,20 (m, 1H), 7,04 - 7,09 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,17 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,79 - 4,87 (m, 1H), 4,46 - 4,53 (m, 1H), 4,33 (dd, J = 9,9, 7,8 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,07 - 3,15 (m, 2H), 1,05 (t, 3H).	464,3	G
250	(S)-5-bencil-N-(7-(3-(2-metoxietil) ureido)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 8,83 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,56 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,25 - 7,39 (m, 5H), 7,14 - 7,17 (m, 1H), 7,06 - 7,10 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,26 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,84 (dt, J = 11,4, 8,1 Hz, 1H), 4,46 - 4,53 (m, 1H), 4,33 (dd, J = 9,9, 7,8 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,37 - 3,40 (m, 2H), 3,24 - 3,29 (m, 8H).	494,4	G

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

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

5

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

252	(S)-5-bencil-N-(2,5-dimetil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4,5-b][1,4]diazepin-7-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 14,45 (s a, 1H), 8,37 (s a, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,84 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,15 - 7,40 (m, 5H), 4,68 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,13 (s a, 2H), 3,57 - 3,67 (m, 1H), 3,41 - 3,50 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,38 (s, 3H)	393	F
253	(S)-5-bencil-N-(8-fluoro-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 14,40 (s a, 1H), 8,37 (s a, 1H), 8,02 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 9,6, 2,8 Hz, 1H), 7,22 - 7,38 (m, 5H), 6,44 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,72 (ddd, J = 11,5, 6,9, 4,5 Hz, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,74 (ddd, J = 11,0, 6,7, 4,5 Hz, 1H), 3,44 - 3,55 (m, 1H), 3,29 (s, 3H)	396	F
254	(S)-5-bencil-N-(7-bromo-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 8,38 - 8,66 (m, 1H), 7,77 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,02 - 7,60 (m, 7H), 4,85 (dt, J = 11,6, 7,8 Hz, 1H), 4,62 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 4,41 (dd, J = 9,9, 7,6 Hz, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,18 - 3,43 (m, 3H)	456/458	H
255	(S)-5-bencil-N-(7-bromo-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,10 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,85 (s, 2H), 7,12 - 7,47 (m, 8H), 5,12 (s a, 1H), 4,63 - 4,82 (m, 1H), 4,32 (t, J = 10,5 Hz, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,48 (s, 3H)	444	I
256	((S)-N-(6-fluoro-8-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-(2-fluorobencil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 14,49 (ninguno, 1H), 10,00 (s, 1H), 8,28 - 8,68 (m, 1H), 6,73 - 7,53 (m, 6H), 4,84 (dt, J = 11,1, 7,6 Hz, 1H), 4,61 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 4,45 (dd, J = 10,1, 7,3 Hz, 1H), 4,15 (s, 2H), 2,30 (s, 3H)	414	H

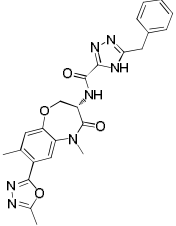
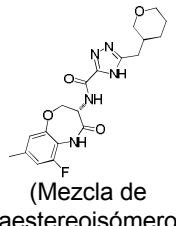
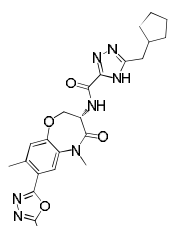
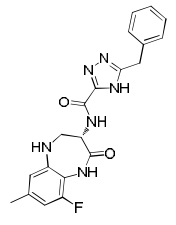
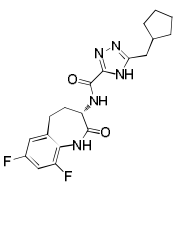
(continuación)

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

(continuación)

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

(continuación)

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

(continuación)

1273	(S)-5-(ciclopentilmetil)-N-(9-fluoro-7-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 13,94 (s a, 1H), 9,71 (s, 1H), 8,26 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,46 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,15 (s a, 1H), 4,64 (ddd, J = 10,5, 6,5, 4,0 Hz, 1H), 3,71 (dd, J = 11,0, 3,8 Hz, 1H), 3,42 - 3,50 (m, 1H), 2,75 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 2,23 - 2,36 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,48 - 1,77 (m, 6H), 1,16 - 1,30 (m, 2H)	387	F
274	(S)-5-(2,6-difluorobencil)-N-(6-fluoro-8-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 14,46 (s a, 1H), 10,01 (s, 1H), 8,39 (s a, 1H), 7,41 (quin, J = 7,5 Hz, 1H), 7,07 - 7,18 (m, 2H), 6,99 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,84 (dt, J = 11,2, 7,6 Hz, 1H), 4,57 - 4,68 (m, 1H), 4,44 (dd, J = 10,0, 7,3 Hz, 1H), 4,15 (s a, 2H), 2,30 (s, 3H)	432	F
275	(S)-5-bencil-N-(5-metil-7-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 14,45 (s a, 1H), 8,50 (s a, 1H), 8,02 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,30 - 7,36 (m, 2H), 7,22 - 7,29 (m, 3H), 4,90 (dt, J = 11,6, 7,7 Hz, 1H), 4,68 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 4,49 (dd, J = 10,0, 7,5 Hz, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,69 (s, 3H)	460	F
276	(S)-5-(2,3-difluorobencil)-N-(6-fluoro-8-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 14,40 (s a, 1H), 10,00 (s, 1H), 8,34 (s a, 1H), 7,13 - 7,33 (m, 3H), 6,99 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,85 (dt, J = 11,3, 7,5 Hz, 1H), 4,55 - 4,69 (m, 1H), 4,45 (dd, J = 10,0, 7,3 Hz, 1H), 4,18 (s a, 2H), 2,30 (s, 3H)	432	F
277	(S)-5-bencil-N-(9-fluoro-8-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 9,95 (s, 1H), 6,96-7,41 (m, 8H), 4,26-4,50 (m, 1H), 4,10 (s, 2H), 2,67-2,98 (m, 3H), 2,15-2,35 (m, 4H)	394	H

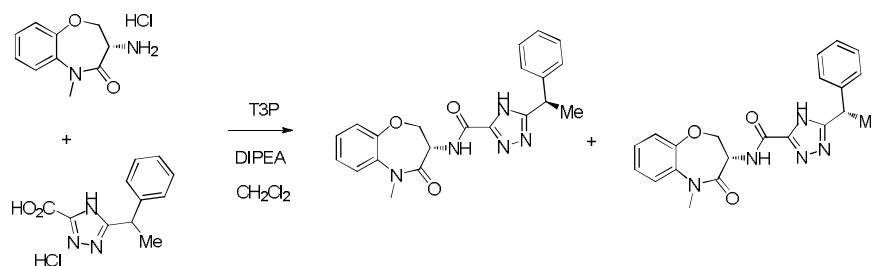
(continuación)

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

(continuación)

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

Ejemplo de Referencia 286



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

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

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

Composiciones farmacéuticas

Ejemplo A

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

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

Ejemplo B

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

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

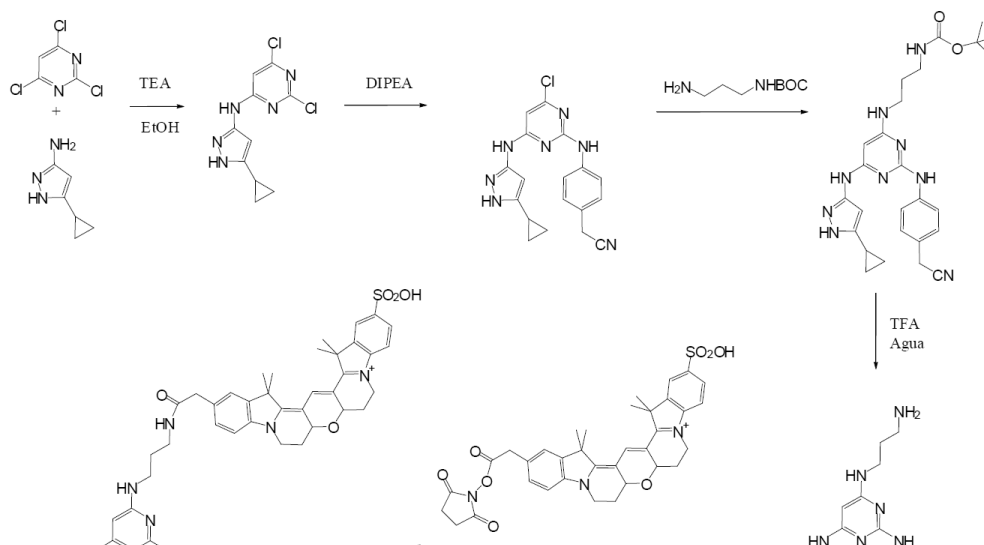
Ensayos biológicos:

20 Ensayo *in vitro* biológico

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

Como se ha determinado usando el procedimiento anterior, los compuestos del Ejemplo 12 y los Ejemplos de referencia 1-11 y 13-286 presentaron una pCl₅₀ entre aproximadamente 5,0 y 9,0. Por ejemplo, los compuestos de los Ejemplos 12, 91, 102, 161, 163 y 169 inhibieron la cinasa RIP1 en el procedimiento anterior con una pCl₅₀ media de aproximadamente 7,6, 7,6, 7,8, 7,9, 7,9 y 7,2 respectivamente. La prueba continua produjo un ligero cambio en la pCl₅₀ promedio informada para estos compuestos (Ejemplo de Referencia 161 (7,7) y Ejemplo de Referencia 169 (7,3)).

45 Preparación de (2-sulfonato de 14-(2-([3-({2-([4-(cianometil)fenil]amino)-6-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-4-pirimidinil]amino)propil]amino)-2-oxoetil)-16,16,18,18-tetrametil-6,7,7a,8a,9,10,16,18-octahidrobenzo[2",3"]indolizino[8",7":5',6']pirano[3',2':3,4]pirido[1,2-a]indol-5-io



Una disolución de 2,4,6-tricloropirimidina (Alfa, 12,25 g, 66,8 mmoles), 3-amino-5-ciclopropil-1H-pirazol (Fluorochem 8,23 g, 66,8 mmoles) y trietilamina (11,2 ml, 80,4 mmoles) en etanol (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas bajo Ar (globo). El disolvente se eliminó a vacío y el material en bruto se disolvió en acetato de etilo. La disolución se lavó con agua y se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó dando un sólido beis. El producto puro se obtuvo como un sólido cristalino blanco después de la recrystalización en acetonitrilo. Fue posible obtener una segunda cosecha. De dos ejecuciones realizadas bajo las mismas condiciones, 29,0 g (88 %) de 2,6-dicloro-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)pirimidin-4-amina. El producto contuvo ~10 % de acetonitrilo, pero se llevó a la siguiente etapa independientemente.

Una suspensión de (5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-(2,6-dicloro-pirimidin-4-il)-amina (25,8 g, 0,1 moles) y 4-aminofenilacetonitrilo (Alfa, 13,91 g, 0,11 moles) en diisopropiletilamina (Alfa, 342 ml) se agitó a 110 °C durante 16 horas bajo Ar (globo). La suspensión gomosa resultante se disolvió en DCM, se lavó con agua y se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. Cuando el DCM se redujo a un pequeño volumen, el material se dejó reposar y el producto precipitó. Después de la filtración y lavado con DCM, la formación de 2-(4-((4-cloro-6-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-2-il)amino)fenil)acetonitrilo se obtuvo como un polvo beis (10,6 g, 30,3 %).

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

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

Se dispusieron sal de ácido trifluoroacético de 2-(4-((3-aminopropil)amino)-6-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-2-il)amino)fenil)acetonitrilo (3,2 mg, 6,18 μmoles) y sal de ácido trifluoroacético de 2-sulfonato de 14-{2-[(2,5-dioxo-1-pirrolidinil)oxi]-2-oxoetil}-16,16,18,18-tetrametil-6,7,7a,8a,9,10,16,18-octahidrobenczo[2",3"]indolizino[8",7":5',6']pirano[3',2':3,4]pirido[1,2-a]indol-5-io (2,6 mg, 3,37 μmol) en un tubo Eppendorf de 2 ml y se añadió DMF (200 μl). La mezcla se agitó hasta que todo el sólido se había disuelto y luego la mezcla se basificó mediante la adición de DIPEA (2 μl, 0,011 mmoles). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se redisolvió en DMSO/MeOH (< 1 ml), se filtró (0,2 μm) y se aplicó a una columna preparativa Phenomenex Jupiter C18 y se eluyó con el siguiente gradiente (A = 0,1 % de ácido trifluoroacético en agua, B = 0,1 % de TFA/90 % de acetonitrilo/10 % de agua): velocidad de flujo

= 10 ml/min, AU = 20/10 (214 nm). El componente diana se eluyó en dos fracciones. Ambas fracciones se combinaron y se evaporaron a sequedad dando 1,4 mg de 2-sulfonato de 14-(2-([3-({4-(cianometil)fenil]amino)-6-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-4-pirimidinil]amino)propil]amino)-2-oxoetil)-16,16,18,18-tetrametil-6,7,7a,8a,9,10,16,18-octahidrobenzo[2",3"j]indolizino[8",7":5,6"]pirano[3',2':3,4]pirido[1,2-a]indol-5-io.

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

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

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

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

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

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

Ensayo *in vivo* biológico

La eficacia de inhibidores de RIP1 pueden probarse en ratones *in vivo* usando un modelo de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica accionado por TNF (Duprez, L., y col. 2011. Immunity 35(6):908-918). El modelo puede ejecutarse en una modalidad larga (usando TNF solo i.v.) que produce la terminación del estudio en ~7 h (bajo las pautas de la IACUC para la pérdida de temperatura) o una modalidad corta (usando TNF más el inhibidor de caspasa zVAD i.v.) que necesita terminarse a ~3 h (bajo las pautas de la IACUC para la pérdida de temperatura). Las manifestaciones inducidas por TNF (o TNF/zVAD) incluyen pérdida de temperatura, la producción de numerosas citocinas (incluyendo IL-6, IL-1b, MIP1□ y MIP2) en la periferia, inflamación del hígado e intestinal y un aumento de marcadores de lesión celular (LDH y CK) y hepática (AST y ALT) en suero. La inhibición de estas manifestaciones inducidas por TNF (o TNF/zVAD) puede mostrarse por vía oral o IP antes de la dosificación con compuestos seleccionados de la presente invención.

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

compuestos probados en este modelo se proporcionan en la Tabla 2.

Ejemplo (de referencia) nº	Dosis (mg/kg)	% de inhibición
12	30	93
20	30	52
45	10	91
64	30	62
125	30	25
108	30	56
161	50	85
163	10	73
176	30	34
190	30	85
97	30	70
235	30	58
236	30	23

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

Tabla 3.

Ejemplo nº	Dosis (mg/kg)	% de inhibición
12	50	87
20	50	51
161	50	82
190	50	56
235	50	73

10

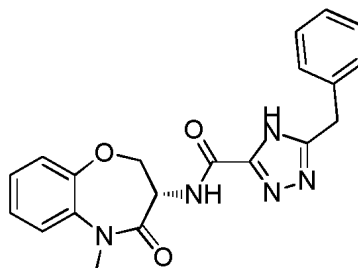
Ensayo celular *in vitro* biológico

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

25

REIVINDICACIONES

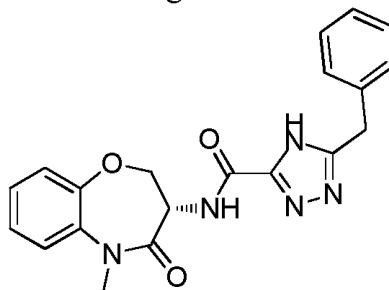
1. Un compuesto que es



o un tautómero del mismo o una sal del mismo.

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

3. El compuesto o tautómero según la reivindicación 1, que es



10 4. El compuesto o tautómero según la reivindicación 3 en forma anhidra, cristalina, preparada disolviendo (S)-5-bencil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (100 mg) en 0,9 ml de tolueno y 0,1 ml de metilciclohexano a 60 °C, después se agitó rápidamente a temperatura ambiente (20 °C) durante 4 días y **caracterizado por** los datos de difracción medidos usando radiación de cobre K-alfa:

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

15 5. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4 y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

6. El compuesto, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, para su uso en terapia.

20 7. El compuesto, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por cinasa RIP1, en el que la enfermedad o trastorno está seleccionado de enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn,

- colitis ulcerosa, psoriasis, desprendimiento de retina, retinitis pigmentaria, degeneración macular, pancreatitis, dermatitis atópica, artritis, artritis reumatoide, espondiloartritis, gota, AIJAS, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjogren, esclerodermia sistémica, síndrome antifosfolípidos, vasculitis, osteoartritis, daño/enfermedades del hígado, esteatohepatitis no alcohólica, esteatohepatitis alcohólica, hepatitis autoinmune, enfermedades hepatobiliares autoinmunes, colangitis esclerosante primaria, nefritis, celiaquía, PTI autoinmune, rechazo de trasplante, lesión por isquemia-reperusión de órganos sólidos, septicemia, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedades alérgicas, asma, dermatitis atópica, esclerosis múltiple, diabetes tipo I, granulomatosis de Wegener, sarcoidosis pulmonar, enfermedad de Behcet, síndrome de fiebre asociado a la enzima conversora de interleucina-1, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral y periodontitis.
- 5
- 10
8. El compuesto, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso según la reivindicación 7, en el que la enfermedad o trastorno es psoriasis.
- 15
9. El compuesto, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso según la reivindicación 7, en el que la enfermedad o trastorno es colitis ulcerosa.
10. El compuesto, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso según la reivindicación 7, en el que la enfermedad o trastorno es enfermedad de Crohn.
11. El compuesto, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso según la reivindicación 7, en el que la enfermedad o trastorno es artritis reumatoide.
- 20
12. El compuesto, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, para su uso en el tratamiento de artritis psoriásica.
13. El compuesto, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso según la reivindicación 7, en el que la enfermedad o trastorno es espondiloartritis.

Figura 1A

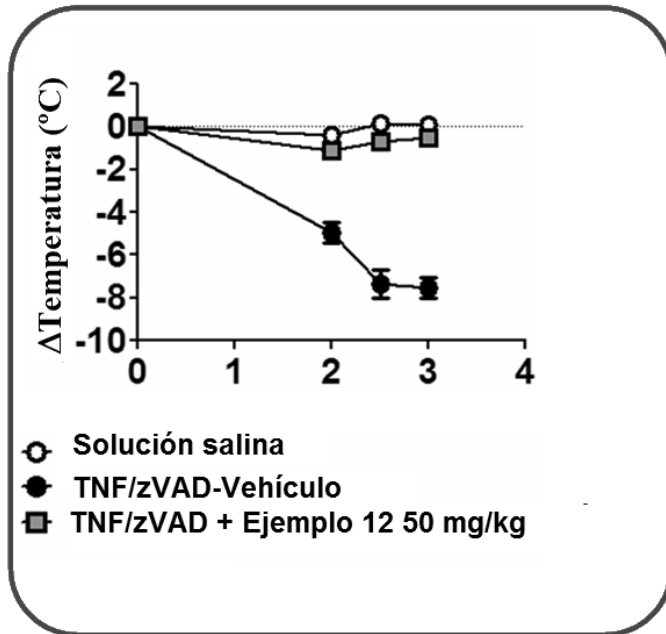


Figura 1B

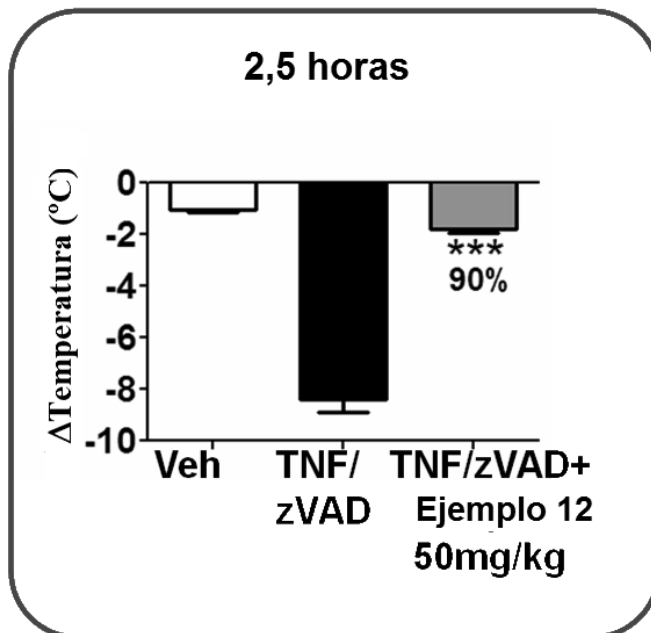


Figura 2A

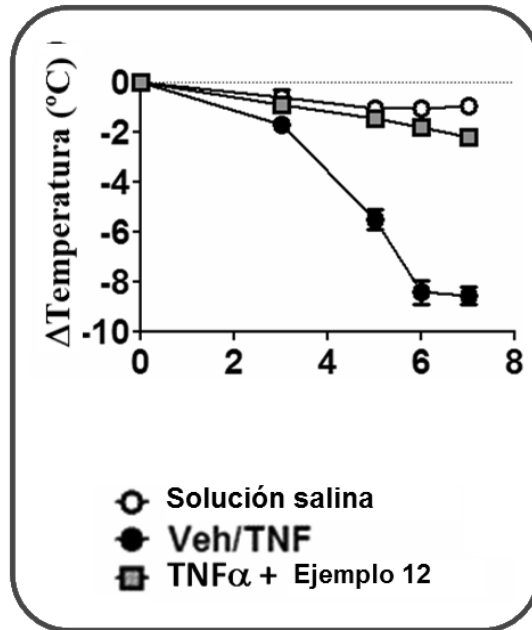


Figura 2B

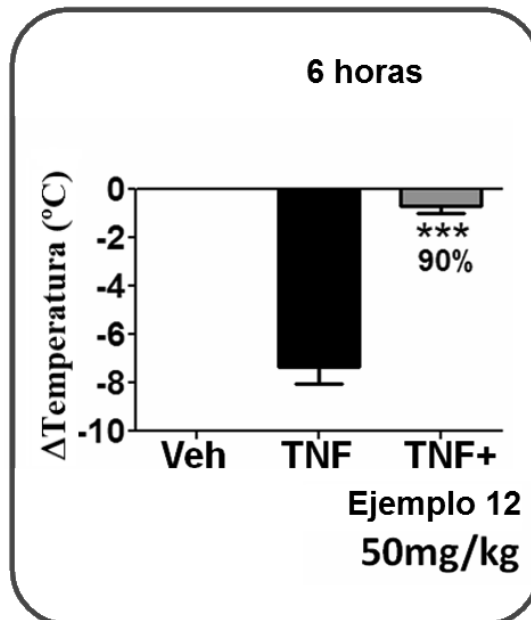


Figura 3A

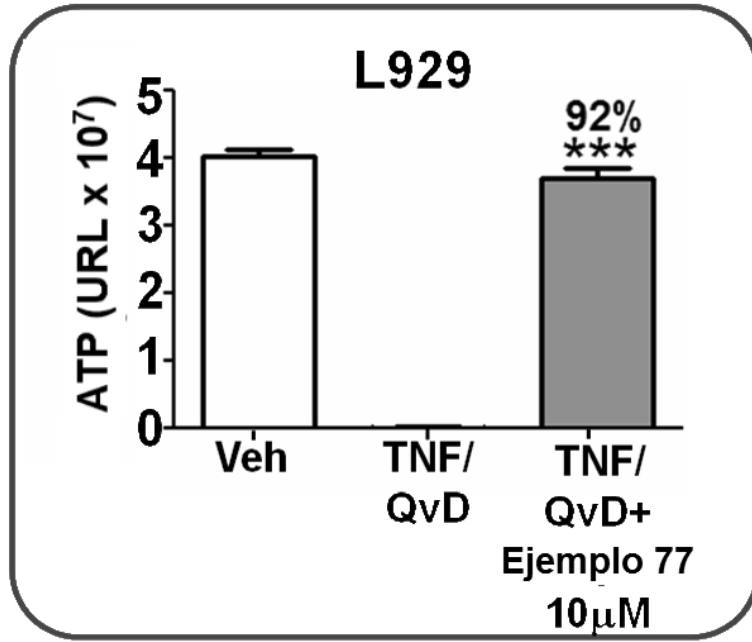


Figura 3B

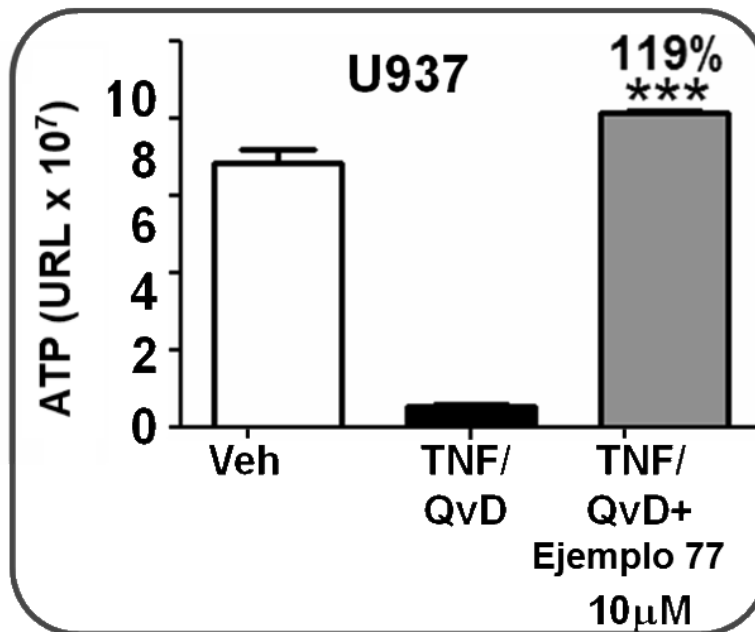


Figura 4A

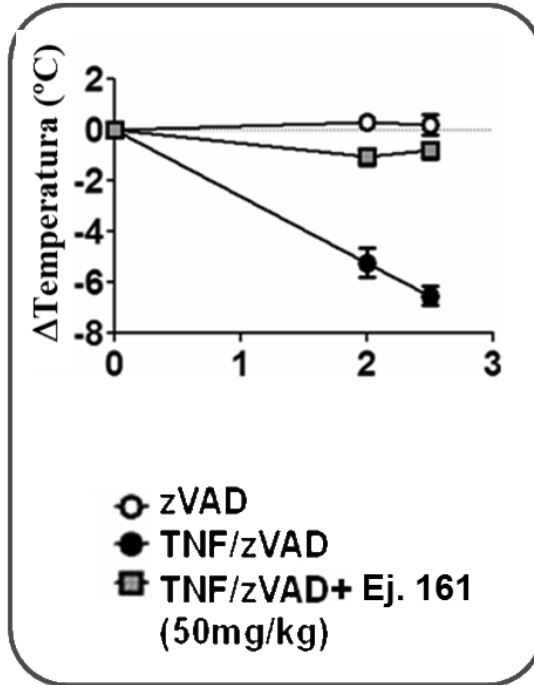


Figura 4B

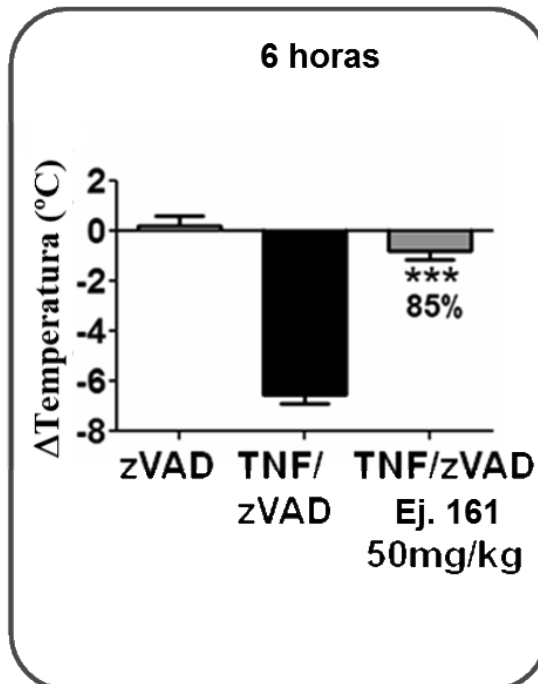


Figura 5A

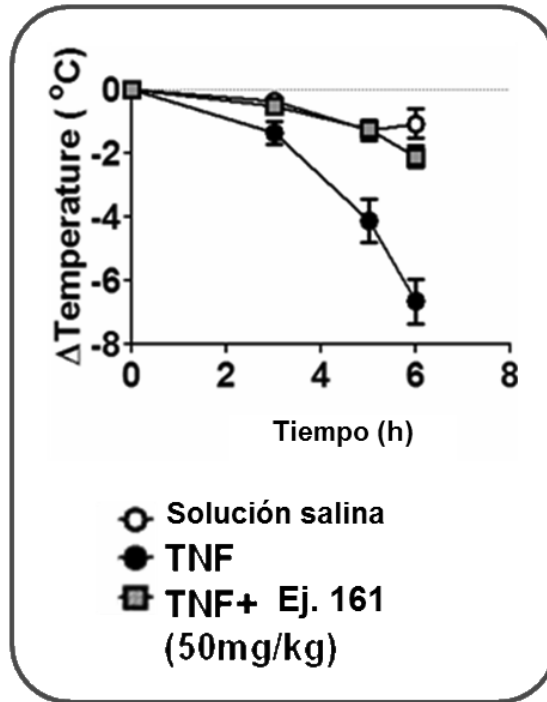


Figura 5B

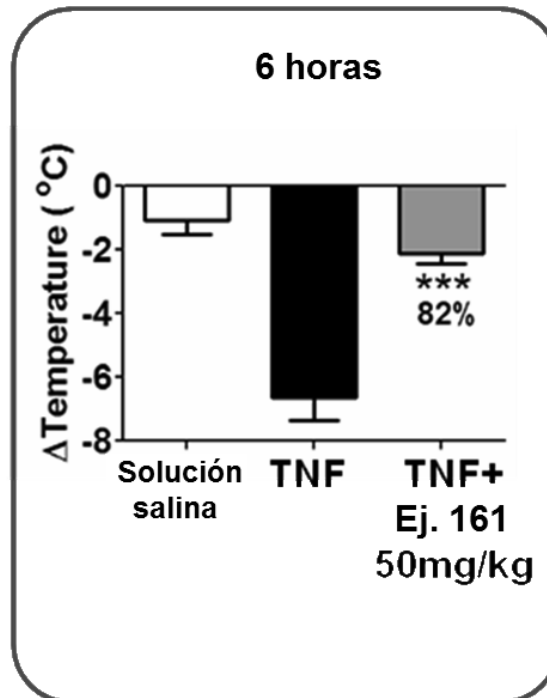


Figura 6A

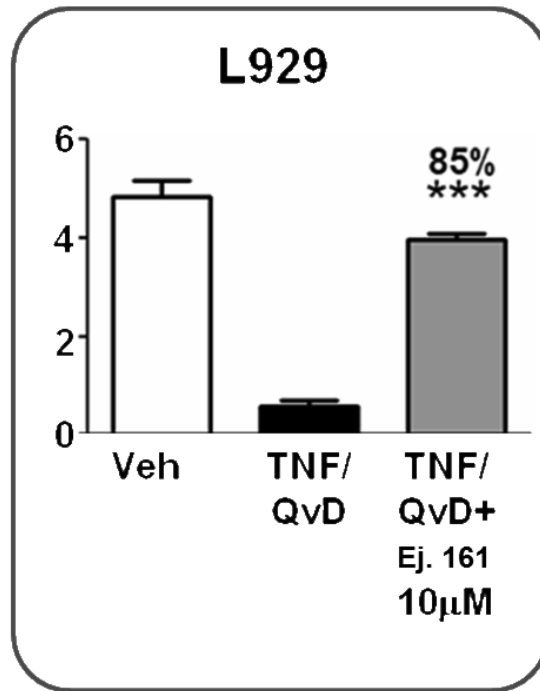


Figura 6B

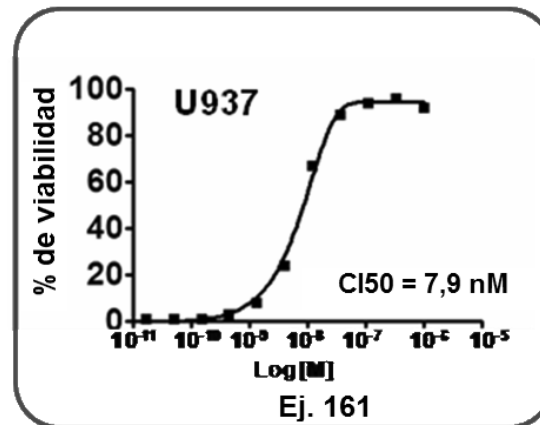


Figura 7

